

(A cura di)

Luis Augusto **Rohde**

Jan K. **Buitelaar**

Manfred **Gerlach**

Stephen V. **Faraone**

LINEE GUIDA
Federazione Mondiale

ADHD

Traduzione a cura di Alessio Bellato



CONSIGLIO DELLA FEDERAZIONE MONDIALE ADHD (Disturbo da deficit di attenzione e iperattività)

<https://www.adhd-federation.org/>

Presidente

Prof. Luis Rohde

Università Federale “Rio Grande do Sul”

Porto Alegre, Brasile

Segretario Generale

Dr. Declan Quinn

University of Saskatchewan

Saskatoon, Canada

Vicepresidente

Prof. Jan Buitelaar

Radboud University

Nijmegen, Olanda

Tesoriere

Prof. Manfred Gerlach

Università di Würzburg

Würzburg, Germany

Vicepresidente

Prof. Stephen Faraone

SUNY Upstate Medical University

Syracuse, USA

Guida Federazione Mondiale ADHD [e-book]. A cura di Luis Augusto Rohde et al., (traduzione: Alessio Bellato). Porto Alegre, Brasile, 2019. <https://www.adhd-federation.org/publications/adhd-guide.html>

Editori

Luis Augusto Rohde

Jan K. Buitelaar

Manfred Gerlach

Stephen V. Faraone

Traduzione (2023)

Alessio Bellato

LINEE GUIDA Federazione Mondiale ADHD



2019

Copyright @ 2019 Federazione Mondiale dell'ADHD.

Tutti i diritti riservati.

Cover: Paola Manica

Grafica e pubblicazione: TIPOS - design editoriale e fotografia

Traduzione: Alessio Bellato

ARTMED EDITORA LTDA., a GRUPO A EDUCAÇÃO S.A. company

Av. Jerônimo de Ornelas, 670 - Santana

90040-340 - Porto Alegre - RS

Telefono: +55 (51) 3027-7000 Fax: +55 (51) 3027-7070

São Paulo

Rua Doutor Cesário Mota Jr., 63

01221-020, Vila Buarque, Sao Paulo - SP

Telefono: +55 (11) 3221-9033

SAC 0800 703-3444 - www.grupoa.com.br

AUTORI

Luis Augusto Rohde (editore) – Professore di Psichiatria presso il dipartimento di Psichiatria dell'età evolutiva, Ospedale di Porto Alegre, Università Federale "Rio Grande do Sul", Brasile.

Jan K. Buitelaar (editore) – Professore di Psichiatria e Psichiatria dell'età evolutiva, Dipartimento di Neuroscienze Cognitive, Radboud University. Ricercatore presso l'Istituto Donders 'Brain, Cognition and Behaviour' e Direttore del Centro Universitario 'Karakter Child and Adolescent Psychiatry'.

Manfred Gerlach (editore) – Professore Associato di Neurochimica Clinica, Dipartimento di Psichiatria dell'età evolutiva, psicosomatica e psicoterapia, Università di Würzburg, Germania.

Stephen V. Faraone (editore) – Professore di Psichiatria, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, New York, USA.

David Coghill – Direttore dell'Unità di Salute Mentale dell'età evolutiva, Fondazione Financial Markets, Dipartimento di Pediatria, Facoltà di Medicina, Odontoiatria e Scienze della Salute, Università di Melbourne, Australia.

Dennis van der Meer – Ricercatore, NORMENT, Centro KG Jebsen per la Ricerca in psicosi, Divisione di Salute Mentale e Dipendenze, Ospedale Universitario e Istituto di Medicina Clinica, Università di Oslo, Norvegia.

Desiree Silva – Professore di Pediatria, University of Western Australia, Australia.

Francisco R. de la Peña Olvera – Professore di Psichiatria dell'età evolutiva, Universidad Nacional Autónoma de México, Messico. Direttore del Dipartimento di Ricerca Clinica all'Istituto Nazionale di Psichiatria "Dr Ramón de la Fuente Muñiz", Ciudad de México, Messico.

Jennifer Richards – Ricercatore post-dottorato, Università di Groningen, Dipartimento di Psichiatria, Centro Interdisciplinare di Psicopatologia e Regolazione Emotiva (ICPE), Groningen, Paesi Bassi.

Lino Palacios Cruz – Professore Associato dell'età evolutiva, Facoltà di Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Messico. Ricercatore in Scienze Mediche presso l'Istituto Nazionale della Salute, Messico. Direttore di Ricerca, programma 'PROMETEO (ADHD)', Dipartimento di Epidemiologia Clinica, Istituto Nazionale di Psichiatria "Dr Ramón de la Fuente Muñiz", Ciudad de México, Messico.

Olayinka Olusola Omigbodun - Professore e Direttore del Centro per la Salute Mentale in età evolutiva, College of Medicine, Università di Ibadan; Psichiatra dell'Età Evolutiva, University College Hospital, Ibadan, Nigeria.

Philip Asherson - Professore di Psichiatria, King's College London, Inghilterra.

Ryan J. Kennedy - Associato, Brown Clinic for ADHD and Related Disorders, Manhattan Beach, California, USA.

Thomas E. Brown - Direttore, Brown Clinic for ADHD and Related Disorders, Manhattan Beach, California, USA; Professore Associato di Psichiatria e Scienze Comportamentali, Keck School of Medicine, University of Southern California, USA.

Tobias Banaschewski - Professore di Psichiatria dell'età evolutiva, Direttore Medico, Dipartimento di Psichiatria dell'età evolutiva e Psicoterapia, Direttore, Istituto Centrale di Salute Mentale, Mannheim, Germania.

Wai Chen - Professore di Psichiatria dell'età evolutiva, University of Western Australia, Australia; Psichiatra dell'età evolutiva, Dipartimento di Salute, Western Australia, Australia.

Yi Zheng - Professore di Psichiatria, Dipartimento di Psichiatria dell'età evolutiva, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing, Cina.

EDITORI JUNIOR

Brasile: Fausto Campani | Júlia Stocchero Amaro | Márcio Lemos Sônego

Cina: He Fan | Qi Yanjie | Huang Huanhuan | Qi Junhui | Chen Sijian | Luo Jie | Yin Shengjian

Messico: Adriana Arias Caballero | Frinné Galicia Moreno | Miriam T. Serment Azuara | Maria Rosa Palacios Heredia

PREFAZIONE

Cercando le parole "ADHD" o "Disturbo da Deficit di Attenzione" in database di articoli scientifici come PUBMED o Web of Science, quasi cinquantamila articoli pubblicati su questo argomento appariranno disponibili. Allo stesso modo, una ricerca su Google utilizzando "libro ADHD/Disturbo da deficit di attenzione" probabilmente darà un numero ancor più alto di risultati. Vi chiederete, allora, a cosa serve un altro libro sull'ADHD? I membri dell'attuale consiglio della 'World Federation of ADHD' hanno riflettuto sull'importante ruolo e responsabilità della Federazione nel fornire informazioni aggiornate e basate sull'evidenza a pediatri, psichiatri, psicologi e altri professionisti della salute mentale con ridotto o nessun accesso a queste informazioni, come ad esempio coloro in Paesi a reddito medio-basso o non affiliati ad un ateneo universitario.

Invece di scrivere un libro che sia un'aggiunta all'oceano della letteratura sull'ADHD, abbiamo deciso di fornire al pubblico una risorsa completa che sia facilmente accessibile da tutti e che offra informazioni chiare, aggiornate e basate sull'evidenza riguardo al Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività, in modo che diventi uno strumento utilizzato nella pratica clinica e in ricerca. In primo luogo, il libro è una risorsa elettronica scaricabile gratuitamente da chiunque possenga una connessione internet. Ciò permetterà a chiunque, da qualsiasi parte del mondo, di accedere a questa risorsa con facilità e rapidità, indipendentemente dallo stato economico del proprio paese. Inoltre, questa guida è stata preparata in quattro lingue: inglese, spagnolo, cinese (le tre lingue più parlate in tutto il mondo) e italiano, rendendo questa guida accessibile a oltre tre miliardi di persone.

In questa guida, ci focalizzeremo su ciò che crediamo sia essenziale che ogni professionista conosca riguardo alla diagnosi e al trattamento dell'ADHD. Abbiamo preparato sei capitoli che discuteranno aspetti riguardanti la valutazione e diagnosi clinica, gli interventi a supporto di bambini, adolescenti e adulti con ADHD e le loro famiglie, e informazioni di base sull'epidemiologia e sui fattori di rischio associati con questo disturbo.

Questo libro è stato progettato e scritto da un team internazionale per un pubblico internazionale. Siamo stati molto fortunati a collaborare con ricercatori e professionisti clinici con una vasta esperienza in diversi aspetti dell'ADHD, che hanno scritto i diversi capitoli che compongono questo libro. Siamo orgogliosi di avere rappresentanti di tutti i continenti a rafforzare la mission globale della nostra Federazione e la nostra attenzione alla diversità. Questo libro è stato possibile solo grazie alla collaborazione con il nostro editore, Artes Médicas, che ha capito facilmente e immediatamente l'importanza di questa proposta e ha lavorato in modo efficiente per renderlo possibile. Artes Médicas sta lavorando per mettere a disposizione, a prezzi ragionevoli, sia una versione cartacea che una versione elettronica del libro in portoghese. I nostri ringraziamenti speciali al team di produzione e più specificamente a Claudia Bittencourt che ha lavorato a stretto contatto con noi in questa iniziativa, rendendo il processo fluido ed efficace.

La nostra profonda gratitudine a: David Coghill, Dennis van der Meer, Desiree Silva, Francisco R. de la Peña Olvera, Jennifer Richards, Lino Palacios Cruz, Olayinka Olusola Omigbodun, Philip Asherson, Ryan J. Kennedy, Thomas E. Brown, Tobias Banaschewski , Wai Chen e Yi Zheng. Vogliamo inoltre ringraziare in modo speciale i nostri collaboratori junior: Adriana Arias Caballero, Frinné Galicia Moreno, Miriam T. Serment Azuara e Maria Rosa Palacios Heredia dal Messico, He Fan, Qi Yanjie, Huang Huanhuan, Qi Junhui, Chen Sijian, Luo Jie e Yin Shengjian dalla Cina, Fausto Campani, Julia Amaro e Marcio Sônego dal Brasile per i loro inestimabili sforzi nell'organizzazione di questa risorsa.

Siamo fiduciosi che questa guida sarà utile per molti professionisti sanitari che si occupano di pazienti con ADHD, in tutto il mondo. Inoltre, ci auguriamo che questo libro sia utile anche per aiutare la popolazione mondiale a capire meglio l'ADHD e a conoscere quali strategie di intervento con validità scientifica possano aiutare e supportare i pazienti con ADHD e le loro famiglie.

Luis Augusto Rohde, Jan K. Buitelaar, Manfred Gerlach, Stephen V. Faraone (Editori)

INDICE

1.

ADHD: CAUSE.....1

Stephen V. Faraone, Lino Palacios Cruz, Francisco R. de la Peña Olvera

2.

ADHD: FATTORI NEUROBIOLOGICI.....18

Jan K. Buitelaar, Dennis van der Meer, Jennifer Richards

3.

DIAGNOSI CLINICA DELL'ADHD IN BAMBINI E ADULTI.....45

Luis Augusto Rohde, David Coghill, Philip Asherson, Tobias Banaschewski

4.

INTERVENTI PSICO-SOCIALI PER LA GESTIONE DELL'ADHD.....67

Thomas E. Brown, Ryan J. Kennedy

5.

ORGANIZZARE GLI INTERVENTI E IL TRATTAMENTO PER L'ADHD.....89

David Coghill, Wai Chen, Desiree Silva

6.

PARLARE DI ADHD CON I PAZIENTI E LE LORO FAMIGLIE.....117

Luis Augusto Rohde, Olayinka Olusola Omigbodun, Manfred Gerlach, Yi Zheng



ADHD: CAUSE

Stephen V. Faraone

Lino Palacios Cruz

Francisco R. de la Peña Olvera

Ricercatori e professionisti clinici hanno provato per molto tempo a identificare le cause dell'ADHD, guidati dall'idea che trovare le cause di questo disturbo e aumentare le nostre conoscenze riguardo ai diversi fattori collegati all'ADHD, potesse favorire l'identificazione di interventi più efficaci e mirati, o addirittura prevenire questo disturbo. In questo capitolo, ci focalizzeremo su due categorie di fattori che sono stati studiati in relazione all'ADHD: fattori genetici e fattori ambientali che influenzano lo sviluppo cerebrale.

CAUSE GENETICHE

EPIDEMIOLOGIA

Le prime evidenze dell'associazione tra ADHD e fattori genetici provengono da studi condotti su intere famiglie che hanno dimostrato come fratelli, sorelle e genitori di bambini con ADHD abbiano più probabilità di avere loro stessi questo disturbo (vedi

Figura 1.1). Come mostra la sezione A della Figura 1.1, lo studio di Manshadi e colleghi¹ è particolarmente interessante in quanto i soggetti con ADHD inclusi nello studio sono tutti adulti. Studi come quello condotto da Manshadi e colleghi sono la prima evidenza a supporto dell'idea che l'ADHD ha una componente genetica. È importante che i professionisti della salute siano a conoscenza di ciò, in quanto in molti casi il trattamento pianificato per i pazienti pediatrici con ADHD richiede la collaborazione dei loro genitori, che a loro volta potrebbero mostrare sintomi del disturbo. In questi casi, i genitori andranno maggiormente supportati nel monitorare e guidare i loro bambini riguardo all'implementazione di interventi farmacologici e/o psico-sociali.

In relazione allo studio dei fattori genetici potenzialmente associati con l'ADHD, diventa fondamentale considerare anche quegli studi che non coinvolgano solamente famiglie intere (per cui, alcuni fattori ambientali come l'esposizione ad infezioni o tossine potrebbero promuovere l'emergere dell'ADHD in diversi soggetti appartenenti allo stesso nucleo familiare). Ad esempio, risultano di notevole importanza gli studi su bambini adottati o gemelli. Un esempio di questo tipo di studi è riportato in Figura 1.2, la quale mostra come la prevalenza dell'ADHD sia minore in genitori e fratelli/sorelle adottivi di bambini con ADHD (dove il legame di parentela non è consanguineo), allo stesso livello di quanto riportato nella popolazione generale^{2,3}. Ciò suggerisce che sono proprio i fattori genetici (e non quelli ambientali) a mediare la trasmissione ereditaria dell'ADHD.

Un modo particolarmente efficace per identificare e separare le cause genetiche e quelle ambientali è lo studio dei gemelli, il quale fa affidamento su metodi sperimentali naturali. Gemelli identici o monozigoti (MZ) condividono praticamente lo stesso DNA, mentre gemelli fraterni o dizigoti (DZ) condividono, in media, circa il 50% del loro DNA (ovvero, non sono geneticamente così diversi da due fratelli non gemelli). Lo studio di gemelli monozigoti e dizigoti permette di calcolare le statistiche legate all'ereditarietà di qualsiasi disturbo e di quantificare quanto quel disturbo emerga da cause legate a mutazioni genetiche.

Al momento della preparazione di questa guida, esistono 37 studi su gemelli focalizzati sull'ADHD, riassunti in una revisione della letteratura preparata da Faraone e Larsson, che ha trovato un tasso di ereditabilità del 74% per l'ADHD.⁴ Questo dato, inoltre, non varia in base al sesso o al sottotipo di ADHD. Gli studi sui gemelli sono stati anche in grado di verificare se l'ADHD sia meglio descritto come un disturbo categorico o un insieme di tratti comportamentali distribuiti lungo un *continuum* nella popolazione. Questo lavoro suggerisce che l'ADHD è meglio descritto come un tratto quantitativo che varia da "inesistente e lieve" a "moderato e grave". Secondo questo modello, la diagnosi di ADHD è l'estremo di un tratto che si trova in tutti gli esseri umani. Come discuteremo più avanti, tali dati hanno implicazioni cliniche sui migliori approcci per identificare i casi di ADHD sottosoglia da inviare per ulteriore consultazione in contesto clinico.

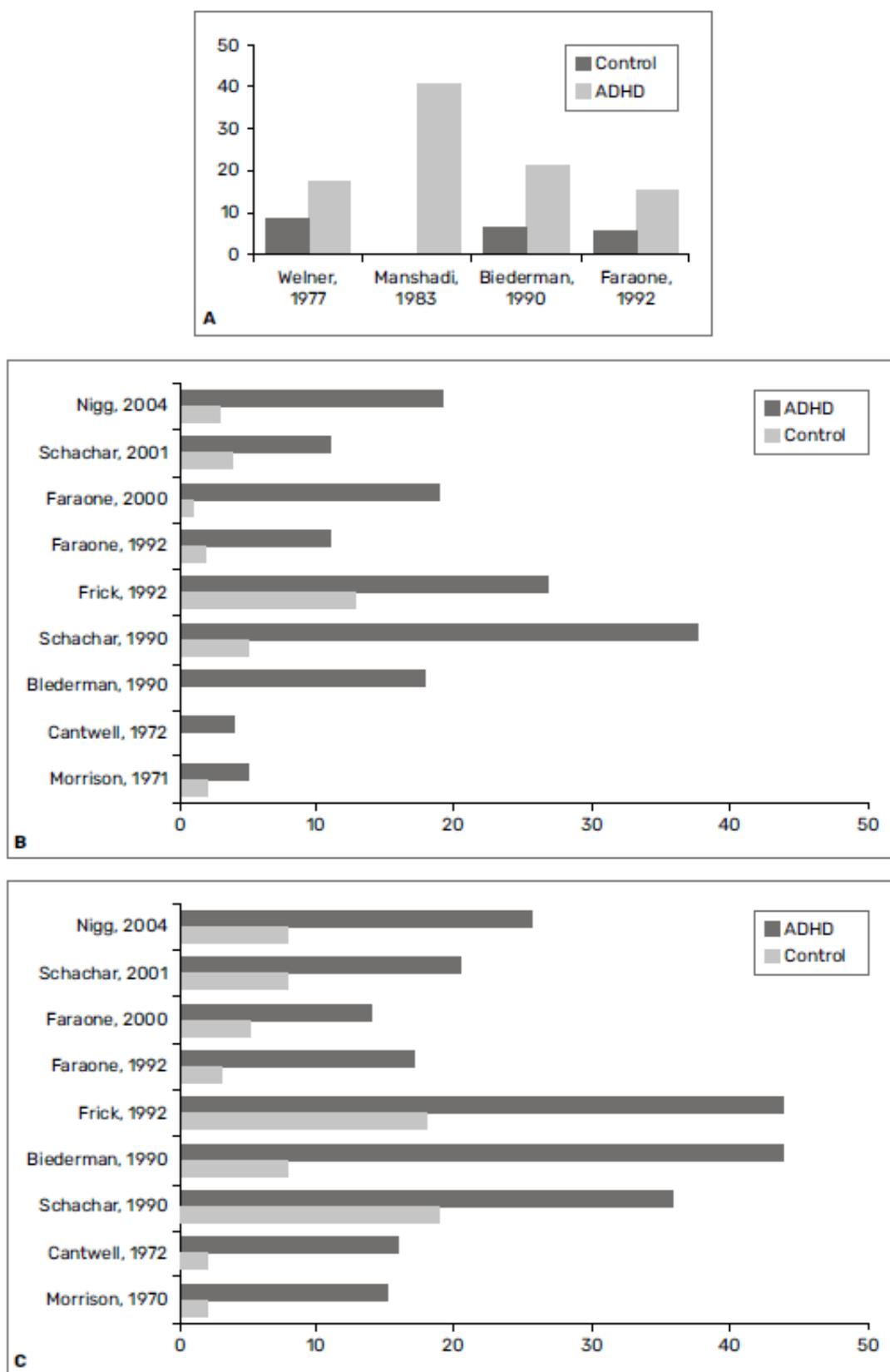


Figura 1.1. (A) ADHD in fratelli e sorelle di bambini con ADHD e neurotipici; (B) ADHD in madri di bambini con ADHD e neurotipici; (C) ADHD in padri di bambini con ADHD e neurotipici.

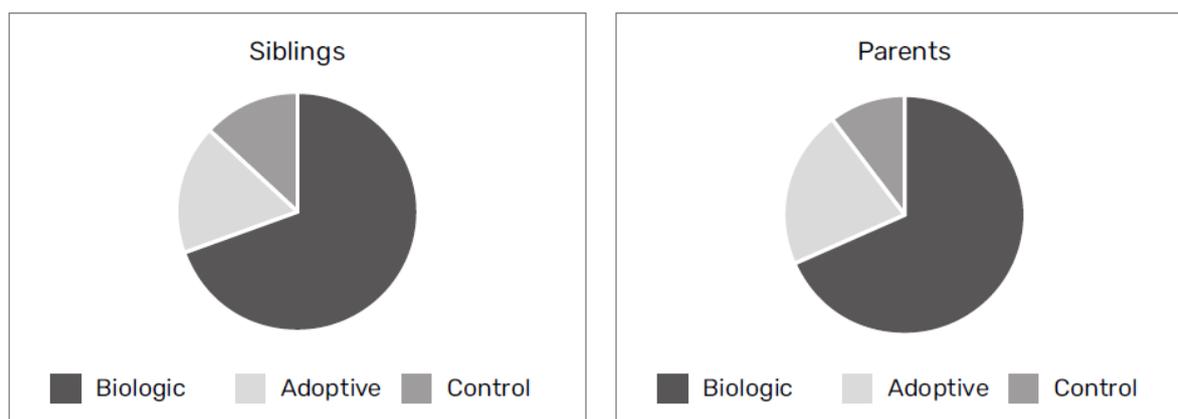


Figura 1.2. Prevalenza di ADHD in fratelli/sorelle (*Siblings*) e genitori (*Parents*), in base a studi su adozioni. Dati estrapolati da Sprich et al.³

Gli studi sui gemelli sono stati utilizzati anche per far luce sullo sviluppo e la persistenza dell'ADHD dall'infanzia all'età adulta. L'ereditabilità dell'ADHD diagnosticato clinicamente negli adulti è del 72%, che è simile a quanto riscontrato nei bambini.⁵ Come discusso da Faraone e Larsson,⁴ l'ereditabilità dell'ADHD è stabile durante la transizione dall'infanzia all'età adulta, ma fattori genetici di natura stabile o dinamica possono influenzare l'emergere di tratti ADHD dalla giovinezza alla prima età adulta. La componente stabile è un insieme di fattori genetici che influenzano l'espressione dell'ADHD per tutta la durata della vita. Dall'altro lato, i fattori dinamici sono effetti genetici che si *accendono* e *spengono* durante lo sviluppo, i quali probabilmente spiegano le differenze che si riscontrano nell'età di esordio dell'ADHD nella popolazione, e le differenze nella persistenza del disturbo in età adulta. Per una revisione della letteratura sulla genetica dell'ADHD in età adulta, consigliamo di consultare Franke et al.⁶

Gli studi sui gemelli e sulla familiarità dell'ADHD ci hanno insegnato molto sulla trasmissione dell'ADHD e dei disturbi associati, nella stessa famiglia (Faraone e Larsson⁴). Sia gli studi clinici che quelli epidemiologici hanno documentato che i bambini e gli adulti con ADHD sono a maggior rischio di disturbi antisociali, disturbi dello spettro autistico, disturbi d'ansia, disturbi dell'umore e disturbi da uso di sostanze. Fatta eccezione per alcuni disturbi d'ansia, ciascuno di questi disturbi si trova raggruppato insieme all'ADHD nella stessa famiglia. Ad esempio, studi condotti sui gemelli hanno mostrato che circa la metà della comorbidità tra diversi disturbi dell'età evolutiva è dovuta a fattori genetici condivisi. Nel caso dell'ADHD e l'autismo, questi studi hanno dimostrato che questi due disturbi originano dagli stessi fattori genetici. Il fatto che l'ADHD condivida cause genetiche con altri disturbi psichiatrici è da tenere in considerazione nella pratica clinica. Le evidenze, infatti, ci mostrano come l'idea che, quando due disturbi si verificano contemporaneamente, solo il disturbo "primario" debba essere trattato (e il secondo venga considerato

solamente come un fenomeno secondario, su cui non intervenire), sia controproducente. La *best practice*, nei contesti clinici, suggerisce che tutti i disturbi debbano essere trattati, in sequenza, a partire dai sintomi più gravi o disfunzionali.⁷

GENETICA MOLECOLARE

Negli anni '90, gli studi di genetica molecolare erano per lo più limitati ad identificare specifici geni associati all'ADHD. Questi geni venivano scelti sulla base delle teorie sull'eziologia dell'ADHD, la maggior parte delle quali era guidata dall'osservazione del fatto che i farmaci più efficaci per trattare l'ADHD modulano i circuiti dopaminergici e noradrenergici nel cervello. Gli studi di questo tipo scelgono un marcatore genetico che si trova all'interno o vicino al gene candidato, per determinare se una versione di quel marcatore sia più comune nelle persone con ADHD rispetto alle persone senza ADHD. Il marcatore può essere una singola coppia di basi di DNA (nota come polimorfismo a singolo nucleotide, *SNP*, *single nucleotide polymorphism*) o un tratto più lungo di DNA costituito da diversi SNP. Le varianti del DNA utilizzate come marcatori di solito non hanno alcun significato funzionale: sono usati solamente per localizzare il gene sul genoma. Quando un'associazione è positiva, si conclude che una variante del DNA associata all'ADHD si trova da qualche parte vicino al marcatore.

In una meta-analisi di studi genetici, Gizer e colleghi⁸ hanno trovato otto varianti del DNA associate all'ADHD. Queste varianti sono riconducibili a: il gene del trasportatore della serotonina (5HTT), il gene del trasportatore della dopamina (DAT1), il gene del recettore della dopamina D4 (DRD4), il gene del recettore della dopamina D5 (DRD5), il gene del recettore della serotonina 1B (HTR1B) e un gene codifica per una proteina di regolazione della vescicola sinaptica (SNAP25). In un'altra meta-analisi - limitata a studi su adulti con ADHD - ha rilevato che l'ADHD negli adulti è associato ad una proteina che regola la crescita dei neuroni (BAIAP2) (associata all'inibitore dell'angiogenesi specifico del cervello).⁹ Tuttavia, entrambe le meta-analisi hanno rilevato che, sebbene i risultati fossero statisticamente significativi, l'associazione tra geni specifici e ADHD è limitata, come indicato da *odds ratio* inferiori a 1,5.

Dato che il genoma umano contiene circa 20 000 geni che codificano proteine e numerosi fattori che moderano l'espressione di questi geni, gli studi sui geni candidati hanno una rilevanza clinica notevolmente limitata. Per affrontare questo problema, studi di tipo GWAS (ovvero, studi di associazione su tutto il genoma) sono stati sviluppati. Gli studi GWAS analizzano le varianti del DNA nell'intero genoma per fornire informazioni sull'associazione tra ADHD e qualsiasi gene o elemento regolatore. Poiché ciò richiede test statistici su milioni di SNP, sono necessari campioni molto grandi per ottenere risultati affidabili e validi. Per raggiungere questo obiettivo, un consorzio mondiale di ricercatori sull'ADHD è stato creato e ha contribuito a

raccogliere un campione di 20 183 persone con ADHD e 35 191 persone nel gruppo di controllo.¹⁰ Si è scoperto che dodici *loci* sul genoma umano ospitano una variante del DNA che aumenta il rischio di ADHD. Uno di questi loci è particolarmente interessante perché implica il gene *FOXP2*. È noto, infatti, che alcune varianti di questo gene aumentano il rischio di disturbi della parola e del linguaggio.

Nonostante molti studi GWAS sull'ADHD abbiano identificato geni presumibilmente coinvolti nell'ADHD, nessuno di questi corrisponde ai geni candidati che erano stati studiati negli anni '90. Solamente il *SLC9A9* ha mostrato una debole associazione con l'ADHD. Questo gene codifica per una proteina che regola il riciclo dei recettori e dei trasportatori a livello della membrana sinaptica. Ciò significa che i ricercatori degli anni '90 si sbagliavano sui geni candidati che avevano proposto come 'candidati' per spiegare l'ADHD? Forse. Tuttavia, bisogna anche riconoscere che se si volessero identificare tutte le varianti del DNA che aumentano il rischio di ADHD negli esseri umani, avremmo bisogno di campioni estremamente grandi (centinaia di migliaia di persone).

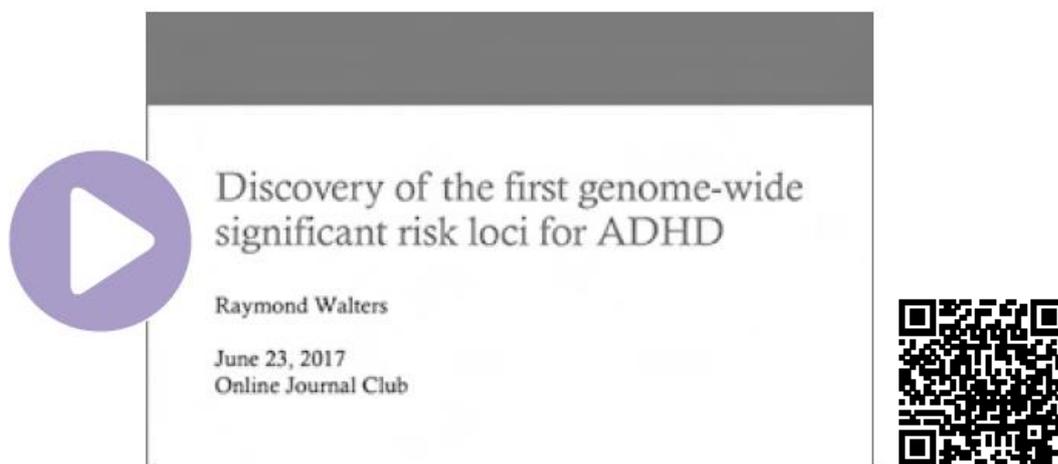
Forse il risultato più importante che è emerso dagli studi GWAS è stata la conclusione che l'ADHD è un disturbo poligenico. Per *poligenico* intendiamo che molte varianti del DNA (decine o centinaia di migliaia) incrementano il rischio di sviluppare il disturbo. Quando i poligeni dell'ADHD sono stati analizzati come un singolo insieme di geni, Demontis e colleghi¹⁰ hanno scoperto che i marcatori SNP implicavano principalmente regioni del genoma note per avere una rilevanza biologica, insieme a elementi regolatori che sono specifici del sistema nervoso centrale. Ognuna delle varianti poligeniche ha un effetto molto piccolo, quindi ne sono necessarie molte per sviluppare l'ADHD. Ciò significa che ciascun essere umano porta alcune varianti del DNA associate all'ADHD, ma solo poche persone ne hanno abbastanza per essere affette dal disturbo. Ciò rimanda alla nostra discussione sugli studi sui gemelli, riguardo al tasso di ereditabilità del 74% l'ADHD. Gli studi GWAS hanno consentito il calcolo dell'ereditabilità dovuta agli SNP che formano l'architettura poligenica dell'ADHD, che è attorno al 22%. Ciò suggerisce che i fattori poligenici rappresentano circa un terzo dell'ereditabilità dell'ADHD.

La scoperta del rischio poligenico per l'ADHD fornisce uno strumento utile per studiare la sovrapposizione genetica tra l'ADHD e altri disturbi o tratti comportamentali. Ad esempio, diversi studi sulla popolazione generale hanno dimostrato che i bambini con un rischio genetico più elevato per l'ADHD mostrano più sintomi o tratti che appartengono all'ADHD. Questa scoperta conferma la conclusione degli studi sui gemelli, secondo cui la predisposizione genetica a sviluppare l'ADHD sarebbe un tratto variabile distribuito lungo un *continuum* nella popolazione, che può dare origine ad un'ampia gamma di espressione dei sintomi (per ulteriori dettagli, consigliamo di consultare Faraone e Larsson⁴).

Oltre ai sintomi dell'ADHD, Demontis e colleghi¹⁰ hanno correlato il rischio poligenico di sviluppare ADHD con altri 220 disturbi e tratti. Questo lavoro, insieme ad altri

studi, ha confermato ciò che era stato inizialmente ipotizzato dagli studi sulla trasmissione familiare dell'ADHD e sui gemelli, ovvero il fatto che l'ADHD condivide fattori di rischio genetici con il disturbo della condotta, il disturbo depressivo maggiore, e il disturbo bipolare. Si ritiene, pertanto, che la comorbidità psichiatrica osservata nei pazienti con ADHD sia dovuta, almeno in parte, alla condivisione dei fattori di rischio genetico che includono il rischio genetico di sviluppare ADHD. Oltre a queste associazioni, Demontis et al.¹⁰ hanno anche scoperto che il rischio genetico per l'ADHD era correlato con il rischio genetico per altri tratti, come obesità e tabagismo. Inoltre, gli autori hanno riscontrato una correlazione negativa tra l'ADHD e anni di istruzione, completamento dell'università, quoziente intellettivo e benessere soggettivo. Questi risultati sono in linea con quanto abbiamo appreso dagli studi clinici sull'ADHD.

Si è anche scoperto che il rischio genetico per l'ADHD è positivamente correlato con il rischio genetico per malattie coronariche e cancro ai polmoni: ciò suggerisce che le persone con ADHD sono più a rischio per questi disturbi della popolazione generale. Inoltre, il punteggio di rischio per l'ADHD è associato con l'aver una famiglia numerosa e avere figli in giovane età. Questi risultati sono coerenti con gli studi longitudinali sull'ADHD. Punteggi di rischio genetico più elevati per l'ADHD sembrano anche predire un'età di morte più giovane della madre e del padre dell'intervistato. Questa scoperta potrebbe essere dovuta al rischio genetico condiviso tra l'ADHD, l'obesità e problemi generali di salute.



“Scoperta dei primi fattori di rischio genetici dell'ADHD” [in lingua inglese].

<https://www.youtube.com/watch?v=sfHDoD01eqc>

Fino ad ora, abbiamo discusso solo varianti del DNA comuni, cioè quelle che si verificano in più dell'uno per cento della popolazione. Le teorie attuali suggeriscono che la predisposizione genetica per la maggior parte dei casi di ADHD sia dovuta a queste numerose varianti comuni che costituiscono il rischio poligenico per il

disturbo. Detto questo, sono state anche scoperte varianti rare che causano l'ADHD o tratti del disturbo. Le prime informazioni sulle varianti rare sono giunte da studi sulle anomalie cromosomiche sindromiche come la sindrome velo-cardio facciale, la sindrome dell'X fragile, la sindrome di Turner, la sclerosi tuberosa, la neurofibromatosi, la sindrome di Klinefelter e la sindrome di Williams. I sintomi dell'ADHD sono frequentemente evidenti in pazienti con queste condizioni.

Sebbene gli studi GWAS siano stati sviluppati per analizzare varianti comuni, questo metodo può anche rilevare varianti del numero di copie (*CNV, copy number variants*) grandi e rare. Le CNV eliminano o duplicano un'ampia sezione di DNA che potrebbe contenere parte di un singolo gene o più geni. Poiché molte CNV creano grandi lesioni genomiche, hanno probabilmente chiare conseguenze sul funzionamento dei geni. La maggior parte degli studi sulle CNV nell'ADHD ha riscontrato una maggior presenza di queste varianti tra i pazienti con ADHD rispetto ai controlli. Questi dati sono stati riassunti da Thapar et al.,¹¹ che hanno riportato un maggior numero di delezioni e duplicazioni in persone con ADHD rispetto a neurotipici. Le CNV trovate negli studi sull'ADHD hanno mostrato alcune sovrapposizioni con le CNV trovate negli studi sulla schizofrenia e sull'autismo. Thapar et al.¹¹ hanno inoltre dimostrato che le CNV dell'ADHD influenzano i geni nelle seguenti vie biologiche: trasporto di elettroni respiratori, processo catabolico del composto organico azotato, attività del trasportatore trans-membrana, processo catabolico del derivato dei carboidrati, attività del canale ionico ligando-dipendente, attività della metiltransferasi, trasporto trans-membrana e attività del canale a controllo ionico.

Un altro approccio alla scoperta di varianti rare utilizza il sequenziamento dell'intero genoma o il sequenziamento dell'intero esoma. Questi metodi vengono utilizzati per scoprire rari SNP, chiamati varianti rare a singolo nucleotide (*SNV, single nucleotide variants*). Poiché gli studi sul sequenziamento dell'ADHD sono ancora agli inizi, è troppo presto per trarre conclusioni definitive sul ruolo degli SNV nell'ADHD. Per una recente revisione della letteratura, si prega di consultare Faraone e Larsson.⁴

CONCLUSIONE: CAUSE GENETICHE

Non ci sono dubbi che, in base alle conoscenze attuali, sia confermato il fatto che in persone con ADHD si trovino varianti del DNA che, operando attraverso meccanismi ancora sconosciuti, causano deficit di attenzione, iperattività e impulsività. La maggior parte di queste varianti sono molto comuni, tanto che ognuno porta con sé un certo rischio genetico per l'ADHD. Ciò crea un'architettura genetica poligenica e conferma l'ipotesi che il rischio di ADHD, e la sua espressione sintomatologica, siano una serie di tratti che variano continuamente nella popolazione. Per i professionisti della salute, ciò significa che le persone che arrivano in clinica con sintomi sottosoglia

dell'ADHD siano soggetti ad un certo rischio biologico per il disturbo, anche se non soddisfano completamente i criteri diagnostici.

FATTORI AMBIENTALI

EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE

Quando si discute di causalità, gli studi sulle varianti di rischio del DNA hanno un chiaro vantaggio rispetto agli studi sui fattori ambientali. Il nostro genoma, infatti, comincia ad esistere prima della nostra nascita e alla conseguente esposizione all'ambiente esterno. Ciò significa che quando gli scienziati scoprono un'associazione tra ADHD e una variante del DNA, è chiaro che avere l'ADHD non può "causare" una specifica variante del DNA, ma sembra più logico concludere che una variante del DNA aumenta il rischio di sviluppare la sintomatologia. Gli studi sui fattori ambientali non possono raggiungere le stesse conclusioni. Ad esempio, se uno studio documenta che la povertà è associata all'ADHD, ciò potrebbe significare che una cattiva alimentazione, lo stress e altri fattori concomitanti alla povertà aumentano il rischio di ADHD. Ma è anche possibile che avere l'ADHD porti a livelli di istruzione più bassi, prestazioni lavorative peggiori e quindi aumenti la probabilità - per i genitori con un alto rischio genetico di sviluppare ADHD - di vivere in povertà. Pertanto, si deve sempre tenere in considerazione il potenziale di tale "causalità inversa" quando si valutano i fattori di rischio ambientali per l'ADHD, e valutare se questi sono stati presi in considerazione. Detto questo, è importante ricordare che quando un membro di una coppia di gemelli omozigoti ha l'ADHD, il rischio per il co-gemello di sviluppare ADHD è solo del 50% circa. Pertanto, i fattori di rischio ambientali sono 'necessari' per incrementare la probabilità totale di sviluppare ADHD, sottolineando un ruolo chiave dei fattori ambientali nell'eziologia dell'ADHD.

Alcuni fattori ambientali di rischio per l'ADHD sono dovuti all'esposizione a tossine, alla mancanza di nutrienti o a traumi. Molti studi, ad esempio, hanno esaminato gli effetti del ferro e dello zinco sull'ADHD, fatto che entrambi questi elementi sono essenziali per la produzione di noradrenalina e dopamina nel cervello. In una meta-analisi, Scassellati et al.¹² hanno osservato come la carenza di ferro e bassi livelli di zinco nel sangue siano associati all'ADHD. Tra le tossine studiate nei pazienti con ADHD, la prova più forte implica la contaminazione da piombo. Nella loro meta-analisi, Scassellati et al.¹² hanno rilevato che, rispetto al gruppo di controllo, i casi di ADHD avevano maggiori probabilità di essere stati esposti al piombo.

Molti studi hanno testato l'idea che complicazioni della gravidanza o del parto potrebbero causare l'ADHD, danneggiando il cervello nelle prime fasi del suo sviluppo. Sebbene la letteratura presenti risultati contrastanti, l'idea predominante è che complicazioni in gravidanza o durante il parto siano fattori di rischio per l'ADHD, probabilmente a causa della privazione di ossigeno (ipossia), ma solamente quando questo problema diventa cronico, provocando danni al feto in un lungo periodo di

tempo (singoli eventi, infatti, non sembrano associati ad un maggiore rischio di sviluppare ADHD). Tra i fattori di rischio più studiati, la prematurità e il basso peso alla nascita incrementano di tre volte il rischio di sviluppare ADHD in futuro (vedi una recente meta-analisi della letteratura¹³). Tuttavia, è importante notare che la prematurità e il basso peso alla nascita sono fattori generali di rischio per molti disturbi mentali (non sono, infatti, specifici per l'ADHD). Ad ogni modo, le raccomandazioni cliniche suggeriscono di considerare il fatto che bambini con basso peso alla nascita o nati molto prematuramente, sono a maggior rischio di sviluppare l'ADHD, e potrebbero beneficiare di uno screening/valutazione per l'ADHD da parte dei professionisti della salute.

Un altro fattore di rischio ambientale ampiamente studiato in relazione all'ADHD è il fumo materno durante la gravidanza. È infatti ben documentato che il fumo durante la gravidanza pone il feto a rischio di complicazioni alla nascita, incluso il basso peso alla nascita, che è associato con un maggior rischio di sviluppare ADHD. Il fumo materno pone anche il feto a rischio di ipossia, che - allo stesso modo - è stata associata all'ADHD. Anche se la meta-analisi di Langley et al.¹⁴ ha concluso che i bambini le cui madri fumano durante la gravidanza hanno un rischio di ADHD aumentato di 2,4 volte, questa è ancora un'area di dibattito perché è noto che l'ADHD e il suo rischio poligenico sono associati a comportamenti legati al fumo nella madre stesse. Pertanto, le madri con ADHD potrebbero fumare più delle madri senza ADHD, e il rischio aumentato di sviluppare ADHD nei bambini potrebbe essere associato ai fattori genetici correlati all'ADHD nella madre, e non al fumo. La tesi in supporto a questa ipotesi è che il fumo materno sia un plausibile fattore di rischio di sviluppare ADHD nella progenie in quanto la nicotina altera l'attività del trasportatore della dopamina, che è anche il sito d'azione dei farmaci stimolanti efficaci per l'ADHD.

Una meta-analisi ha dimostrato che le persone che subiscono lesioni cerebrali traumatiche lievi sono a rischio di sviluppare l'ADHD.¹⁵ Altri studi hanno anche mostrato un'associazione tra ADHD e grave deprivazione nella prima infanzia: ciò è emerso dagli studi su molti bambini che hanno trascorso i primi anni di vita in orfanotrofi rumeni (con un'alimentazione povera e quasi nessun contatto umano) e che hanno poi sviluppato l'ADHD.¹⁶

I fattori di rischio ambientale per l'ADHD che sono stati confermati da meta-analisi includono:

- Il parto pretermine¹⁷
- L'esposizione prenatale al fumo materno¹⁸
- L'esposizione prenatale al metilmercurio dovuta al consumo materno di pesce¹⁹
- L'esposizione al piombo²⁰
- La carenza perinatale di vitamina D²¹.

In base alle meta-analisi che abbiamo a disposizione, possiamo anche escludere con certezza altri fattori ambientali che sono stati, in passato, erroneamente associati all'ADHD. Questi includono il consumo di zucchero,²² il metilmercurio nei vaccini,¹⁹ l'insufficienza dell'ormone tiroideo materno,²³ la restrizione del sonno,²⁴ il taglio cesareo²⁵ e l'intensità di esposizione alla luce solare.²⁶

In base alla letteratura, è facile osservare come le esposizioni a tossine, le complicanze della gravidanza e del parto, le lesioni cerebrali traumatiche e la grave privazione istituzionale possano influenzare il cervello in via di sviluppo e aumentare il rischio di sviluppare ADHD. Oltre a tali avversità biologiche, gli studi hanno anche implicato esperienze psicosociali avverse come fattori di rischio per l'ADHD. Alcuni esempi di stress psicosociale che colpiscono i bambini sono il disagio coniugale, problemi familiari e la bassa classe sociale. In uno studio sulla popolazione condotto in Ontario, Canada, la disfunzione familiare e il basso reddito hanno predetto la persistenza e l'insorgenza di uno o più disturbi psichiatrici durante un periodo di follow-up di quattro anni.

Altri potenziali fattori di rischio per l'ADHD sono la scarsa istruzione materna, la bassa classe sociale e la genitorialità *single*. Ad esempio, diversi studi hanno dimostrato che le madri di bambini con ADHD hanno modelli di comunicazione più negativi, più conflitti con il loro bambino, e una maggiore intensità di rabbia rispetto alle madri di bambini senza ADHD; e che le famiglie di bambini con ADHD hanno maggiori probabilità di avere livelli più elevati di conflitto cronico, diminuzione della coesione familiare ed esposizione alla psicopatologia genitoriale. Tuttavia, come precedentemente discusso, la maggior parte dei fattori ambientali discussi in questo paragrafo potrebbe agire più come una serie di fattori scatenanti per diversi problemi di salute mentale, e non essere specifici per l'ADHD. Ad esempio, lo stress è in molti casi un fattore scatenante per la gastrite per coloro con predisposizione genetica a questo disturbo, mentre funge da fattore scatenante per l'asma per coloro che sono vulnerabili a questo disturbo. Potrebbe essere lo stesso in relazione all'associazione tra fattori di rischio ambientali e l'ADHD.

INTERAZIONE TRA FATTORI GENETICI e AMBIENTALI

Sebbene abbiamo discusso i fattori di rischio genetici e ambientali separatamente, per comprendere appieno l'eziologia dell'ADHD dobbiamo considerare come i geni e l'ambiente interagiscano per causare il disturbo. Due aree di chiara importanza teorica sono l'interazione gene-ambiente e l'epigenetica.

Le varianti del DNA che aumentano il rischio di ADHD non lo fanno in un ambiente sterile, ma risiedono in cellule dove costruiscono proteine in risposta ai segnali cellulari. In alcuni casi, l'ambiente circostante può generare questi segnali. L'interazione tra gene-ambiente verifica quando i geni mutanti causano un certo disturbo o malattia solo in presenza di segnali specifici dall'ambiente. Ad esempio,

l'anossia fetale crea stress ossidativo che potrebbe innescare una cascata di eventi che porteranno, più tardi nella vita, a uno sviluppo cerebrale atipico. Le persone con varianti genetiche che predispongono a più deboli difese dallo stress ossidativo saranno meno in grado di difendersi dallo stress ossidativo e avranno più probabilità di subire impatti negativi sul cervello.

Sebbene ci siano molti studi sull'interazione gene-ambiente nell'ADHD, nessuno di essi è stato replicato in modo coerente da giustificare una discussione finale. Una scoperta chiave viene dallo studio GWAS che abbiamo descritto nella sezione precedente. Come precedentemente illustrato, solo il 30% dell'ereditabilità dell'ADHD potrebbe essere spiegato dall'architettura poligenica, mentre una parte del restante 70% è probabilmente rappresentata da varianti rare e dall'interazione gene-ambiente che, sfortunatamente, è molto difficile da studiare, dato l'enorme numero di fattori di rischio ambientale rilevanti da studiare e le possibili interazioni gene-ambiente.

L'epigenetica si riferisce ad un campo di studio che esamina come l'ambiente modifica il genoma per cambiare l'espressione dei geni. Le modifiche epigenetiche non modificano la struttura chimica del DNA, ma usano meccanismi come la metilazione e l'acetilazione dell'istone per modificare l'accessibilità del DNA agli elementi necessari per innescare la sua espressione. Sebbene tutte le cellule contengano genomi completi di DNA, ogni cellula esprime solo un piccolo sottoinsieme di quel DNA, motivo per cui abbiamo cellule con funzioni specializzate come i neuroni della dopamina e le cellule della glia. Controllando l'espressione genica, gli eventi epigenetici consentono il verificarsi di questa specializzazione. L'importanza di tali meccanismi per l'ADHD è illustrata dallo studio GWAS che ha scoperto che gran parte dell'ereditabilità dell'ADHD è spiegata da polimorfismi a singolo nucleotide nelle regioni che regolano i geni, piuttosto che nei geni stessi. Sebbene ci siano pochi studi epigenetici sull'ADHD per trarre conclusioni definitive, è probabile che quest'area di ricerca potrà chiarire, in futuro, i meccanismi di interazione tra fattori genetici e ambientali, e l'ADHD.²⁷

CONCLUSIONE: FATTORI AMBIENTALI

I dati sostanziali da studi epidemiologici implicano un ruolo chiave dell'ambiente nell'eziologia dell'ADHD. Fattori di rischio ambientali per l'ADHD includono aggressioni biologiche sul cervello in via di sviluppo dovute all'esposizione a tossine, fumo materno, complicazioni anossiche alla nascita, lesioni cerebrali traumatiche lievi e deprivazione istituzionale. Anche lo stress psico-sociale dovuto a disagio coniugale o problemi familiari, e la bassa classe sociale, sono stati identificati come fattori di rischio per l'ADHD da studi epidemiologici. Sebbene ci si aspetti che l'interazione gene-ambiente e gli effetti epigenetici medino questi rischi ambientali, queste aree di ricerca non sono sufficientemente mature per offrire risultati conclusivi sull'eziologia dell'ADHD.



Podcast – Esperti di ADHD [in lingua inglese].

<https://additudemag.libsyn.com/tmpslug>

DISCUSSIONE

Nonostante la strada da percorrere prima di comprendere appieno l'eziologia dell'ADHD sia ancora lunga, sono stati compiuti molti progressi negli ultimi anni. Siamo certi che l'ADHD è in parte ereditario e che, per la maggior parte dei casi, sono necessarie molte varianti di rischio del DNA prima che il disturbo diventi evidente. Queste varianti di rischio si combinano e interagiscono con diversi fattori di rischio ambientali, dando origine alla fisiopatologia del disturbo. Nei prossimi decenni, siamo certi che verranno scoperti altri fattori di rischio genetici e ambientali più comuni e rari. Questo processo porrà le basi per scoperte che miglioreranno la terapia e, forse, consentiranno di sviluppare strumenti per ridurre la probabilità di sviluppare il disturbo.

Potrebbe sembrare sconcertante rendersi conto che nessuna delle varianti significative dell'intero genoma scoperte dagli studi GWAS era stata ipotizzata come rilevante dai modelli teorici inizialmente sviluppati sulla fisiopatologia dell'ADHD. I loci scoperti ad oggi sembrano contrastare l'ipotesi che l'ADHD sia causato da disregolazione nella trasmissione catecolaminergica. Come suggerito da Hess et al.,²⁸ tale disregolazione potrebbe essere secondaria all'eziologia primaria dell'ADHD. In base a questo modello, gli eventi eziologici che hanno effetti sullo sviluppo precoce porterebbero ad aggiustamenti secondari da parte del cervello, con conseguente disregolazione dei sistemi catecolaminergici e comparsa dei sintomi tipici dell'ADHD.

Una delle scoperte più notevoli degli studi genetici, sia epidemiologici che molecolari, è la conclusione che la diagnosi di ADHD è l'estremo di un tratto dimensionale distribuito lungo un continuum nella popolazione. Questa scoperta suggerisce che l'ADHD è analogo all'ipertensione e che gli approcci diagnostici dovrebbero prendere in considerazione la definizione dell'intero continuum dei "tratti dell'ADHD" insieme alla soglia per definire quando la manifestazione di questo tratto diventa clinicamente

significativa. La descrizione di questo continuum nei futuri sistemi diagnostici dovrebbe aiutare i medici a determinare come diagnosticare e trattare i pazienti che sono appena al di sotto dell'attuale soglia per la diagnosi. Un paragone appropriato è con la disabilità intellettiva. La maggior parte delle forme di disabilità intellettiva seguono la distribuzione normale dell'intelligenza nella popolazione, con rari casi categoricamente diversi.²⁹ Una visione dimensionale dell'ADHD potrebbe allora cambiare la domanda "L'ADHD è sotto-diagnosticato o sovra-diagnosticato?" in "Dove dovremmo collocare la soglia diagnostica per l'ADHD?". Poiché l'ADHD sottosoglia può essere associato a sostanziale morbilità,^{2,30-33} è necessario delimitare un intervallo diagnostico per definire ciò che si potrebbe chiamare "ADHD borderline" (seguendo l'analogia con l'ipertensione).

Faraone e colleghi³⁴ hanno descritto due modelli concorrenti dell'eziologia dell'ADHD: l'eterogeneità eziologica e la causalità multifattoriale. Molte ricerche mostrano che l'ADHD è un disturbo clinicamente eterogeneo per quanto riguarda la natura e la gravità dei sintomi, l'estensione della comorbilità psichiatrica, il grado di disfunzionalità, la presenza di problemi neuropsicologici, e il decorso del disturbo. L'ipotesi dell'eterogeneità eziologica postula che l'eterogeneità clinica sia rispecchiata dall'eterogeneità negli eventi che portano alla comparsa dell'ADHD, e prevede che l'ADHD possa essere separato in due o più classi con diverse cause genetiche e/o ambientali.

In contrasto con il modello di eterogeneità eziologica, il modello multifattoriale postula che tutti i casi di ADHD derivino da un singolo pool di variabili genetiche e ambientali – ciascuna di scarso effetto – che si combinano per produrre una vulnerabilità generale al disturbo. Con l'aumentare della vulnerabilità cumulativa, l'espressione dei sintomi e delle menomazioni dell'ADHD diventa più probabile. A livelli inferiori di vulnerabilità, altri disturbi correlati all'ADHD potrebbero emergere (ad esempio, deficit neuropsicologici, difficoltà di apprendimento, disregolazione emotiva). Il modello multifattoriale presuppone che nessun singolo fattore sia sufficiente a causare l'ADHD, e l'insieme dei fattori di rischio potrebbe essere molto diverso da caso a caso. Ad esempio, se ci sono 100 fattori di rischio per l'ADHD e 50 sono necessari per sviluppare l'ADHD, due diversi pazienti potrebbero essere stati esposti a fattori di rischio molto diversi per l'ADHD ma sviluppare lo stesso disturbo (seppur, con notevoli differenze a livello comportamentale).

Dato che l'ADHD ha dimostrato di essere poligenico e che sono stati scoperti molti fattori di rischio ambientali, il modello multifattoriale dell'ADHD sembra più coerente con i dati, rispetto al modello di eterogeneità eziologica. A parte i rari casi causati da gravi anomalie nei cromosomi, da CNV o SNV, non ci aspettiamo che l'ADHD sia infatti facilmente suddivisibile in entità eziologiche separate. La Figura 1.3 fornisce una rappresentazione schematica di come i geni e l'ambiente interagiscano per produrre ADHD persistente (ovvero, non trattabile), ADHD remittente (ovvero, trattabile) e ADHD sottosoglia. Sembra probabile che questo modello dell'ADHD

possa spiegare – almeno in parte – l’eziologia del disturbo, con la consapevolezza che siano necessari ulteriori studi per chiarire il numero di casi di ADHD dovuti a varianti rare e quanto l’interazione gene-ambiente spieghi l’eziologia dell’ADHD.

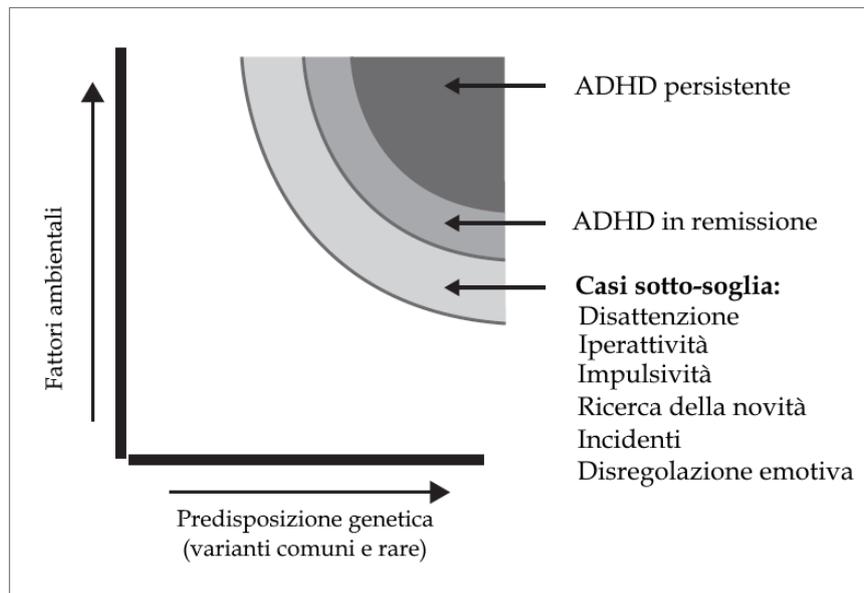


Figura 1.3. Modello teorico dell’eziologia dell’ADHD.

Dichiarazione di conflitto di interessi

Nell'ultimo anno, il Dr. Faraone ha ricevuto reddito, reddito potenziale, spese di viaggio, sostegno alla formazione continua e/o sostegno alla ricerca da Otsuka, Arbor, Ironshore, Shire, Akili Interactive Labs, Cog-Cubed, Alcobra, VAYA, Ironshore, Sunovion, Supernus e Genomind. Con la sua istituzione, ha il brevetto statunitense US20130217707 A1 per l'uso di inibitori dello scambio sodio-idrogeno nel trattamento dell'ADHD. Nell'ultimo anno, il Dr. de la Peña ha ricevuto reddito, spese di viaggio, sostegno alla formazione continua e/o sostegno alla ricerca da Shire, Springer Edit. e dal Consejo Nacional de Ciencia y Tecnologia, Messico. Lo scorso anno, il dott. Lino Palacios Cruz è stato relatore per Novartis e Shire, ha fatto parte di un comitato consultivo per Novartis e ha ricevuto entrate, spese di viaggio e supporto per la formazione continua da Shire.

Ringraziamenti

Il Dott. Faraone è sostenuto da “European Union’s Seventh Framework Programme for research, technological development and demonstration” (grant agreement n. 602805), “European Union’s Horizon 2020 research and innovation programme” (grant n. 667302 e 728018) e NIMH (grants 5R01MH101519 e U01 MH109536-01).

BIBLIOGRAFIA

1. Manshadi M, Lippmann S, O'Daniel RG, Blackman A. Alcohol abuse and attention deficit disorder. *J Clin Psychiatry*. 1983;44(10):379-80.
2. Faraone SV, Kunwar A, Adamson J, Biederman J. Personality traits among ADHD adults: implications of late-onset and subthreshold diagnoses. *Psychol Med*. 2009;39(4):685-93.
3. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(11):1432-7.
4. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2018. [Epub ahead of print].
5. Larsson H, Chang Z, D'Onofrio BM, Lichtenstein P. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychol Med*. 2014;44(10):2223-9.
6. Franke B, Faraone SV, Asherson P, Buitelaar J, Bau CH, Ramos-Quiroga JA, et al. The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol Psychiatry*. 2012;17(10):960-87.
7. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15020.
8. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126(1):51-90.
9. Bonvicini C, Faraone SV, Scassellati C. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry*. 2016;21(11):1643.
10. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for ADHD. *BioRxiv*. 2017. [Epub ahead of print].
11. Thapar A, Martin J, Mick E, Arias Vásquez A, Langley K, Scherer SW, et al. Psychiatric gene discoveries shape evidence on ADHD's biology. *Mol Psychiatry*. 2016;21(9):1202-7.
12. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarelli M. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(10):1003-1019.e20.
13. Franz AP, Bolat GU, Bolat H, Matijasevich A, Santos IS, Silveira RC, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and very preterm/very low birth weight: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(1). pii: e20171645.
14. Langley K, Rice F, van den Bree MB, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr*. 2005;57(6):359-71.
15. Adeyemo BO, Biederman J, Zafonte R, Kagan E, Spencer TJ, Uchida M, et al. Mild traumatic brain injury and ADHD: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Atten Disord*. 2014;18(7):576-84.
16. Stevens SE, Kumsta R, Kreppner JM, Brookes KJ, Rutter M, Sonuga-Barke EJ. Dopamine transporter gene polymorphism moderates the effects of severe deprivation on ADHD symptoms: developmental continuities in gene-environment interplay. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;150B(6):753-61.
17. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(6):728-37.
18. Dong T, Hu W, Zhou X, Lin H, Lan L, Hang B, et al. Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2018;76:63-70.
19. Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, Nakai K. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*. 2014;44:121-31.
20. Goodlad JK, Marcus DK, Fulton JJ. Lead and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(3):417-25.
21. 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(1):9-20.
22. Wolraich ML, Wilson DB, White JW. The effect of sugar on behavior or cognition in children. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;274(20):1617-21.
23. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(4):575-584.
24. Lundahl A, Kidwell KM, Van Dyk TR, Nelson TD. A meta-analysis of the effect of experimental sleep restriction on youth's attention and hyperactivity. *Dev Neuropsychol*. 2015;40(3):104-21.
25. Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, Kenny LC, Dinan TG, Khashan AS, et al. Research review: birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(5):500-8.
26. Hoffmann MS, Polanczyk GV, Kieling C, Dos Santos IP, Willcutt EG, Rohde LA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and solar irradiance: a cloudy perspective. *Biol Psychiatry*. 2014;76(8):e19-20.
27. Mill J, Petronis A. Pre- and peri-natal environmental risks for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): the potential role of epigenetic processes in mediating susceptibility. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008;49(10):1020-30.

28. Hess JL, Akutagava-Martins GC, Patak JD, Glatt SJ, Faraone SV. Why is there selective subcortical vulnerability in ADHD? Clues from postmortem brain gene expression data. *Mol Psychiatry*. 2018;23(8):1787-1793.
29. Faraone SV, Ghirardi L, Kuja-Halkola R, Lichtenstein P, Larsson H. The familial co-aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder and intellectual disability: a register-based family study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(2):167-174.e1.
30. Lecendreux M, Konofal E, Cortese S, Faraone SV. A 4-year follow-up of attention-deficit/hyperactivity disorder in a population sample. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(6):712-719.
31. Faraone SV, Biederman J, Doyle A, Murray K, Petty C, Adamson JJ, et al. Neuropsychological studies of late onset and subthreshold diagnoses of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;60(10):1081-7.
32. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Mick E, Murray K, Petty C, et al. Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry*. 2006;163(10):1720-9; quiz 1859.
33. Faraone SV, Wilens TE, Petty C, Antshel K, Spencer T, Biederman J. Substance use among ADHD adults: implications of late onset and subthreshold diagnoses. *Am J Addict*. 2007;16 Suppl 1:24-32; quiz 33-4.
34. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. In: Charney DS, Nestler EJ, editors. *Neurobiology of mental illness*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2004.

ADHD: FATTORI NEUROBIOLOGICI

Jan K. Buitelaar

Dennis van der Meer

Jennifer Richards

L'ADHD è un disturbo del neuro-sviluppo che in genere si manifesta durante l'infanzia, il più delle volte tra i 6 e i 12 anni. Nonostante migliaia di articoli di ricerca sull'ADHD vengano pubblicati ogni anno, le nostre conoscenze sulla neurobiologia dell'ADHD sono ancora limitate. È chiaro, tuttavia, che l'ADHD è caratterizzato da una sostanziale eterogeneità tra molti, se non tutti, i livelli di analisi. Questo capitolo passerà in rassegna questa eterogeneità rispetto ai meccanismi neurobiologici che sono alla base dell'ADHD, a partire dalla biochimica e la metabolomica, per poi proseguire con la cognizione, fino alle alterazioni funzionali e strutturali del cervello.

NEUROCHIMICA E METABOLOMICA

La conoscenza della neurochimica dell'ADHD si è finora basata in gran parte su scoperte casuali e sorprendenti, ad esempio attraverso studi sui farmaci e sui modelli

animali dell'ADHD. Ulteriori prove del coinvolgimento di questi percorsi di base provengono dalla genetica e dai primi studi sui biomarcatori metabolici. Ad esempio, una meta-analisi completa di potenziali biomarcatori ha rilevato che, in particolare, norepinefrina (NE), monoamino ossidasi (MAO), 3-metossi-4-idrossifeniletilene glicole (MHPG), zinco, ferritina e cortisolo, sono significativamente alterate nel sangue e nelle urine di pazienti con ADHD (non sottoposti a trattamento farmacologico) rispetto a soggetti sani.¹ Alcuni di questi metaboliti sono stati anche associati alla gravità dei sintomi dell'ADHD e/o alla risposta ai farmaci per l'ADHD.

La scoperta fortuita dell'efficacia del metilfenidato (*MPH, methylphenidate*) nel trattamento dell'ADHD ha avviato la ricerca sul ruolo della neurotrasmissione dopaminergica nella fisiopatologia dell'ADHD. Questa ricerca è stata presto estesa per includere le vie di neurotrasmissione noradrenergica, poiché l'azione inibitoria del riassorbimento del MPH e di altri psicostimolanti non è selettiva per il recettore del trasportatore della dopamina, ma influenza anche la funzione del trasportatore della norepinefrina/noradrenalina. In seguito, si scoprì che era coinvolta anche la neurotrasmissione serotoninergica. Nei prossimi paragrafi, esamineremo il coinvolgimento dei diversi sistemi di neurotrasmissione nell'ADHD.

DOPAMINA

Il neurotrasmettitore dopamina è coinvolto nella regolazione dell'attività motoria e delle funzioni limbiche, ma svolge anche un ruolo importante nell'attenzione e nella cognizione, in particolare nel funzionamento esecutivo² e nell'elaborazione delle ricompense.³ È un fattore chiave per l'adattamento comportamentale e per i processi anticipatori necessari per preparare l'azione volontaria seguendo intenzioni e obiettivi.⁴ Oltre al fatto che la funzione della dopamina si adatta bene ai segni e sintomi osservati nelle persone con ADHD, la disfunzione del circuito della dopamina è stata implicata nell'ADHD sulla base di diverse prove sperimentali.⁵ Le cellule produttrici di dopamina sono localizzate nel mesencefalo (in particolare *substantia nigra pars compacta* e area tegmentale ventrale). Da lì si possono distinguere tre percorsi di proiezione sinaptica: il percorso nigrostriatale, che origina dalla *substantia nigra* e proietta allo striato dorsale (nucleo caudato e putamen); la via mesolimbica, che proietta dal tegmento ventrale alle strutture del sistema limbico, in particolare allo striato ventrale (*nucleus accumbens*), all'ippocampo e all'amigdala; e il percorso mesocorticale, che ugualmente origina nell'area tegmentale ventrale e proietta alla corteccia cerebrale, in particolare alle aree prefrontali mediali.⁶

Come indicato precedentemente, il trasportatore della dopamina – che è la molecola più importante nella regolazione della segnalazione della dopamina nella maggior parte delle aree del cervello – è il bersaglio principale di farmaci stimolanti come il metilfenidato e la dexanfetamina, che sono i più usati per il trattamento dei sintomi dell'ADHD. Questi farmaci bloccano il trasportatore della dopamina e causano un

aumento della concentrazione di dopamina, in particolare in una parte dei gangli della base con maggior espressione del trasportatore, lo striato.⁷ Questo effetto è dovuto al blocco della molecola del trasportatore - nel caso del metilfenidato - e a causa sia del blocco del trasportatore che della stimolazione del rilascio/blocco della degradazione della dopamina attraverso la monoaminossidasi, nel caso della dexanfetamina.⁸ La proteina trasportatrice della dopamina (DAT) e il suo gene (*DAT1*, nome ufficiale *SLC6A3*) hanno ricevuto la maggior attenzione nella ricerca dei meccanismi alla base dell'ADHD. Nei modelli animali, il knock-out del gene *DAT1* produce un elevato tono dopaminergico e iperattività nei topi⁹ e nel moscerino della frutta *Drosophila melanogaster*.¹⁰ La teoria del coinvolgimento del sistema dopaminergico nell'ADHD è anche supportata da altri modelli animali (ad esempio, *neonatal 6-hydroxy-dopamine lesioned rat model*).¹¹ Studi di neuroimaging del trasportatore della dopamina negli esseri umani, utilizzando la tomografia ad emissione di positroni (PET), suggeriscono che una maggiore attività del trasportatore della dopamina è presente nelle persone con ADHD rispetto agli individui sani,¹² con evidenti alterazioni nei recettori della dopamina. La prova di disturbi nella segnalazione della dopamina è stata suggerita anche dai risultati di studi genetici. Ancora una volta, il trasportatore della dopamina, e in particolare un polimorfismo genetico nella regione regolatoria 3' del gene *DAT1*, è stato oggetto della maggior parte degli studi. Le meta-analisi hanno mostrato associazioni significative di questa variazione genetica nel gene *DAT1* con l'ADHD, sebbene diverse versioni del gene siano state trovate associate al disturbo nei bambini e negli adulti. Inoltre, un'analisi delle varianti genetiche in un gruppo più ampio di geni coinvolti nell'ADHD ha suggerito un'associazione di questo insieme di geni con la gravità dei sintomi nei bambini con il disturbo.¹³

NOREPINEFRINA/NORADRENALINA

La segnalazione della noradrenalina è intimamente legata al sistema della dopamina dal fatto che la noradrenalina è un prodotto a valle del metabolismo della dopamina. La neurotrasmissione noradrenergica regola importanti funzioni cognitive superiori come la memoria di lavoro e il controllo inibitorio, principalmente attraverso proiezioni che hanno origine nel *locus coeruleus* e innervano aree multiple della corteccia, del talamo e del cervelletto.⁵ In particolare, si pensa che l'innervazione della corteccia prefrontale da parte delle reti neurali noradrenergiche siano importanti per comprendere l'ADHD. La segnalazione della norepinefrina e della dopamina sono intimamente collegate nella corteccia prefrontale; ovvero, si influenzano a vicenda per ottimizzare le prestazioni della corteccia prefrontale nei compiti cognitivi.¹⁴ Le nostre conoscenze sul ruolo della norepinefrina nell'ADHD derivano principalmente dal fatto che sia il metilfenidato che la dexanfetamina inibiscono il trasportatore della norepinefrina (NET) oltre al DAT.¹⁴ Inoltre, l'atomoxetina, un inibitore selettivo del NET, è efficace nel trattamento dei sintomi principali dell'ADHD e di alcune sue comorbilità, così come lo sono molti altri farmaci con proprietà noradrenergiche, come

la guanfacina e la clonidina.⁵ Mentre questa è una chiara evidenza che l'alterazione della segnalazione della norepinefrina può migliorare i sintomi dell'ADHD, sono disponibili meno prove per collegare le reti noradrenergiche alla neurobiologia dell'ADHD. Ciò è dovuto principalmente alla concentrazione della ricerca sui percorsi dopaminergici e all'ampia sovrapposizione tra i processi di sintesi e i processi funzionali della dopamina e della norepinefrina. Non è stato ancora descritto alcun modello animale per l'ADHD basato sull'alterazione dei geni coinvolti direttamente nella segnalazione della noradrenalina, ma molti modelli in realtà implicano entrambi i circuiti di neurotrasmissione della dopamina e della noradrenalina.¹⁵ Gli studi con la tomografia ad emissione di positroni sul NET sono stati finora inconcludenti,¹⁶ così come gli studi genetici sui recettori della norepinefrina e sul NET, che non hanno prodotto prove convincenti del coinvolgimento di questi geni nell'ADHD.¹⁷

SEROTONINA

La serotonina è coinvolta nella regolazione dell'umore e delle emozioni, e svolge anche un ruolo importante nei problemi di inibizione, uno dei deficit cognitivi esecutivi osservati nell'ADHD.¹⁸ I neuroni dei nuclei del rafe nella linea mediana del tronco cerebrale sono la principale fonte di serotonina nel cervello. Gli assoni dei neuroni nei nuclei superiori del rafe si estendono a tutto il cervello, con molte proiezioni (ad esempio, nella corteccia prefrontale), mentre gli assoni che originano dai nuclei inferiori del rafe proiettano al cervelletto e al midollo spinale. È noto che la segnalazione della serotonina influenza la regolazione di altri neurotrasmettitori, come la dopamina, e ciò può avvenire attraverso diversi meccanismi. La neurotrasmissione attraverso la serotonina è stata inizialmente implicata nell'ADHD sulla base degli effetti calmanti paradossali del metilfenidato, osservati in un modello di topo privo del trasportatore della dopamina (DAT). Il farmaco ha dimostrato di agire bloccando il trasportatore della serotonina in assenza del DAT, in questo modello animale. Altri modelli animali con segnalazione alterata della serotonina mostrano sintomi simili all'ADHD, come disattenzione e iperattività.¹⁸ Negli esseri umani, gli studi hanno riportato livelli ridotti di serotonina periferica nei pazienti con ADHD, ma altri studi non hanno trovato tali effetti.¹⁸ Ad oggi, l'esatto ruolo della serotonina nell'ADHD, negli esseri umani, deve ancora essere definito.

La neurotrasmissione della serotonina potrebbe modulare la gravità dei sintomi dell'ADHD piuttosto che essere correlata all'insorgenza del disturbo.¹³ Altre teorie suggeriscono che potrebbe essere la comorbidità, specialmente con il disturbo della condotta, il disturbo ossessivo compulsivo, l'aggressività e i disturbi dell'umore (depressione maggiore e/o ansia), piuttosto che i sintomi principali dell'ADHD, ad essere influenzata dalla serotonina.¹⁸ Gli studi genetici non sono stati finora del tutto convincenti, per quanto riguarda il coinvolgimento della serotonina nell'ADHD. Tuttavia, il gene del recettore della serotonina *HTR1B* e il gene che codifica per il trasportatore della serotonina (*SLC6A4*, *5-HTT*, *SERT*) si pensano implicati nel

disturbo.¹⁹ L'interazione gene-ambiente potrebbe spiegare una parte dell'inconsistenza che si osserva tra i vari studi, dato che l'effetto dello stress sui sintomi dell'ADHD sembra essere influenzato da variazioni genetiche nel gene del trasportatore della serotonina.²⁰ Una recente analisi di un set genetico correlato alla neurotrasmissione serotoninergica suggerisce che variazioni nei geni serotoninergici potrebbero essere associate alla gravità della sintomatologia ADHD.¹³ La deplezione del triptofano, che causa la riduzione della sintesi cerebrale di serotonina, è stata trovata associata ad un aumento di aggressività, disattenzione e impulsività.¹⁸ Uno studio pilota retrospettivo sulla somministrazione di precursori della serotonina e della dopamina ha portato a risultati promettenti in 85 bambini e adolescenti con ADHD. Tuttavia, nonostante questa evidenza a sostegno di un coinvolgimento serotoninergico nell'ADHD, i risultati degli studi clinici con inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (venlafaxina o duloxetina) in adulti con ADHD, sono piuttosto contrastanti (per una revisione della letteratura, si prega di consultare Banerjee e Nandagopal, 2015).¹⁸

GLUTAMMATO

Il glutammato è il neurotrasmettitore eccitatorio più abbondante nel sistema nervoso centrale umano ed è coinvolto in molte funzioni neuronali, tra cui la trasmissione sinaptica, la migrazione neuronale, l'eccitabilità, la plasticità e il potenziamento a lungo termine.²¹ I circuiti fronto-striatali implicati nell'impulsività e nei disturbi compulsivi sono notevoli per la loro densità relativamente ricca di recettori glutammatergici. Le proiezioni glutammatergiche dalle varie regioni della corteccia frontale (regione orbitofrontale, infralimbica e prefrontale) allo striato (e viceversa) svolgono un ruolo chiave nella regolazione di vari comportamenti compulsivi. L'effetto di segnalazione del glutammato non dipende dalla natura chimica del glutammato, ma da come le cellule sono programmate a rispondere quando sono esposte ad esso. Dato che le proteine del recettore del glutammato sono espresse sulla superficie delle cellule, in modo tale da poter essere attivate solo dall'esterno, il glutammato esercita la sua funzione di neurotrasmettitore dal fluido extracellulare. Di conseguenza, il controllo dell'attivazione del recettore si ottiene rilasciando glutammato nel fluido extracellulare e quindi rimuovendo il glutammato da esso. Poiché non ci sono enzimi extracellulari che possono degradare il glutammato, basse concentrazioni extracellulari richiedono l'assorbimento cellulare. Diverse famiglie di proteine del recettore del glutammato sono state identificate e classificate come recettori NMDA, recettori AMPA, recettori del kainato e recettori metabotropici.²² La maggior parte delle cellule del sistema nervoso (se non tutte) esprimono almeno un tipo di recettore del glutammato.

Diversi geni candidati all'interno del sistema glutammatergico sono stati associati all'ADHD. Ad esempio, sono state trovate associazioni per la variazione nel gene GRIN2B con sintomi di disattenzione e iperattività nell'ADHD. Uno studio sull'intero

genoma che ha studiato varianti rare ha trovato una sovra-rappresentazione di varianti appartenenti ai geni del recettore metabotropico del glutammato in diversi gruppi di soggetti con ADHD.²³ Un'analisi di un set di geni del glutammato ha mostrato un'associazione significativa con la gravità dell'iperattività/impulsività dei pazienti con ADHD.²⁴ Studi di magneto-spettroscopia protonica suggeriscono un possibile aumento di *Glx* (una combinazione di glutammato, glutamina e GABA) nello striato in persone con ADHD, disturbo ossessivo-compulsivo e disturbi dello spettro autistico; inoltre, un aumento del segnale *Glx* nella corteccia cingolata anteriore nei bambini con ADHD e autismo; e una riduzione del segnale *Glx* negli adulti con ADHD e autismo. Ciò suggerisce possibili cambiamenti nello sviluppo neurologico dei circuiti glutammatergici fronto-striatali nel corso della vita.²⁵ Gli agenti glutammatergici come la memantina, un antagonista del recettore NMDA, sono di potenziale valore nel trattamento dell'impulsività nei bambini e negli adolescenti, inclusi coloro con il disturbo, ma studi clinici su larga scala non hanno ancora rilevato prove solide a sostegno di questa ipotesi.

ISTAMINA

L'istamina è uno dei principali neurotrasmettitori che regolano l'attivazione fisiologica e l'attenzione. I corpi cellulari dei neuroni dell'istamina si trovano nell'ipotalamo posteriore, nei nuclei tubero-mammillari. Da qui, questi neuroni proiettano in tutto il cervello, inclusa la corteccia cerebrale, attraverso il fascio mediale del proencefalo. I neuroni dell'istamina aumentano lo stato di veglia e prevengono il sonno.²⁶ Inoltre, questo neurotrasmettitore è un agente importante nelle reazioni neuro-immunitarie. L'interesse per il ruolo dell'istamina nell'ADHD deriva dall'osservazione che le allergie hanno una maggiore incidenza nelle persone con ADHD. Infatti, una recente meta-analisi ha mostrato che i bambini con ADHD hanno maggiori probabilità di sviluppare asma, rinite allergica, dermatite atopica e congiuntivite allergica rispetto agli individui sani.²⁷ Allo stesso tempo, i bambini con allergie sembrano mostrare un livello più elevato di sintomi dell'ADHD rispetto ai bambini non affetti da allergie. Il sottotipo del recettore H3 dell'istamina è distribuito principalmente nel sistema nervoso centrale e funziona sia come auto-recettore presinaptico che riduce il rilascio di istamina, sia come etero-recettore che regola il rilascio di altri neurotrasmettitori. Gli antagonisti del recettore H3 dell'istamina e gli agonisti inversi aumentano il rilascio di istamina e di altri neurotrasmettitori nel cervello. È stato dimostrato che gli antagonisti del recettore H3 promuovono l'attivazione fisiologica in varie specie, senza l'attivazione psicomotoria osservata con gli stimolanti.²⁸ Sono attualmente in fase di sviluppo e sperimentazione potenti antagonisti del recettore H3 dell'istamina per il trattamento dell'ADHD.²⁹

SISTEMA ACETILCOLINERGICO NICOTINICO

I recettori nicotinici dell'acetilcolina sono proteine recettoriali che rispondono al neurotrasmettitore acetilcolina. I recettori nicotinici rispondono anche ai farmaci, compreso l'agonista del recettore nicotino, la nicotina. L'uso di nicotina è stato associato al miglioramento dei processi cognitivi, in particolare l'attenzione, in diverse specie animali, volontari umani sani e pazienti con ADHD.³⁰ Il ruolo del sistema nicotino dell'acetilcolina nell'ADHD è anche supportato da studi genetici: un ampio studio sulle varianti del numero di copie ha scoperto alcune duplicazioni del gene che codifica per il recettore $\alpha 7$ -nicotino dell'acetilcolina CHRNA7 (situato in una regione soggetta a mutazioni sul cromosoma 15q13.3), che contribuiscono ad incrementare la probabilità di sviluppare ADHD.³¹ Il sistema nicotino dell'acetilcolina potrebbe diventare uno dei nuovi bersagli per lo sviluppo di farmaci alternativi per l'ADHD. La nicotina sembra esercitare specifici effetti benefici sull'inibizione comportamentale e durante compiti che prevedono lunghi tempi di attesa, che sono noti per avere una buona validità discriminante nel distinguere i soggetti con ADHD dai controlli. La stimolazione dei recettori neuronali nicotinici dell'acetilcolina da parte della nicotina potrebbe essere mediata direttamente attraverso i cambiamenti della neurotrasmissione colinergica e/o modulando l'attività di altri neurotrasmettitori inclusa la dopamina, che a sua volta ha un ruolo riconosciuto nella neurobiologia dell'ADHD (vedi una delle [sezioni](#) precedenti). Gli studi sui farmaci nicotinici hanno dimostrato effetti benefici negli adulti con ADHD, con molte prove di effetti positivi sui processi cognitivi e di regolazione emotiva, ma ad oggi non esistono farmaci approvati per l'ADHD che siano mirati a produrre effetti sul funzionamento dei recettori nicotinici dell'acetilcolina.³²

COGNIZIONE

Per molti anni, gli studi cognitivi sull'ADHD sono stati dominati da teorie che implicavano specifici deficit cognitivi e combinazioni di deficit come cause primarie dell'ADHD (vedi Box 2.1). Attualmente, gli esperti convergono sull'idea che l'ADHD è caratterizzato da una serie di deficit in funzioni cognitive relativamente indipendenti, come l'inibizione, la memoria di lavoro, l'attivazione fisiologica, la variabilità delle risposte comportamentali, l'elaborazione delle informazioni temporali, la memoria, la velocità di elaborazione, i processi decisionali e l'avversione al ritardo.^{33,34} Ora, esamineremo le funzioni esecutive e il deficit di elaborazione delle ricompense in modo più dettagliato.

Box 2.1. Sommario delle teorie sulle funzioni esecutive e l'elaborazione della ricompensa nell'ADHD.

Teorie del singolo deficit	<ul style="list-style-type: none"> • Deficit di attenzione³⁵ • Stato energetico non ottimale, in particolare ridotta attivazione³⁶ • Inibizione comportamentale³⁷ • Avversione al ritardo e all'attesa³⁸
Teorie del doppio deficit	Deficit delle funzioni esecutive ("cognizione fredda") e deficit di elaborazione della ricompensa ("cognizione calda") ³⁹
Teorie del triplo deficit	Deficit delle funzioni esecutive, deficit di elaborazione della ricompensa, deficit di timing ⁴⁰

FUNZIONI ESECUTIVE

“Funzioni esecutive” è un termine generico che indica un insieme di processi cognitivi necessari per il controllo cognitivo del comportamento. Le funzioni esecutive includono processi cognitivi di base come il controllo dell'attenzione, l'inibizione cognitiva, il controllo inibitorio, la memoria di lavoro e la flessibilità cognitiva. Le funzioni esecutive di ordine superiore richiedono l'uso simultaneo di più funzioni esecutive di base e includono la pianificazione e l'intelligenza fluida (ovvero, il ragionamento e la risoluzione dei problemi). I deficit del funzionamento esecutivo nell'ADHD sono principalmente evidenti nel controllo inibitorio, nella memoria di lavoro visuo-spaziale e verbale, nella vigilanza e nella pianificazione.⁴¹

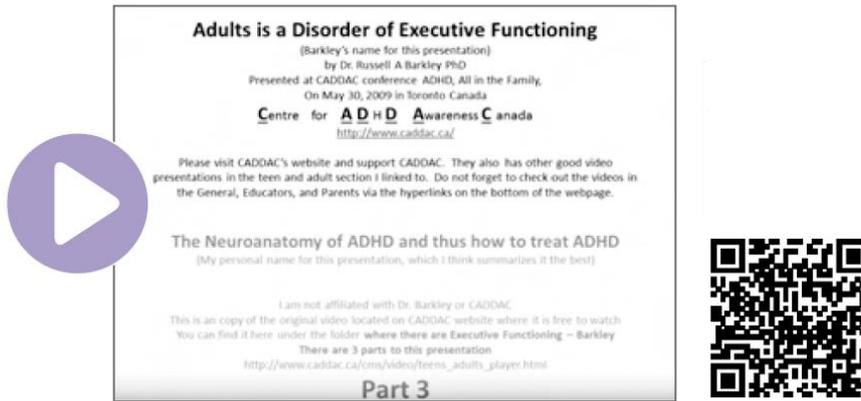
INIBIZIONE DELLA RISPOSTA COMPORTAMENTALE

L'inibizione della risposta è un aspetto importante del controllo cognitivo. L'attenzione, il comportamento, i pensieri e le emozioni sono regolati attraverso processi di inibizione che attuano un controllo cognitivo dall'alto verso il basso. L'inibizione della risposta è, precisamente, la capacità di controllarsi sopprimendo o alterando le azioni già pianificate che non sono più necessarie o appropriate per il contesto attuale. Un'adeguata inibizione della risposta consente quindi alle persone di adattarsi adeguatamente ai cambiamenti nell'ambiente.⁴² Deficit nell'inibizione della risposta sono centrali nei modelli teorici dell'ADHD.⁴³ Barkley³⁷ e altri esperti dell'ADHD hanno teorizzato che il deficit di inibizione della risposta è centrale nell'ADHD, in quanto produce effetti su molte funzioni esecutive *top-down*, tra cui memoria di lavoro, autoregolazione, interiorizzazione del linguaggio e ricostituzione. In media, le persone con ADHD inibiscono le loro risposte più lentamente rispetto ai controlli, come si evince da tempi di reazione più lunghi a segnali di arresto/stop, e tassi di errore più elevati in compiti che testano l'inibizione di risposte motorie. Una meta-analisi ha riportato una differenza tra casi ADHD e controlli nel tempo di

reazione a segnali di arresto, con un effetto considerato medio (0,62).⁴⁴ Inoltre, un ampio studio di comunità ha dimostrato che i sintomi dell'ADHD nei bambini e negli adolescenti sono associati a tempi di reazione più lenti e performance meno accurata in compiti di inibizione della risposta.⁴⁵

I deficit di inibizione della risposta nell'ADHD si osservano anche a livello cerebrale. Quando l'attivazione cerebrale viene valutata durante compiti di inibizione della risposta attraverso la risonanza magnetica (nei cosiddetti studi a risonanza magnetica funzionale, *fMRI*), una maggiore attivazione dei sistemi cerebrali coinvolti nell'inibizione della risposta (in particolare, sistema frontale-striatale e frontale-parietale) è evidente nei partecipanti senza ADHD.⁴⁶ In modo più consistente, i bambini e gli adolescenti con ADHD mostrano una ridotta attivazione nelle regioni frontali, mediali e parietali durante l'inibizione della risposta, rispetto ai controlli,⁴⁷ mentre per gli adulti con ADHD è stata anche riportata iperattivazione di queste aree cerebrali. Rispetto ai controlli, non solo i partecipanti con ADHD ma anche i loro fratelli non affetti da ADHD presentavano ipo-attivazione neurale nelle reti frontale-striatale e frontale-parietale; nei fratelli non affetti, livelli intermedi (a meta' tra i loro fratelli con ADHD e i partecipanti senza ADHD) di attivazione dei sistemi frontali e temporali/parietali inferiori, sono stati riscontrati.⁴⁸ Inoltre, l'attivazione neurale nei nodi frontali inferiori era correlata con i tempi di reazione a segnali di arresto, mentre l'attivazione sia nei nodi frontali inferiori che in quelli temporali/parietali era correlata alla gravità dei sintomi dell'ADHD. Queste alterazioni dell'attivazione neurale nell'ADHD sono più robuste dei deficit di inibizione della risposta comportamentale e spiegano la variabilità che si riscontra nelle funzioni esecutive (inclusa l'abilità di inibizione della risposta) in persone con ADHD, e la severità dei sintomi, che può variare da individuo a individuo.⁴⁸ Insieme alle alterazioni nell'attivazione cerebrale durante l'inibizione della risposta, è stato scoperto che le persone con ADHD hanno anche una ridotta connettività a livello funzionale all'interno della reti neurali che sono coinvolte nell'inibizione della risposta comportamentale.

Le alterazioni nell'attivazione della rete neurale di inibizione nei fratelli non affetti da ADHD - descritte sopra - indicano che l'inibizione della risposta potrebbe essere considerata un *endofenotipo*. Gli *endofenotipi* sono biomarcatori che condividono il carico genetico con la predisposizione all'ADHD, possono essere misurati in tutti gli individui (sia affetti che non affetti dal disturbo) e si presume che siano più utili per identificare i geni correlati alla malattia, rispetto ai fenotipi clinici.⁴⁹ Poiché l'ADHD ha forti basi genetiche e i fratelli condividono in media il 50% del patrimonio genetico, i fratelli non affetti avranno in media più geni a rischio di ADHD rispetto a controlli con fratelli che non mostrano i sintomi dell'ADHD. Pertanto, ciò suggerisce che parte del carico genetico per l'ADHD è mediato da alterazioni dell'inibizione della risposta a livello comportamentale e neurale.



Adults is a Disorder of Executive Functioning
(Barkley's name for this presentation)
by Dr. Russell A Barkley PhD
Presented at CADDAC conference ADHD, All in the Family,
On May 30, 2009 in Toronto Canada
Centre for ADHD Awareness Canada
<http://www.caddac.ca/>

Please visit CADDAC's website and support CADDAC. They also has other good video presentations in the teen and adult section I linked to. Do not forget to check out the videos in the General, Educators, and Parents via the hyperlinks on the bottom of the webpage.

The Neuroanatomy of ADHD and thus how to treat ADHD
(My personal name for this presentation, which I think summarizes it the best)

I am not affiliated with Dr. Barkley or CADDAC.
This is an copy of the original video located on CADDAC website where it is free to watch
You can find it here under the folder where there are Executive Functioning - Barkley
There are 3 parts to this presentation
http://www.caddac.ca/cms/video/teen_adults_player.html

Part 3

La Neuroanatomia dell'ADHD e come intervenire - Dr Russel Barkley
[in lingua inglese]

<https://www.youtube.com/watch?v=sPFmKu2S5XY>

MEMORIA DI LAVORO

La memoria di lavoro è considerata la funzione esecutiva più centrale. Tre componenti della memoria di lavoro sono state identificate nel modello di Baddeley.⁵⁰ L'Esecutivo Centrale funge da controllore attenzionale, coordinando i compiti e le attività dei suoi due sottosistemi: il loop fonologico e il taccuino visuospatiale, entrambi coinvolti nella memorizzazione di informazioni specifiche a diverse modalità sensoriali (ad es., tatto, vista, olfatto). Il ridotto funzionamento di uno o più di queste componenti si traduce, solitamente, in deficit prestazionali durante compiti cognitivi: deficit nella capacità di memorizzazione (in cui loop fonologico e taccuino visuospatiale sono coinvolti) sono tipicamente caratterizzati da un calo delle prestazioni in compiti con maggior carico sulla memoria o più difficili. Il malfunzionamento del controllo esecutivo si traduce generalmente in un deficit prestazionale generale, che non varia in base al carico mnemonico richiesto. Le evidenze suggeriscono che i deficit nella memoria di lavoro sono uno dei disturbi cognitivi chiave nell'ADHD,⁵¹ e i disturbi maggiormente rilevanti riguardano il dominio spaziale della memoria di lavoro, e meno il dominio verbale o fonologico.⁵¹ La memoria di lavoro visuo-spaziale è principalmente supportata da sistemi neurali parietali inferiore e superiore, e regioni prefrontali dorsolaterali.⁵²⁻⁵⁶ Inoltre, il cervelletto sembra giocare un ruolo importante durante compiti di memoria di lavoro visuo-spaziale.^{57,58} Gli studi di risonanza magnetica funzionale, ad oggi disponibili, rivelano un pattern di diversa attivazione neurale in soggetti con ADHD nelle aree fronto-striatali⁵⁹ e ridotta attivazione nelle aree prefrontali dorsolaterali,^{60,61} lobi parietali inferiori e superiori destri,^{56,62,63} e nucleo caudato destro.⁶³

SENSIBILITA' ALLA RICOMPENSA

La sensibilità alla ricompensa è un importante costrutto evolutivo; poiché le ricompense sono accompagnate da sentimenti positivi, rafforzano i comportamenti legati alle ricompense. Questo processo di rafforzamento del comportamento costituisce il principio di base dell'apprendimento.⁶⁴ Tuttavia, se un individuo è molto sensibile alle ricompense, ciò può portare a comportamenti disadattivi, come comportamenti rischiosi e dipendenze. Specialmente durante l'adolescenza, la sensibilità alla ricompensa cresce, il che è dimostrato dall'aumento di comportamenti a rischio quando sono in gioco le ricompense.⁶⁵ Gli attuali modelli teorici dell'ADHD considerano l'alterata sensibilità alla ricompensa un meccanismo cognitivo chiave per il disturbo.^{66,67} In generale, gli studi sull'elaborazione della ricompensa mostrano che le persone con ADHD prendono decisioni meno appropriate e più rischiose, preferiscono ricompense immediate rispetto a ricompense ritardate⁶⁶ e sovrastimano l'entità delle ricompense prossimali rispetto a quelle distali. La maggiore sensibilità alle ricompense negli individui con ADHD è ulteriormente dimostrata da risposte comportamentali più rapide in compiti che portano a ricompense rispetto a compiti senza ricompensa (solitamente chiamati "compiti di ritardo dell'incentivo monetario").⁶⁷

Le alterazioni nella sensibilità alla ricompensa nell'ADHD sono state osservate anche a livello neurale, utilizzando la risonanza magnetica funzionale. Varie regioni cerebrali, tra cui la corteccia orbitofrontale, la corteccia prefrontale mediale e lo striato ventrale, vengono attivate in soggetti senza ADHD quando ricevono o anticipano ricompense. I risultati nell'ADHD sono misti; maggiore attivazione nel cingolo anteriore e nella corteccia frontale anteriore sono state riportate nell'ADHD durante l'anticipazione della ricompensa, e nella corteccia orbitofrontale e nel nucleo accumbens durante la ricezione della ricompensa⁶⁸. Inoltre, uno studio di comunità ha trovato un'associazione tra una maggiore attivazione di queste reti neurali e l'impulsività, un tratto comportamentale correlato all'elaborazione delle ricompense. Altri studi su adolescenti e (giovani) adulti con ADHD hanno tuttavia riportato una ridotta attivazione neurale nello striato durante l'anticipazione della ricompensa, rispetto ai controlli.

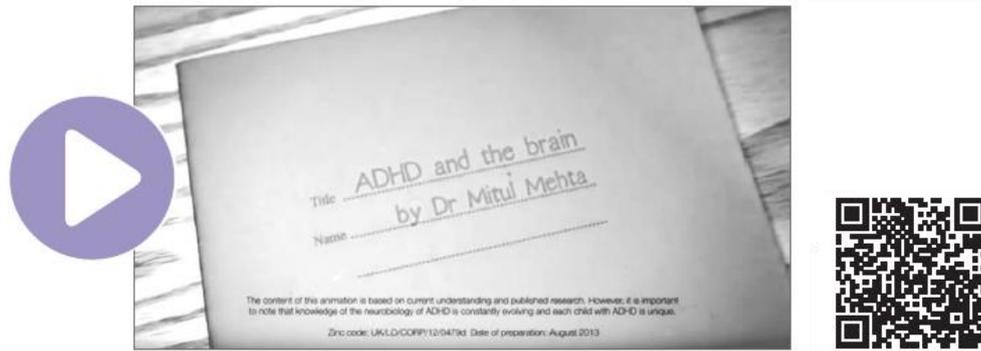
ALTRI DEFICIT COGNITIVI

Tra gli altri domini che sono risultati compromessi nell'ADHD vi sono l'elaborazione e la sincronizzazione delle informazioni temporali,⁶⁹ le funzioni del linguaggio e della produzione linguistica,⁷⁰ i problemi di controllo motorio,⁷¹ l'intervallo di memoria, la velocità di elaborazione, l'attivazione fisiologica e la variabilità nei tempi di reazione.⁷² Tempi di reazione più lenti e più variabili sono robusti marcatori dell'ADHD, non solo rispetto ai controlli a sviluppo tipico, ma anche rispetto a coloro con disturbi dello spettro autistico.⁷³ Non meno importante, è spesso riportato che i bambini con ADHD hanno in media un quoziente intellettivo inferiore (di circa 9 punti sulle scale principali) rispetto a controlli senza ADHD.⁷⁴ Questo effetto sembra essere attenuato

negli adulti con ADHD, e non sembra causato dai deficit di attenzione che compaiono durante l'esecuzione dei test cognitivi. Tuttavia, un quoziente intellettivo più basso non è un marcatore dell'ADHD, in quanto è solitamente riscontrato anche in individui con altri disturbi psichiatrici, confermando l'importanza di valutare la possibile presenza di deficit di natura esecutiva durante la somministrazione di batterie di test per valutare la presenza di ADHD.

L'ADHD E DIFFERENZE INTERINDIVIDUALI

Tutte le differenze cognitive riscontrate tra casi con ADHD e controlli sono state riscontrate da studi basati sull'analisi di effetti a livello di gruppo. Questi effetti di gruppo, allora, si riferiscono all'individuo "medio" con ADHD ma possono nascondere sostanziali variazioni interindividuali.⁷⁵ Sebbene la maggior parte degli individui con ADHD mostri deficit in uno o due domini cognitivi, circa il 10-25% non ha alcun deficit cognitivo e, dall'altra parte dello spettro, solo pochissimi mostrano deficit in tutti i domini cognitivi.³⁴ È inoltre importante notare come il 10% o più della popolazione neuro-tipica (senza ADHD o altri disturbi) presenti deficit cognitivi in due o tre domini.³⁴ La riflessione su queste considerazioni ha portato a tentativi di identificare sottogruppi di soggetti con ADHD con un profilo cognitivo più omogeneo. Uno studio, ad esempio, ha rivelato quattro sottotipi cognitivi: (a) un gruppo caratterizzato da un'elevata variabilità della risposta, (b) un secondo gruppo con basse prestazioni in termini di memoria, inibizione e velocità di risposta, (c) un terzo gruppo con alterazioni nell'elaborazione delle informazioni temporali e (d) un quarto gruppo con ridotta attivazione fisiologica. Sorprendentemente, sottogruppi cognitivi molto simili a questi sono anche stati riscontrati in un campione comunitario di bambini senza ADHD o altri disturbi.³³ Ciò supporta l'idea che almeno una parte dell'eterogeneità cognitiva dell'ADHD sia annidata all'interno di variazioni comportamentali che sono presenti nell'intera popolazione. Allo stesso modo, van Hulst e collaboratori⁷⁶ hanno identificato tre sottogruppi neuropsicologici all'interno di un gruppo di bambini con ADHD: un sottogruppo che mostrava risposte rapide e accurate, un sottogruppo con tempi di reazione lenti e variabili, e un sottogruppo con scarso controllo cognitivo. Il profilo dei primi due sottogruppi è stato riscontrato anche nei bambini appartenenti al gruppo di controllo, e anche in adulti con ADHD sono stati identificati sottotipi cognitivi molto simili.⁷⁷ Tuttavia, non è chiaro se questi sottotipi cognitivi di ADHD siano validi nell'intera popolazione e se si possa predire la risposta o il decorso del trattamento in base ai diversi profili cognitivi. Inoltre, non è chiaro se i deficit cognitivi causino i sintomi dell'ADHD e guidino lo sviluppo del fenotipo clinico³⁸ o se riflettano gli esiti pleiotropici dei fattori di rischio.



La Neurobiologia dell'ADHD - Dr Mitul Mehta (King's College London)
[in lingua inglese]

https://www.youtube.com/watch?v=4r3XWj269_g

TECNICHE DI NEURO-IMAGING

Le tecniche di imaging del cervello consentono ai ricercatori di visualizzare, misurare e analizzare l'interno del cervello umano, ovvero la sua struttura e il suo funzionamento con una potenza senza precedenti (per approfondimenti, si rimanda al Box 2.2). Sono state osservate alterazioni praticamente in tutte le modalità di neuroimaging applicate allo studio del cervello nell'ADHD, tra cui la risonanza magnetica strutturale e funzionale (MRI), l'elettroencefalografia (EEG) e la magnetoencefalografia (MEG).

RISONANZA MAGNETICA STRUTTURALE

I primi studi avevano suggerito che l'ADHD è associato ad una dimensione totale del cervello inferiore del 3-5% rispetto ai controlli⁷⁸ a causa di una riduzione della materia grigia.⁷⁹ Coerentemente con i dati genetici che suggeriscono che l'ADHD è l'estremo di un tratto distribuito nella popolazione, si è anche scoperto che un ridotto volume cerebrale totale è correlato a un maggior numero di sintomi di ADHD nella popolazione generale.⁸⁰ Diverse meta-analisi documentano ulteriormente un volume ridotto in diverse regioni del cervello nell'ADHD, in modo più consistente nel globo pallido destro, nel putamen destro, nel caudato e nel cervelletto. La meta-analisi più recente e più ampia ha incluso in totale 1713 partecipanti con ADHD e 1529 controlli da 23 siti con un'età media di 14 anni (range 4-63 anni).⁸¹ I risultati di questa mega-analisi (in cui non solo le differenze caso-controllo per sito sono state aggregate, ma tutti i dati individuali sono stati presi in considerazione) ha mostrato che il volume di accumbens, amigdala, caudato, ippocampo, putamen e volume intracranico erano ridotti negli individui con ADHD rispetto ai controlli. Le dimensioni degli effetti erano piccole e comprese tra 0,10 e 0,19 (Cohen *d*). Non c'era alcuna differenza nella

dimensione del volume nel pallido e nel talamo tra le persone con ADHD e i controlli. Le dimensioni dell'effetto erano più alte nella maggior parte dei sottogruppi di bambini (<15 anni) rispetto agli adulti (>21 anni), e le differenze tra casi e controlli non erano significative negli adulti. L'uso di farmaci psicostimolanti, la diversa presenza di sintomi, o la presenza di altri disturbi psichiatrici, non influenzavano i risultati. Le maggiori differenze caso-controllo in giovane età e l'assenza di tali differenze in età avanzata supportano la teoria del ritardo di maturazione cerebrale per l'ADHD. Questa teoria afferma che l'ADHD è dovuto a una maturazione ritardata delle strutture cerebrali, che maturano prima nei controlli sani, e che la maturazione cerebrale nell'ADHD può recuperare in età avanzata.⁸² Questa teoria è stata sviluppata sulla base di osservazioni precedenti secondo cui l'ADHD è associato ad una maturazione ritardata della corteccia cerebrale. Shaw et al.⁸³ hanno riportato che l'età in cui si raggiunge il picco di spessore corticale era di 10,5 anni per gli individui con ADHD e di 7,5 anni per i controlli. Questo ritardo era più evidente nelle regioni prefrontali, che sono importanti per il controllo del funzionamento esecutivo, l'attenzione e la pianificazione motoria.⁸³ Lo sviluppo della superficie corticale era ritardato nell'ADHD, ma l'ADHD non era associato a traiettorie di sviluppo alterate della girificazione corticale.⁸⁴

Sebbene gli studi suggeriscano che il declino della prevalenza dell'ADHD in base all'età potrebbe essere dovuto a uno sviluppo tardivo (sia a livello strutturale che funzionale) di diversi sistemi cerebrali, la maggior parte dei pazienti con ADHD non mostra un completo "recupero" dello sviluppo. In effetti, riduzioni diffuse dello spessore corticale sono state implicate nell'ADHD non solo nei bambini ma anche negli adulti. I risultati includono sia l'assottigliamento corticale (nella corteccia frontale superiore, corteccia precentrale, corteccia parietale inferiore e superiore, polo temporale e corteccia temporale mediale)^{84,85} che l'ispessimento corticale (nell'area motoria presupplementare, corteccia somatosensoriale e corteccia occipitale).⁸⁶

I cambiamenti nel cervello, dovuti all'età, in pazienti con ADHD, sono di grande interesse.⁸⁷ Ad esempio, alcune alterazioni volumetriche cerebrali osservate nell'infanzia si normalizzano con l'età.⁸⁸ Uno studio di risonanza magnetica longitudinale ha rilevato che il volume e la superficie dei gangli basali sono ridotte in adolescenti con ADHD rispetto ai controlli; questa differenza non sembra variare con l'età.⁸⁹ Al contrario, riguardo alle aree striatali ventrali, i controlli hanno mostrato un'espansione della superficie con l'età, mentre i pazienti con ADHD hanno sperimentato una progressiva contrazione della superficie, che potrebbe spiegare i diversi meccanismi di elaborazione della ricompensa nell'ADHD.⁸⁹

MORFOMETRIA BASATA SUI VOXEL

Le analisi della morfometria basata sui voxel (VBM, voxel based morphometry) (vedi Box 2.2) sulle scansioni cerebrali di adolescenti con ADHD hanno osservato un

volume di materia grigia significativamente ridotto in 5 clusters situati nel giro precentrale, nella corteccia mediale e orbitofrontale e nelle corteccie (para)cingolate, rispetto ai controlli.⁹⁰ I fratelli di soggetti con ADHD (ma non affetti dal disturbo) avevano anche un volume ridotto, rispetto ai controlli, in 4 di questi clusters (tutti, tranne il giro precentrale). Le aree cerebrali che sono sembrano più piccole nell'ADHD sono quelle coinvolte nei processi decisionali, nella motivazione, nel controllo cognitivo e nel funzionamento motorio, i quali sono importanti caratteristiche del disturbo. Le alterazioni morfometriche nei fratelli non affetti indicano una potenziale trasmissione familiare di alcune differenze cerebrali strutturali, supportando il potenziale di questi indici come *endofenotipi*.

IMAGING DEL TENSORE DI DIFFUSIONE (DTI)

Una meta-analisi di scansioni cerebrali con tensore di diffusione, combinando l'analisi basata sui voxel e la statistica spaziale basata sui tratti, ha documentato alterazioni diffuse nell'integrità della sostanza bianca, specialmente nella corona radiata anteriore destra, fornice minore destro, bilaterale capsula interna e cervelletto sinistro, nell'ADHD.⁹¹ Una successiva meta-analisi su una serie più ampia di studi di statistica spaziale basata sui tratti ha rilevato un'alterazione della microstruttura della sostanza bianca, come evidenziato da bassi valori di anisotropia frazionale, nello splenio del corpo calloso (CC) che si estendeva fino al cingolo destro, striato sagittale destro e *tapetum* sinistro.⁹² Questi risultati indicano che i tratti alterati della materia bianca che connettono i due emisferi cerebrali e i circuiti posteriori del cervello, svolgono un ruolo cruciale nella fisiopatologia dell'ADHD.

RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE (fMRI)

Gli studi fMRI correlati a compiti di controllo inibitorio e della risposta, la memoria di lavoro e i compiti attentivi, hanno documentato una ridotta attivazione delle reti neurali attentive frontostriatali, frontoparietali e ventrali nell'ADHD.⁹⁴ La rete frontoparietale supporta il processi esecutivi basati sugli obiettivi a breve e lungo termine, mentre la rete attentiva ventrale facilita il riorientamento attenzionale verso stimoli esterni salienti e rilevanti da un punto di vista comportamentale. Nei compiti di elaborazione della ricompensa, la maggior parte degli studi riporta una minore attivazione dello striato ventrale nell'ADHD rispetto ai controlli, durante l'anticipazione della ricompensa.⁶⁷ L'ADHD è anche associato a iperattivazione nei sistemi somatomotorio e visivo,⁹⁴ che probabilmente compensano il funzionamento alterato delle corteccie cingolate prefrontale e anteriore.⁹⁵ La remissione dell'ADHD è stata associata a normalizzazione di queste anomalie, relative all'attivazione cerebrale durante compiti fMRI,⁹⁶ l'assottigliamento corticale⁹⁷ e la connettività cerebrale funzionale e strutturale.^{98,99}

Box 2.2. Metodi per studiare la struttura e il funzionamento cerebrale.

Le tecniche di neuroimaging hanno fornito un enorme impulso alle neuroscienze, consentendo uno studio non invasivo del cervello sia in soggetti a sviluppo tipico sia in coloro in stato patologico. Questo capitolo descrive la ricerca condotta sulle strutture cerebrali, l'attività cerebrale e la connettività funzionale delle reti neurali in persone con ADHD e controlli.

Le scansioni di **risonanza magnetica strutturale** vengono utilizzate principalmente per studiare la materia grigia cerebrale, contenente i corpi cellulari neuronali e le sinapsi, e la materia bianca, costituita principalmente dagli assoni mielinizzati che collegano le aree cerebrali. La risonanza magnetica strutturale consente sia di valutare il volume di aree corticali e sottocorticali (in base a valori definiti a priori), e di applicare la morfometria basata sui voxel per condurre un'analisi bottom-up. Infine, la risonanza magnetica strutturale consente di quantificare vari aspetti della corteccia, come lo spessore corticale, l'area superficiale e la girificazione. Le tecniche di imaging con **tensore di diffusione** o con **immagini pesate in diffusione** consentono di stimare la posizione, l'orientamento e l'integrità funzionale dei tratti di materia bianca del cervello.

La **risonanza magnetica funzionale** (*fMRI*) sfrutta i cambiamenti nelle proprietà magnetiche del sangue che passa attraverso il cervello come indicatore dell'attività relativa di una regione nel tempo. Il segnale dipendente dal livello di ossigeno nel sangue (*BOLD*, blood-oxygen level dependent) viene solitamente registrato mentre i soggetti eseguono un'attività cognitiva e poi confrontato con una registrazione baseline, per isolare l'attività neurale associata al compito. I dati fMRI possono anche essere utilizzati per studiare la connettività funzionale del cervello calcolando la coerenza dei modelli di attivazione tra diverse regioni cerebrali. Ciò può essere fatto con dati fMRI raccolti durante compiti cognitivi o con dati ottenuti mentre gli individui non sono impegnati in alcuna attività specifica, nota come **risonanza magnetica a riposo**. Gli studi sulla connettività funzionale hanno identificato diverse reti cerebrali, ovvero insiemi di regioni che sono costantemente co-attivate. L'attivazione di queste reti dipende, tuttavia, dallo stato dell'individuo. Ad esempio, l'attivazione della rete neurale esecutiva è più rilevante quando si esegue un compito di memoria di lavoro, mentre la rete neurale *default mode* diventa più attiva in condizioni di riposo, in cui la mente è libera di vagare e non è concentrata al completamento di un compito specifico.⁹³

Informazioni sul funzionamento cerebrale possono anche essere ottenute mediante **elettroencefalografia** o EEG; questo è il metodo fisiologico di prima scelta per registrare tutta l'attività elettrica generata dal cervello tramite elettrodi posti sulla superficie del cuoio capelluto. L'EEG permette di studiare le oscillazioni cerebrali nelle principali frequenze (delta, 1-4 Hz, theta 4-7 Hz, alfa 7-12 Hz, beta 12-30 Hz e gamma > 30 Hz).

I **potenziali evocati** (*ERP*, *event-related potentials*) valutano il cambiamento nell'attività elettrica in specifiche finestre temporali (solitamente legate a certi eventi, come la comparsa di uno stimolo visivo) durante determinati compiti cognitivi o attentivi.

La **magnetoencefalografia**, o MEG, è una tecnica di imaging che misura piccoli campi magnetici prodotti dall'attività elettrica nel cervello.

La **spettroscopia di risonanza magnetica protonica** è una tecnica di imaging che consente la quantificazione in vivo di diversi neurometaboliti in aree limitate del cervello.

La **tomografia a emissione di positroni** (PET) e la **tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo** (SPECT) utilizzano marcatori radioattivi per individuare diverse fasi nel processo, ad esempio, della neurotrasmissione dopaminergica.

RISONANZA MAGNETICA A RIPOSO

Gli studi di risonanza in stato di riposo (*resting-state*) riportano che l'ADHD è associato ad anti-correlazioni ridotte o assenti tra la rete *default mode* (DMN) e la rete di controllo cognitivo, minore connettività all'interno della rete DMN stessa, e minore connettività all'interno dei circuiti cognitivi e motivazionali delle reti fronto-striatali.¹⁰⁰ In parole più semplici, l'attivazione della rete DMN avviene principalmente in stato di riposo, quando appare il cosiddetto *mind wandering*, ovvero il fatto che la mente vaga e non è concentrata a completare un compito preciso. Quando invece ci viene richiesto di focalizzare la nostra attenzione o eseguire un'azione precisa, le connessioni neurali all'interno della rete DMN si indeboliscono, mentre vengono attivate le connessioni nelle aree necessarie al completamento del compito. Questo processo sembra essere disturbato nell'ADHD. Alcuni studi suggeriscono, ad esempio, che negli individui con ADHD non diminuisce l'attività della rete DMN mentre passano da uno stato di riposo a un compito (come avviene nei controlli senza ADHD), che potrebbe causare difficoltà nel completamento del compito dovute ad un "rumore di fondo".

In sintesi, sia i risultati della risonanza magnetica strutturale che funzionale sono molto variabili tra gli studi, suggerendo che le basi neurali dell'ADHD sono eterogenee, il che è coerente con gli studi sui processi cognitivi. È importante anche notare che l'ADHD è stato anche associato a cambiamenti cerebrali più globali (ad esempio, diminuzione del volume cerebrale totale), nonché a cambiamenti cerebrali localizzati in aree al di fuori dei circuiti frontali-striatali come le corteccie parietali, il talamo, l'amigdala e il cervelletto, e patterns di attivazione neurale alterati all'interno di altre reti come la rete DMN.

STUDI NEUROFISIOLOGICI. ELETTROENCEFALOGRAFIA (EEG) E POTENZIALI EVOCATI (ERP)

Gli studi neurofisiologici, l'EEG e i potenziali evocati hanno riportato un'attività elettrica cerebrale alterata in relazione a diversi processi cognitivi come l'attenzione, l'inibizione e il monitoraggio della performance.¹⁰¹ Nel dominio dell'attenzione, sono stati riscontrati, associati all'ADHD, problemi nell'orientamento dell'attenzione verso gli stimoli-segnale e nella selezione/allocazione delle risorse attentive verso gli stimoli-target (specialmente in compiti di attenzione selettiva e sostenuta, come il *continuous performance task*, CPT); problemi di discriminazione e valutazione di stimoli visivi o uditivi (durante compiti *oddball*), e problemi di spostamento e orientamento dell'attenzione (in compiti di distrazione). Quando si considerano i compiti di inibizione della risposta, gli studi sui segnali di arresto hanno indicato deficit nell'inibizione della risposta che erano spesso preceduti da differenze nelle componenti attenzionali appena discusse. Effetti simili sono stati riportati per compiti *Go/Nogo* e CPT, che indicano problemi con la preparazione e l'inibizione della risposta.

Compiti *flanker* hanno indicato problemi nell'elaborazione del conflitto cognitivo e nell'allocazione delle risorse attentive al problem solving. Problemi nel rilevamento e/o nella valutazione degli errori sono stati identificati dai componenti *ERN* e *Pe* (componenti EEG che sono spesso attenuati nell'ADHD), con conseguenze negative sui processi di elaborazione del feedback. Allo stesso modo, sono stati osservati atipicità nell'attività oscillatoria cerebrale a riposo, principalmente un'eccessiva presenza di onde theta (a bassa frequenza) e/o una ridotta presenza di onde beta (a più alta frequenza).¹⁰² Il disequilibrio tra onde theta e beta (*theta-beta ratio*), tuttavia, non può essere considerato un marcatore diagnostico affidabile per l'ADHD, ma è stato proposto come marcatore prognostico.¹⁰³

Studi longitudinali hanno identificato la presenza di specifici meccanismi neurofisiologici correlati ad altrettanti esiti. Ad esempio, è stato dimostrato che i bambini con ADHD che mostrano un'eccessiva presenza di onde theta e ridotte onde beta a riposo,¹⁰⁴ e marcatori EEG di problemi nella preparazione cognitiva e nell'elaborazione degli errori,¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ probabilmente continueranno a manifestare i sintomi del disturbo anche in età adulta.

MAGNETOENCEFALOGRAFIA

Ci sono pochi studi di magnetoencefalografia (MEG) nell'ADHD. Uno studio ha esplorato le interazioni neurali tra le cortecce uditive e frontali durante un compito di attenzione uditiva in adulti con ADHD e controlli. L'ADHD è stato associato a una maggiore coerenza di fase nell'intervallo di frequenza beta (14-30Hz) e gamma (30-56Hz), rispetto ai controlli. Si è anche trovato che i farmaci stimolanti per l'ADHD attenuavano queste differenze, ma non le eliminavano completamente. Questi risultati suggeriscono che alterazioni nell'elaborazione dell'informazione *bottom-up* potrebbero influenzare le funzioni esecutive nell'ADHD.¹⁰⁸

SPETTROSCOPIA PROTONICA DI RISONANZA MAGNETICA

La spettroscopia protonica di risonanza magnetica è un metodo non invasivo che consente la quantificazione in vivo di diversi neurometaboliti in specifiche aree del cervello. Studi nell'ADHD e in altri disturbi del neurosviluppo (come l'autismo e il disturbo ossessivo compulsivo) sono limitati da campioni di piccole dimensioni e metodologia variabile. Tuttavia, alcuni risultati coerenti sono stati identificati in una revisione sistematica della letteratura:²⁵ a) Possibile aumento del segnale Glx (una combinazione di glutammato, glutammina e GABA) nello striato in persone con ADHD, disturbo ossessivo compulsivo e autismo; b) Aumento del Glx nella corteccia cingolata anteriore in bambini e adolescenti con ADHD e autismo; e c) Diminuzione del Glx nella corteccia cingolata anteriore in adulti con ADHD e autismo. Ciò suggerisce cambiamenti dello sviluppo neurologico nei circuiti glutamatergici fronto-striatali nel corso della vita.

IMAGING DEL RADIOTRACER

Le tecniche del *radiotracer* come la tomografia a emissione di positroni (PET) e la tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT) possono fornire prove più dirette di alterazioni nei meccanismi di *binding* della dopamina nello striato dei pazienti con ADHD. Una meta-analisi di studi SPECT e PET ha studiato la densità del trasportatore della dopamina striatale in individui con ADHD e controlli, e ha rilevato che la densità del trasportatore della dopamina striatale era in media del 14% più alta nel gruppo ADHD rispetto ai controlli.¹² Tuttavia, c'era marcata eterogeneità tra gli studi e la densità era più alta nei pazienti con precedente esposizione ai farmaci e più bassa nei pazienti non esposti a trattamento farmacologico. Pertanto, la densità del trasportatore della dopamina striatale nell'ADHD sembra dipendere dalla precedente esposizione a psicostimolanti, con una densità inferiore nei soggetti non medicalizzati.

SOMMARIO E CONCLUSIONE

L'ADHD è un disturbo multifattoriale altamente ereditario, in cui fattori genetici, spesso in combinazione con fattori ambientali, costituiscono fattori di rischio per l'insorgenza del disturbo. I meccanismi alla base dell'ADHD sono complessi e possono essere definiti a diversi livelli. I deficit cognitivi sono spesso, ma non sempre, parte del disturbo e includono problemi nel funzionamento esecutivo, nell'elaborazione della ricompensa, nell'elaborazione dell'informazione temporale, nei vari aspetti della regolazione e dell'orientamento dell'attenzione, nei processi percettivi, nella regolazione dell'attivazione fisiologica e nella variabilità dei tempi di reazione. Le alterazioni cerebrali osservate nell'ADHD sono molto eterogenee, riscontrate in tutte le modalità di imaging e sia nella struttura che nella funzione cerebrale, presentando un misto di devianza e ritardo. Le alterazioni dei circuiti fronto-striatale, fronto-cerebellare e fronto-parietale sono state riportate più spesso, ma questo certamente non è il quadro completo. Anche i circuiti fronto-amigdalici, il sistema limbico e le aree posteriori del cervello sembrano essere coinvolti nell'ADHD. Le alterazioni, infatti, possono essere molto diverse individuo ad individuo, e focalizzarsi su un modello generale di "persona con ADHD" (quindi, solamente sulle differenze tra casi e controlli) può essere in qualche modo fuorviante e mascherare sostanziali variazioni interindividuali.^{75, 109} I risultati di neuroimaging sono emersi per lo più da studi che hanno riportato effetti statistici molto limitati.

Finora, nonostante la chiara evidenza che gli individui con ADHD hanno cervelli che a livello di gruppo sono diversi dal "cervello tipico", nessun singolo marcatore cognitivo o biologico per l'ADHD ha un valore diagnostico o predittivo sufficiente per essere incorporato nella pratica clinica. Nonostante questo possa sembrare deludente, ci sono diverse spiegazioni. In primo luogo, i chiari limiti dei nostri attuali sistemi

diagnostici categorici come il DSM¹¹⁰ o l'ICD¹¹¹; questi, infatti, costringono sia i professionisti della salute che i ricercatori ad una decisione binaria: l'ADHD è presente? "Sì o No"? In realtà, l'ADHD può essere meglio concettualizzato come un punteggio elevato (ma con una soglia di *cut-off* arbitraria) su un tratto continuo complesso che si distribuisce normalmente nella popolazione generale. In secondo luogo, affidarsi a piccoli studi che comparano casi e controlli per studiare i biomarcatori dell'ADHD porta ad una sottovalutazione dell'eterogeneità sia nei casi che nei controlli.⁷⁵ In terzo luogo, la mancanza di un concetto stabile, concordato e biologicamente valido di ADHD, e per quanto riguarda qualsiasi disturbo psichiatrico,¹¹² che rende l'attuale classificazione una base ancora meno chiara per una ricerca informata e rigorosa. La via da seguire è definire sottotipi o sottogruppi biologicamente più omogenei ("biotipi") di ADHD: tali studi sono in corso ma devono ancora essere conclusi.¹¹⁴ Il progetto *Research Domain Criteria (RDoC)* è stato avviato per sviluppare e convalidare biologicamente nuove modalità per classificare e comprendere la salute mentale.¹¹⁴ RDoC si concentra sui meccanismi alterati del funzionamento umano (che appartengono a diversi disturbi), coprendo l'intera gamma del comportamento umano da tipico a atipico, e mirando a integrare molti livelli di informazioni (ad esempio, genetica/genomica, circuiti neurali, comportamento osservabile e questionari). Anche in questo caso, però, l'obiettivo di RDoC di migliorare la nostra comprensione dell'ADHD in termini dei vari gradi di disfunzione in diversi sistemi biologici, deve ancora essere raggiunto.

Dichiarazione di conflitto di interessi

Jan K. Buitelaar è stato negli ultimi 3 anni consulente/membro del comitato consultivo di/e/o relatore per Janssen Cilag BV, Eli Lilly, Medice, Shire, Roche e Servier. Non è un dipendente di nessuna di queste società e non è un azionista di nessuna di queste società. Non ha altro supporto finanziario o materiale, comprese testimonianze di esperti, brevetti, royalties. Altri autori non segnalano alcun conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarelli M. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(10):1003-1019. e20.
2. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol*. 2002;67(1):53-83.
3. Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, Telang F, et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*. 2009;302(10):1084-91.
4. Nieoullon A, Coquerel A. Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Curr Opin Neurol*. 2003;16 Suppl 2:S3-9.
5. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):e145-57.
6. Ziegler S, Pedersen ML, Mowinckel AM, Biele G. Modelling ADHD: A review of ADHD theories through their predictions for computational models of decision-making and reinforcement learning. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;71:633-656.
7. Kuczenski R, Segal DS. Stimulant actions in rodents: implications for attention-deficit/hyperactivity disorder treatment and potential substance abuse. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1391-6.
8. Kuczenski R, Segal DS. Differential effects of D- and L-amphetamine and methylphenidate on rat striatal dopamine biosynthesis. *Eur J Pharmacol*. 1975;30(2):244-51.
9. Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*. 1996;379(6566):606-12.
10. van der Voet M, Harich B, Franke B, Schenck A. ADHD-associated dopamine transporter, latrophilin and neurofibromin share a dopamine-related locomotor signature in *Drosophila*. *Mol Psychiatry*. 2016;21(4):565-73.
11. van der Kooij MA, Glennon JC. Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(4):597-618.
12. Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2012;169(3):264-72.
13. Bralten J, Franke B, Waldman I, Rommelse N, Hartman C, Asherson P, et al. Candidate genetic pathways for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) show association to hyperactive/impulsive symptoms in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(11):1204-1212.e1.
14. Arnsten AF, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011;99(2):211-6.
15. de la Peña JB, Dela Peña IJ, Custodio RJ, Botanas CJ, Kim HJ, Cheong JH. Exploring the validity of proposed transgenic animal models of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Neurobiol*. 2018;55(5):3739-3754.
16. Vanicek T, Spies M, Rami-Mark C, Savli M, Höflich A, Kranz GS, et al. The norepinephrine transporter in attention-deficit/hyperactivity disorder investigated with positron emission tomography. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(12):1340-1349.
17. Klein M, Onnink M, van Donkelaar M, Wolfers T, Harich B, Shi Y, et al. Brain imaging genetics in ADHD and beyond - mapping pathways from gene to disorder at different levels of complexity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;80:115-155.
18. Banerjee E, Nandagopal K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? *Neurochem Int*. 2015;82:52-68.
19. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126(1):51-90.
20. van der Meer D, Hartman CA, Richards J, Bralten JB, Franke B, Oosterlaan J, et al. The serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR moderates the effects of stress on attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014;55(12):1363-71.
21. Zhou Y, Danbolt NC. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014;121(8):799-817.
22. Gregory KJ, Noetzel MJ, Niswender CM. Pharmacology of metabotropic glutamate receptor allosteric modulators: structural basis and therapeutic potential for CNS disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;115:61-121.
23. Elia J, Glessner JT, Wang K, Takahashi N, Shtir CJ, Hadley D, et al. Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nat Genet*. 2011;44(1):78-84.
24. Naaijen J, Bralten J, Poelmans G, IMAGE consortium, Glennon JC, Franke B, et al. Glutamatergic and GABAergic gene sets in attention-deficit/hyperactivity disorder: association to overlapping traits in ADHD and autism. *Transl Psychiatry*. 2017;7(1):e999.

25. Naaijen J, Lythgoe DJ, Amiri H, Buitelaar JK, Glennon JC. Fronto-striatal glutamatergic compounds in compulsive and impulsive syndromes: a review of magnetic resonance spectroscopy studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;52:74-88.
26. Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. *Prog Neurobiol.* 2001;63(6):637-72.
27. Miyazaki C, Koyama M, Ota E, Swa T, Mlunde LB, Amiya RM, et al. Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):120.
28. Sadek B, Saad A, Sadeq A, Jalal F, Stark H. Histamine H3 receptor as a potential target for cognitive symptoms in neuropsychiatric diseases. *Behav Brain Res.* 2016;312:415-30.
29. Moorthy G, Sallee F, Gabbita P, Zemlan F, Sallans L, Desai PB. Safety, tolerability and pharmacokinetics of 2-pyridylacetic acid, a major metabolite of betahistine, in a phase 1 dose escalation study in subjects with ADHD. *Biopharm Drug Dispos.* 2015;36(7):429-39.
30. Potter AS, Newhouse PA, Bucci DJ. Central nicotinic cholinergic systems: a role in the cognitive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res.* 2006;175(2):201-11.
31. Williams NM, Franke B, Mick E, Anney RJ, Freitag CM, Gill M, et al. Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: the role of rare variants and duplications at 15q13.3. *Am J Psychiatry.* 2012;169(2):195-204.
32. Potter AS, Schaubhut G, Shipman M. Targeting the nicotinic cholinergic system to treat attention-deficit/hyperactivity disorder: rationale and progress to date. *CNS Drugs.* 2014;28(12):1103-13.
33. Fair DA, Bathula D, Nikolas MA, Nigg JT. Distinct neuropsychological subgroups in typically developing youth inform heterogeneity in children with ADHD. *Proc Nat Acad Sci U.S.A.* 2012;109(17):6769-6774.
34. Coghill DR, Seth S, Matthews K. A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychol Med.* 2014;44(9):1989-2001.
35. Douglas VI. Stop, look and listen: the problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. *Can J Behav Sci.* 1972;4(4):259-282.
36. Sergeant J. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000;24(1):7-12.
37. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull.* 1997;121(1):65-94.
38. Sonuga-Barke EJ, Houlberg K, Hall M. When is "impulsiveness" not impulsive? The case of hyperactive children's cognitive style. *J Child Psychol Psychiatry.* 1994;35(7):1247-53.
39. Sonuga-Barke EJ. Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res.* 2002;130(1-2):29-36.
40. Durston S, van Belle J, de Zeeuw P. Differentiating frontostriatal and fronto-cerebellar circuits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2011;69(12):1178-84.
41. Sergeant JA. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biol Psychiatry.* 2005;57(11):1248-55.
42. Logan GD, Cowan WB, Davis KA. On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 1984;10(2):276-91.
43. Oosterlaan J, Logan GD, Sergeant JA. Response inhibition in AD/HD, CD, comorbid AD/HD + CD, anxious, and control children: a meta-analysis of studies with the stop task. *J Child Psychol Psychiatry.* 1998;39(3):411-25.
44. Lipszyc J, Schachar R. Inhibitory control and psychopathology: a meta-analysis of studies using the stop signal task. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010;16(6):1064-76.
45. Crosbie J, Arnold P, Paterson A, Swanson J, Dupuis A, Li X, et al. Response inhibition and ADHD traits: correlates and heritability in a community sample. *J Abnorm Child Psychol.* 2013;41(3):497-507.
46. Chambers CD, Garavan H, Bellgrove MA. Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(5):631-46.
47. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. 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(2):185-98.
48. van Rooij D, Hoekstra PJ, Mennes M, von Rhein D, Thissen AJ, Heslenfeld D, et al. Distinguishing adolescents with ADHD from their unaffected siblings and healthy comparison subjects by neural activation patterns during response inhibition. *Am J Psychiatry.* 2015;172(7):674-83.
49. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003;160(4):636-45.
50. Baddeley AD. Working memory, thought, and action. New York: Oxford University, 2007.
51. Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R. A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(4):377-84.
52. Awh E, Jonides J. Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends Cogn Sci.* 2001;5(3):119-126.

53. Smith EE, Jonides J, Koeppe RA. Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cereb Cortex*. 1996;6(1):11-20.
54. Thomas KM, King SW, Franzen PL, Welsh TF, Berkowitz AL, Noll DC, et al. A developmental functional MRI study of spatial working memory. *Neuroimage*. 1999;10(3 Pt 1):327-38.
55. Zurowski B, Gostomzyk J, Grön G, Weller R, Schirrmeyer H, Neumeier B, et al. Dissociating a common working memory network from different neural substrates of phonological and spatial stimulus processing. *Neuroimage*. 2002;15(1):45-57.
56. Booth JR, Burman DD, Meyer JR, Lei Z, Trommer BL, Davenport ND, et al. Larger deficits in brain networks for response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(1):94-111.
57. Leung HC, Oh H, Ferri J, Yi Y. Load response functions in the human spatial working memory circuit during location memory updating. *Neuroimage*. 2007;35(1):368-77.
58. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000;31(2-3):236-50.
59. Konrad K, Neufang S, Thiel CM, Specht K, Hanisch C, Fan J, et al. Development of attentional networks: an fMRI study with children and adults. *Neuroimage*. 2005;28(2):429-39.
60. Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST, Tune LE, Hoffman JM, Kilts CD. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157(2):278-80.
61. Schweitzer JB, Lee DO, Hanford RB, Zink CF, Ely TD, Tagamets MA, et al. Effect of methylphenidate on executive functioning in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: normalization of behavior but not related brain activity. *Biol Psychiatry*. 2004;56(8):597-606.
62. Silk T, Vance A, Rinehart N, Egan G, O'Boyle M, Bradshaw JL, et al. Fronto-parietal activation in attention-deficit hyperactivity disorder, combined type: functional magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*. 2005;187:282-3.
63. Vance A, Silk TJ, Casey M, Rinehart NJ, Bradshaw JL, Bellgrove MA, et al. Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. *Mol Psychiatry*. 2007;12(9):826-32, 793.
64. Blaukopf CL, DiGirolamo GJ. Reward, context, and human behaviour. *Scientific World Journal*. 2007;7:626-40.
65. Galvan A. Adolescent development of the reward system. *Front Hum Neurosci*. 2010;4:6.
66. Luman M, Tripp G, Scheres A. Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: a review and research agenda. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(5):744-54.
67. Plichta MM, Scheres A. Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: a meta-analytic review of the fMRI literature. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;38:125-34.
68. Paloyelis Y, Mehta MA, Faraone SV, Asherson P, Kuntsi J. Striatal sensitivity during reward processing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(7):722-732.e9.
69. Toplak ME, Tannock R. Time perception: modality and duration effects in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Abnorm Child Psychol*. 2005;33(5):639-54.
70. Tomblin JB, Mueller KL. How can the comorbidity with ADHD aid understanding of language and speech disorders? *Top Lang Disord*. 2012;32(3):198-206.
71. Fliers EA, Franke B, Lambregts-Rommelse NN, Altink ME, Buschgens CJ, Nijhuis-van der Sanden MW, et al. Undertreatment of motor problems in children with ADHD. *Child Adolesc Ment Health*. 2009;15(2):85-90.
72. Kuntsi J, Klein C. Intraindividual variability in ADHD and its implications for research of causal links. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012;9:67-91.
73. Tye C, Johnson KA, Kelly SP, Asherson P, Kuntsi J, Ashwood KL, et al. Response time variability under slow and fast-incentive conditions in children with ASD, ADHD and ASD+ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(12):1414-1423.
74. Frazier TW, Demaree HA, Youngstrom EA. Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology*. 2004;18(3):543-55.
75. Marquand AF, Wolfers T, Mennes M, Buitelaar J, Beckmann CF. Beyond lumping and splitting: a review of computational approaches for stratifying psychiatric disorders. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2016;1(5):433-447.
76. van Hulst BM, de Zeeuw P, Durston S. Distinct neuropsychological profiles within ADHD: a latent class analysis of cognitive control, reward sensitivity and timing. *Psychol Med*. 2015;45(4):735-45.
77. Mostert JC, Hoogman M, Onnink AMH, van Rooij D, von Rhein D, van Hulzen KJE, et al. Similar Subgroups Based on Cognitive Performance Parse Heterogeneity in Adults With ADHD and Healthy Controls. *J Atten Disord*. 2018;22(3):281-292.
78. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2002;288(14):1740-8.
79. Greven CU, Bralten J, Mennes M, O'Dwyer L, van Hulzen KJ, Rommelse N, et al. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those

- with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(5):490-9.
80. Hoogman M, Rijpkema M, Janss L, Brunner H, Fernandez G, Buitelaar J, et al. Current self-reported symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder are associated with total brain volume in healthy adults. *PLoS One*. 2012;7(2):e31273.
 81. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, 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(4):310-319.
 82. Rubia K. Neuro-anatomic evidence for the maturational delay hypothesis of ADHD. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(50):19663-4.
 83. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(49):19649-54.
 84. Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2012;72(3):191-7.
 85. Almeida LG, Ricardo-Garcell J, Prado H, Barajas L, Fernández-Bouzas A, Avila D, et al. Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: a cross-sectional study. *J Psychiatr Res*. 2010;44(16):1214-23.
 86. Almeida Montes LG, Prado Alcántara H, Martínez García RB, De La Torre LB, Avila Acosta D, Duarte MG, et al. Brain cortical thickness in ADHD: age, sex, and clinical correlations. *J Atten Disord*. 2013;17(8):641-54.
 87. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleari M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed*. 2006;8(4):4.
 88. 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(2):114-26.
 89. Shaw P, De Rossi P, Watson B, Wharton A, Greenstein D, Raznahan A, et al. Mapping the development of the basal ganglia in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(7):780-9.e11.
 90. Bralten J, Greven CU, Franke B, Mennes M, Zwiers MP, Rommelse NN, et al. Voxel-based morphometry analysis reveals frontal brain differences in participants with ADHD and their unaffected siblings. *J Psychiatry Neurosci*. 2016;41(4):272-9.
 91. van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Faraone SV, Luman M, Hartman CA, et al. Different mechanisms of white matter abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(7):790-9.e3.
 92. Chen L, Hu X, Ouyang L, He N, Liao Y, Liu Q, et al. A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;68:838-847.
 93. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(2):676-82.
 94. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry*. 2012;169(10):1038-55.
 95. Fassbender C, Schweitzer JB. Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(4):445-65.
 96. Schulz KP, Newcorn JH, Fan J, Tang CY, Halperin JM. Brain activation gradients in ventrolateral prefrontal cortex related to persistence of ADHD in adolescent boys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(1):47-54.
 97. Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J, Kennedy DN, et al. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex*. 2007;17(6):1364-75.
 98. Mattfeld AT, Gabrieli JD, Biederman J, Spencer T, Brown A, Kotte A, et al. Brain differences between persistent and remitted attention deficit hyperactivity disorder. *Brain*. 2014;137(Pt 9):2423-8.
 99. Franx W, Zwiers MP, Mennes M, Oosterlaan J, Heslenfeld D, Hoekstra PJ, et al. White matter microstructure and developmental improvement of hyperactive/impulsive symptoms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(12):1289-97.
 100. Posner J, Park C, Wang Z. Connecting the dots: a review of resting connectivity MRI studies in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychol Rev*. 2014;24(1):3-15.
 101. Johnstone SJ, Barry RJ, Clarke AR. Ten years on: a follow-up review of ERP research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(4):644-57.
 102. Tye C, Rijdsdijk F, Greven CU, Kuntsi J, Asherson P, McLoughlin G. Shared genetic influences on ADHD symptoms and very low-frequency EEG activity: a twin study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53(6):706-15.
 103. Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord*. 2013;17(5):374-83.

104. Clarke AR, Barry RJ, Dupuy FE, McCarthy R, Selikowitz M, Heaven PC. Childhood EEG as a predictor of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(1):73-80.
105. Cheung CH, Rijdsdijk F, McLoughlin G, Brandeis D, Banaschewski T, Asherson P, et al. Cognitive and neurophysiological markers of ADHD persistence and remission. *Br J Psychiatry.* 2016;208(6):548-55.
106. Doehnert M, Brandeis D, Schneider G, Drechsler R, Steinhausen HC. A neurophysiological marker of impaired preparation in an 11-year follow-up study of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54(3):260-70.
107. Michelini G, Kitsune GL, Cheung CH, Brandeis D, Banaschewski T, Asherson P, et al. ADHD remission is linked to better neurophysiological error detection and attention-vigilance processes. *Biol Psychiatry.* 2016;80(12):923-932.
108. Heinrichs-Graham E, Franzen JD, Knott NL, White ML, Wetzel MW, Wilson TW. Pharmacological MEG evidence for attention related hyper-connectivity between auditory and prefrontal cortices in ADHD. *Psychiatry Res.* 2014;221(3):240-5.
109. Wolfers T, Buitelaar JK, Beckmann CF, Franke B, Marquand AF. From estimating activation locality to predicting disorder: A review of pattern recognition for neuroimaging-based psychiatric diagnostics. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;57:328-49.
110. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.* 5th ed. Washington: APA; 2013.
111. World Health Organization. *International classification of diseases: ICD 10.* 10th ed. Geneva: WHO; 2016.
112. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry.* 2012;17(12):1174-9.
113. Wium-Andersen IK, Vinberg M, Kessing LV, McIntyre RS. Personalized medicine in psychiatry. *Nord J Psychiatry.* 2017;71(1):12-19.
114. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry.* 2010;167(7):748-51.

3

DIAGNOSI CLINICA DELL'ADHD IN BAMBINI E ADULTI

Luis Augusto Rohde

David Coghill

Philip Asherson

Tobias Banaschewski

L'ADHD è un disturbo del neurosviluppo che colpisce circa il 5% dei bambini e degli adolescenti in tutto il mondo.¹ Sebbene i sintomi diminuiscano con l'età (fino al 65% degli individui sperimenta una remissione parziale), solo il 15% dei bambini con ADHD mostra una remissione completa sia in termini di sintomi che di compromissione funzionale nella prima età adulta, caratterizzando l'ADHD come un disturbo cronico.² Gli studi negli adulti suggeriscono un tasso di prevalenza compreso tra il 2,5 e il 3%.^{3,4} L'ADHD è molto gravoso ed è associato a significative alterazioni nel funzionamento globale, problemi nella vita sociale e familiare, un basso livello di istruzione e aumentato rischio di abbandono scolastico, bassa autostima, compromissione dello sviluppo emotivo, problemi professionali e divorzio.^{2,4} Inoltre, l'ADHD è associato a una serie di altre comorbidità psichiatriche, soprattutto disturbo oppositivo provocatorio, disturbo d'ansia e difficoltà di apprendimento (nei bambini), e disturbi da uso di sostanze, disturbi d'ansia e dell'umore nell'età adulta. Infine, l'ADHD è associato ad altri esiti negativi a lungo termine, come aumentato rischio di incidenti stradali e lesioni fisiche, gravidanze premature, malattie sessualmente trasmissibili e comportamento criminale, tra gli altri.^{2,4}

VALUTAZIONE E SISTEMI DI CLASSIFICAZIONE

La diagnosi di ADHD è stabilita clinicamente, sulla base di criteri definiti da sistemi di classificazione diagnostica come DSM e ICD. Le caratteristiche principali del disturbo sono la disattenzione, l'iperattività e l'impulsività (ad un livello considerato *inappropriato* in base all'età anagrafica). Probabilmente, l'ICD-11⁵ abbandonerà l'approccio dei criteri operativi, basandosi solo su una presentazione del prototipo (<https://icd.who.int/>). Una sintesi dei criteri operativi del DSM-5⁶ per l'ADHD si trova nel Box 3.1. La struttura dei criteri operativi può essere suddivisa in un preambolo e nei cinque criteri: elenco dei sintomi, età di insorgenza, pervasività, menomazione e situazioni che potrebbero escludere la diagnosi.

PREAMBOLO

Gli elementi chiave nel preambolo sono: (a) è presente un insieme di sintomi persistenti; (b) i sintomi interferiscono con o riducono la qualità del funzionamento o dello sviluppo; (c) i sintomi non sono consistenti con lo stadio di sviluppo e non sono semplicemente una manifestazione di disabilità intellettiva o sintomi di disturbo oppositivo-provocatorio; (d) esiste una soglia inferiore dei sintomi per la diagnosi di ADHD negli adulti (vedi sezione successiva).

Il DSM-5 richiede un insieme di sintomi persistenti per fare una diagnosi di ADHD, che siano presenti per almeno 6 mesi. Questo non è, tuttavia, un criterio basato sull'evidenza. Non siamo a conoscenza di studi che affrontino la validità di questo criterio (vale a dire, se la soglia per definire la persistenza possa ugualmente essere 1, 3, 6, 12 mesi o più). Tuttavia, la logica del criterio si basa su dati di ricerca che suggeriscono una vulnerabilità biologica stabile per il disturbo e sulla base del riconoscimento che i sintomi principali dell'ADHD non emergono come risposta improvvisa a fattori di stress ambientale, come problemi familiari o aumento del carico di lavoro a scuola. I professionisti della salute dovrebbero allora discutere attentamente ogni sintomo con i pazienti e le loro famiglie, considerando solamente quelli che sono frequentemente presenti nella loro vita quotidiana e si presentano come tratti stabili del comportamento. Questo è il motivo per cui diverse versioni del DSM hanno sempre mantenuto la parola "spesso" davanti a ciascuno dei 18 sintomi. L'incapacità di stabilire un'intesa comune con la famiglia su una definizione culturalmente accettabile di ciò che è considerato "frequente", rende impossibile determinare l'insieme dei sintomi persistente che è previsto per la diagnosi nel DSM-5.⁷

I sintomi devono essere inconsistenti con lo stadio di sviluppo dell'individuo sotto valutazione. La ricerca identifica chiaramente l'ADHD come un disturbo dimensionale. Pertanto, i clinici si trovano di fronte al difficile compito di definire i confini di cosa sia un comportamento *tipico* per un individuo e quando si superi una soglia patologica. In questo scenario, una vasta conoscenza del normale sviluppo

umano è fondamentale per la diagnosi dell'ADHD. Ad esempio, una mancanza di conoscenza sui livelli accettabili (range normale) di iperattività e impulsività di un bambino in età prescolare potrebbe portare ad un falso positivo (ovvero, esito positivo per l'ADHD ma ADHD non effettivamente presente).⁷

Il DSM-5 ha anche introdotto un nuovo requisito nel preambolo. I sintomi non devono essere meglio giustificati da disabilità intellettiva o sintomi del disturbo oppositivo-provocatorio. È clinicamente importante indagare, ad esempio, se una difficoltà persistente nel seguire le istruzioni sia dovuta a disattenzione o se sia derivata da opposizione o difficoltà a comprendere le regole a causa di un certo livello di disabilità intellettiva.

Box 3.1. Sintesi dei criteri del DSM-5 per l'ADHD.

A. (1) e/o (2):

1. Disattenzione: sei (o più) sintomi presenti per almeno 6 mesi a un livello inconsistente per l'età e con un impatto negativo diretto sulle attività sociali e accademiche/lavorative.
2. Iperattività e impulsività: sei (o più) sintomi presenti per almeno 6 mesi a un livello inconsistente per l'età e con un impatto negativo diretto sulle attività sociali e accademiche/lavorative.

Note: Per (1) e (2), sono richiesti almeno cinque sintomi per gli adolescenti dai 17 anni in su. I sintomi non sono solo una manifestazione di comportamento oppositivo-provocatorio, ostilità o incapacità di comprendere compiti o istruzioni.

B. Diversi sintomi di disattenzione e/o iperattività-impulsività sono evidenti prima dei 12 anni di età.

C. Diversi sintomi di disattenzione e/o iperattività-impulsività sono presenti in due o più contesti (ad esempio, casa e scuola).

D. Vi è una chiara evidenza che i sintomi interferiscono con o riducono la qualità del funzionamento sociale, scolastico o lavorativo.

E. I sintomi non si manifestano esclusivamente durante il decorso della schizofrenia o di un altro disturbo psicotico e non sono spiegati dalla presenza di un altro disturbo della salute mentale.

CRITERIO A - LISTA DI SINTOMI

L'elenco dei sintomi dell'ADHD nel DSM-5 è organizzato in due dimensioni: la disattenzione e l'iperattività/impulsività. Questa visione bidimensionale dell'ADHD è basata sulla letteratura.^{2,7} Per ciascuna dimensione sono descritti nove sintomi (vedere Box 3.2). L'elenco di nove sintomi di disattenzione e nove sintomi di iperattività/impulsività è stato ricavato dalle ricerche sul campo. È importante notare che questi trial clinici includevano prevalentemente bambini in età scolare solo dagli Stati Uniti. Pertanto, vi è un certo livello di incertezza sulla performance diagnostica del DSM nel catturare il costrutto latente dell'ADHD in diverse culture e/o altre fasce di età (ad esempio bambini in età prescolare e adulti). In effetti, questa è una delle

principali critiche alla classificazione DSM, ovvero la mancanza di una prospettiva che sia sensibile allo sviluppo. Ci sono risultati convergenti che suggeriscono diverse traiettorie per i sintomi di disattenzione e iperattività/impulsi sia nella popolazione generale che nei campioni clinici lungo tutta la vita.

A questo proposito, il DSM-5, per la prima volta, ha proposto una diversa soglia sintomatica per la diagnosi di ADHD negli adulti. Mentre la soglia è stata mantenuta a sei o più sintomi in una o entrambe le dimensioni per i bambini, come nel DSM-IV, è stata accettata una soglia inferiore (cinque o più sintomi) per gli adulti. Questa decisione riflette ricerche precedenti che dimostrano che gli adulti presentano una compromissione significativa anche con un numero inferiore di sintomi.^{4,7} Anche in questo caso, queste diverse soglie sintomatiche non sono state ben testate in culture diverse da quella americana.

Box 3.2. Sintomi primari dell'ADHD.

Disattenzione

- a. Spesso non riesce a prestare molta attenzione ai dettagli o commette errori imprudenti.
- b. Spesso ha difficoltà a mantenere l'attenzione nei compiti o nelle attività di gioco.
- c. Spesso non sembra ascoltare quando gli si parla direttamente.
- d. Spesso non segue le istruzioni e non porta a termine i compiti.
- e. Spesso ha difficoltà a organizzare compiti e attività.
- f. Spesso evita, non ama o è riluttante a impegnarsi in compiti che richiedono uno sforzo mentale prolungato.
- g. Spesso perde le cose necessarie per compiti o attività.
- h. Spesso è facilmente distratto da stimoli estranei.
- i. Spesso è smemorato nelle attività quotidiane.

Iperattività/impulsività

- a. Spesso si agita o batte le mani o i piedi o si dimena sulla sedia.
- b. Spesso si alza dalla sedia in situazioni in cui ci si aspetta che rimanga seduto.
- c. Spesso corre o si arrampica in situazioni in cui non è appropriato. (Nota: negli adolescenti o negli adulti, ciò si limita a sentirsi irrequieto).
- d. Spesso è incapace di giocare o impegnarsi in attività ricreative in silenzio.
- e. È spesso "in movimento", comportandosi come se fosse "guidato da un motore".
- f. Spesso parla eccessivamente.
- g. Spesso sbotta una risposta prima che una domanda sia stata completata.
- h. Spesso ha difficoltà ad aspettare il proprio turno.
- i. Spesso interrompe o si intromette nei discorsi degli altri.



Avere l'ADHD: l'esperienza di un bambino [in lingua inglese]

<https://www.youtube.com/watch?v=w4t4JFKDD6s>

CRITERIO B - ETA' DI ESORDIO

L'ADHD è stato tradizionalmente concettualizzato come un disturbo dello sviluppo. Pertanto, non sorprende che l'età di esordio nella prima infanzia sia emersa come un elemento chiave nei criteri di definizione del disturbo. Negli ultimi quattro decenni, gli esperti che hanno scritto i manuali diagnostici hanno lottato con la mancanza di prove per definire una soglia precisa per l'età cronologica oltre la quale i sintomi non dovrebbero più essere considerati parte dell'ADHD.^{2,4,7} Basandosi esclusivamente sulla saggezza clinica, il DSM-III⁸ ha introdotto il criterio B dell'ADHD, che richiedeva che i sintomi fossero presenti prima dei 7 anni, mentre il DSM-IV-TR⁹ ha aggiunto che la compromissione deve essere presente anche a questa stessa età.

Numerosi studi hanno ora messo in discussione l'utilità e la validità di questo criterio B. Il comitato scientifico del DSM-5 ha deciso di modificare il criterio specificando che diversi sintomi devono essere presenti prima dei 12 anni, sulla base dell'evidenza che questa soglia catturerebbe quasi tutti i casi che emergono durante l'infanzia, senza aumentare significativamente il tasso di prevalenza. Tuttavia, prove recenti suggeriscono che l'aumento dei tassi di prevalenza dell'ADHD potrebbe non essere così insignificante come si pensava in precedenza, con questa modifica del criterio dell'età di insorgenza.¹⁰

È importante notare che il DSM-5 specifica che il criterio dell'età di insorgenza si riferisce ai sintomi e non necessariamente alla menomazione, come nel caso del DSM-IV. La ragione di ciò è che l'ADHD è un disturbo che si presenta con un'alta comorbidità in contesti clinici, e districare la fonte della menomazione e la sua età di insorgenza è nella migliore delle ipotesi difficile e spesso irrealizzabile. La menomazione può insorgere più tardi nella vita quando, ad esempio, il supporto genitoriale non è più disponibile. Più recentemente, diversi studi con campioni della popolazione generale hanno messo in discussione la soglia dell'età di insorgenza a 12 anni, suggerendo la possibilità di un numero considerevole di casi con ADHD ad esordio tardivo dopo i 12 anni. Questa è ancora un'area controversa in cui sono chiaramente necessarie ulteriori ricerche.¹¹

CRITERIO C - PERVASIVITA'

Il DSM-5 richiede che diversi sintomi di ADHD debbano essere presenti in almeno due ambienti diversi. La logica alla base di questo criterio è di evitare la diagnosi nei casi in cui i sintomi si manifestano in un solo ambiente a causa di fattori scatenanti specifici di tale ambiente (ad esempio sintomi di ADHD solo a casa a causa di gravi conflitti familiari; o sintomi di ADHD solo a scuola a causa di richieste eccessive da parte della scuola). Tuttavia, l'ADHD è uno dei pochi disturbi del DSM-5 che richiedono sintomi in contesti multipli e pochi studi hanno testato la validità di questo criterio.

Come sottolineato da Willcutt,¹² la presenza di sintomi in contesti multipli si basa tipicamente sulle valutazioni di due adulti che appartengono a diversi contesti. Poiché le correlazioni tra i valutatori sono di entità medio-bassa per i sintomi dell'ADHD, una mancanza di accordo sulla presenza di sintomi può semplicemente riflettere un errore di misurazione e non necessariamente una vera assenza di sintomi in entrambi i contesti. Inoltre, alcuni bambini possono mostrare disabilità in un solo contesto, in un determinato momento, ma in più contesti più avanti nello sviluppo, quando ad esempio devono affrontare richieste scolastiche e sociali più impegnative. Tuttavia, rimane probabile che alcuni bambini che soddisfano i criteri sintomatici per l'ADHD possano mostrare una compromissione significativa che è veramente limitata a un ambiente. Ciò è particolarmente vero nei soggetti con ADHD a presentazione prevalentemente disattenta, in quanto questa presentazione sintomatica è associata maggiormente a difficoltà nei domini accademici che possono essere più evidenti a scuola e meno nell'ambiente domestico. Sebbene la riduzione delle diagnosi di falsi positivi sia un obiettivo da perseguire, non è chiaro perché un intervento non dovrebbe essere suggerito ad un bambino che soddisfa tutti gli altri criteri per l'ADHD, ma per cui i sintomi significativi si presentano in un solo contesto.

CRITERIO D - DISABILITA'

C'è stato un forte dibattito durante lo sviluppo del DSM-5 sulla validità dell'inclusione della menomazione come criterio all'interno della definizione nosologica dei disturbi. Nel resto della medicina, la menomazione è più frequentemente incorporata nella prognosi che nella definizione centrale dei disturbi. Inoltre, l'ADHD è un disturbo altamente comorbido nei campioni clinici e di popolazione. Questo profilo rende molto difficile, per i professionisti della salute, determinare se la menomazione derivi dall'ADHD o dalle sue frequenti comorbidità.⁷

Nonostante questo dibattito, il DSM-5 ha mantenuto il criterio D enfatizzando la necessità di una chiara interferenza dei sintomi nel funzionamento quotidiano. Infatti, dato che l'ADHD è meglio concettualizzato come un disturbo dimensionale (i sintomi riflettono un tratto dimensionale distribuito nella popolazione generale), l'incapacità di incorporare l'interferenza dei sintomi nel funzionamento come parte dei criteri

diagnostici per il disturbo si tradurrebbe in un sostanziale aumento dei tassi di prevalenza.

CRITERIO E - CRITERI DI ESCLUSIONE

Sebbene l'ADHD continui ad essere escluso quando i sintomi di disattenzione o iperattività/impulsività si manifestano durante il decorso di un disturbo con una gerarchia diagnostica più elevata (come la psicosi) o quando questi sintomi sono meglio spiegati da un altro disturbo (come i disturbi dell'umore o i disturbi d'ansia, o le dipendenze), l'esclusione della diagnosi di ADHD in presenza di disturbi dello spettro autistico è stata rimossa nel DSM-5.

La letteratura non fornisce alcuna prova che supporti l'esclusione di una diagnosi di ADHD in presenza di autismo. In effetti, prove sostanziali hanno dimostrato che l'ADHD e l'autismo frequentemente, ma non sempre, coesistono; e la presenza di sintomi dell'ADHD nei pazienti con autismo correla con una sintomatologia distinta da quella dei pazienti con autismo puro (senza ADHD). Inoltre, gli psico-stimolanti possono trattare con successo i sintomi dell'ADHD nei pazienti con autismo, confermando la pertinenza clinica della diagnosi indipendente di questi disturbi.⁷

Una nota finale sulla diagnosi dell'ADHD nel DSM-5 riguarda la caratterizzazione della presentazione corrente basata sulla distribuzione di sintomi di disattenzione e/o iperattività/impulsività. Le tre presentazioni possibili sono:

- A. prevalentemente disattenta;
- B. prevalentemente iperattiva/impulsiva;
- C. presentazione combinata.

Willcutt et al.¹³ hanno condotto un'ampia meta-analisi per valutare la validità dei sottotipi di ADHD. L'assenza di importanti differenze neuropsicologiche tra le due presentazioni più frequenti (prevalentemente disattenta e presentazione combinata) e la mancanza di stabilità nello sviluppo delle presentazioni hanno supportato la decisione del DSM-5 di cambiare la nomenclatura da *sotto-tipi* a *presentazioni*. Mentre la parola "presentazione" denota lo stato dell'attuale valutazione clinica; "sotto-tipo" denota un tratto più stabile. L'attuale presentazione dell'ADHD, inoltre, potrebbe avere alcune implicazioni nosologiche; potrebbe dipendere dalla natura del campione valutato (ad esempio, la presentazione disattenta è più comune nei campioni non riferiti per valutazione, mentre la presentazione combinata è più frequente nei campioni clinici di bambini e adolescenti), dal genere (ad esempio, la presentazione disattenta è più comune nelle femmine) e dalla fase di sviluppo (vedi paragrafo successivo).²

VALUTAZIONE CLINICA E FASE DI SVILUPPO

L'aspetto evolutivo dell'ADHD deve essere preso in considerazione quando si discute la presentazione clinica del disturbo.

La validità dell'ADHD tra i bambini in età prescolare è un'area di particolare controversia in letteratura. Sebbene ci siano prove crescenti che l'ADHD costituisca una diagnosi valida anche prima dei 6 anni, ci sono diversi problemi nel fare una diagnosi durante questo periodo di sviluppo. Ad esempio, potrebbe risultare difficile osservare il comportamento del bambino in contesti multipli per i bambini che non frequentano la scuola materna, non offrendo al professionista clinico informazioni sufficienti per il criterio C, riguardo alla pervasività del disturbo. Inoltre, l'iperattività e l'impulsività sono molto più evidenti in questa fase dello sviluppo, e la disattenzione potrebbe non essere così evidente a causa delle minori richieste ambientali. Pertanto, non sorprende che la presentazione prevalentemente iperattiva/impulsiva dell'ADHD sia quella più frequente nei bambini in età prescolare. Diversi studi hanno tuttavia dimostrato che i criteri attualmente disponibili identificano in modo affidabile l'ADHD nei bambini di appena 3 anni, e che questi bambini hanno una compromissione clinicamente significativa in molti aspetti relazionali e in diversi contesti.¹⁴

Mentre la presentazione clinica combinata dell'ADHD è la più prevalente nei campioni clinici in età scolare, i sintomi di disattenzione sono più evidenti nei bambini che non vengono riferiti ai professionisti della salute per ulteriori accertamenti. È ancora controverso se questo rappresenti un effetto del campione d'origine o del genere del bambino (ad esempio, più ragazzi vengono solitamente valutati dai clinici, in quanto presentano un maggior numero di sintomi, prevalentemente comportamenti visibili come iperattività e impulsività, mentre le ragazze presentano sintomi di disattenzione più pronunciati). Un altro aspetto importante è che l'ADHD nei bambini in età scolare è associato ad un'elevata prevalenza di disturbi in comorbilità, come i disturbi dell'apprendimento. Fino al 70% dei casi nei campioni clinici presenta una o più condizioni di comorbilità.^{2,14} Quando si valuta l'ADHD nei bambini in età scolare, è importante ricordare che i sintomi dell'ADHD potrebbero non essere visibili durante l'appuntamento, poiché il bambino è in un ambiente artificiale e protetto con poche persone, o in una situazione in cui le molte richieste potrebbero generare ansia da prestazione che solitamente non è visibile in altri contesti più naturali. Inoltre, i bambini in età scolare con ADHD sembrano concentrarsi meglio durante attività individuali, specialmente quando sono fortemente motivati, e quando la situazione è nuova o associata a frequenti ricompense. Pertanto, i genitori spesso riferiscono di dubitare della diagnosi poiché il loro figlio o la loro figlia può rimanere per ore a giocare ai videogiochi o sui social media. La spiegazione di questo apparente paradosso alle famiglie è essenziale nel processo psico-educativo (vedi capitolo 6).

La ricerca ha anche documentato la validità della diagnosi di ADHD in adolescenti e giovani adulti. Nonostante si osservi solitamente un declino dei sintomi dell'ADHD con l'avanzare dell'età, una percentuale sostanziale di adolescenti e giovani adulti continua a presentare sintomi clinicamente rilevanti dell'ADHD. La riduzione dei sintomi di iperattività/impulsività è più significativa di quella dei sintomi di disattenzione (con una remissione nel 70 e nel 40% dei casi, rispettivamente).⁴ Pertanto, la presentazione più frequente riscontrata negli adulti è l'ADHD con sintomi di disattenzione. Tra i vari problemi che emergono nel caratterizzare l'ADHD negli adulti, c'è l'incapacità di descrivere i sintomi (specialmente i sintomi di iperattività/impulsività) attraverso interpretazioni cliniche che non si riferiscano a manifestazioni cliniche che solitamente appaiono nei bambini. Ci sono anche difficoltà associate alla valutazione retrospettiva della presenza di sintomi nell'infanzia.¹⁵ Inoltre, il quadro clinico negli adulti potrebbe essere caratterizzato anche da sintomi legati a disfunzioni esecutive e disregolazione emotiva. Poiché gli adulti potrebbero presentare una compromissione sostanziale anche con un numero inferiore di sintomi in ciascuna delle due dimensioni (disattenzione e/o iperattività/impulsività), il DSM-5 ha proposto una soglia inferiore dei sintomi per la diagnosi negli adulti. Considerando la mancanza di affidabilità per la valutazione retrospettiva dei sintomi infantili dell'ADHD negli adulti e le recenti scoperte che suggeriscono una considerevole prevalenza di casi ad esordio tardivo in campioni di adulti con ADHD appartenenti alla popolazione generale,⁷ i professionisti della salute dovrebbero porre la massima enfasi nel valutare gli adulti per l'ADHD attraverso un'attenta caratterizzazione del profilo dei sintomi, del decorso cronico e del livello di compromissione associati ai sintomi dell'ADHD; inoltre, devono essere certi di escludere altre condizioni che potrebbero meglio spiegare i sintomi attuali di disattenzione, i deficit esecutivi e l'impulsività.

È anche importante riconoscere che i sintomi principali dell'ADHD potrebbero anche essere "camuffati" nell'età adulta. Ad esempio, l'iperattività negli adulti si manifesta spesso come agitazione interiore, un senso di continua irrequietezza, incapacità di rilassarsi correttamente o bisogno di alcol e/o droghe per rilassarsi e dormire. L'iperattività può essere costantemente compensata a breve termine da frequente esercizio e attività sportiva, o dalla ricerca costante di qualcosa da fare. L'iperattività a volte si manifesta anche nel parlare eccessivamente, nell'incapacità di smettere di parlare o di svolgere attività, o di continuare a fare cose. L'ADHD è anche descritto come "difficoltà a tirare il freno", e ciò è riconosciuto da molti pazienti adulti con il disturbo.¹⁶

Non è raro che nell'età adulta i problemi di attenzione e l'impulsività siano più importanti dell'iperattività. Un sintomo molto importante dell'ADHD è il fatto di sentirsi rapidamente impazienti o irritabili quando si aspetta in coda o negli ingorghi stradali. Il comportamento impulsivo può allora manifestarsi nell'agire senza pensare o nell'imprecare, nello spendere troppi soldi o spenderli troppo in fretta, nel portare a termine certi programmi immediatamente, nel cambiare spesso lavoro, nel cercare

di iniziare rapidamente relazioni amorose e non essere in grado di posticipare le gratificazioni. Questi comportamenti hanno spesso conseguenze sui rapporti con altre persone e con i datori di lavoro, nonché sulla situazione finanziaria di una persona. Sono frequenti anche le abbuffate impulsive, spesso per combattere l'irrequietezza o per l'incapacità di rimandare la gratificazione dei bisogni. Il *binge eating* può spiegare perché gli adulti con ADHD spesso soffrono di eccesso di peso.¹⁶

Strettamente correlato all'impulsività è il fenomeno della ricerca di sensazioni, di novità o di eccitazione. Questo fenomeno si manifesta nel bisogno e nella ricerca di nuovi stimoli, varietà, eccitazione e cambiamento. Esempi concreti sono guidare troppo veloce, correre rischi nel traffico, correre rischi nei rapporti sessuali, creare molte discussioni, cercare o creare un ambiente con molta eccitazione e varietà, cambiare spesso posizione lavorativa o partner. È concepibile che le persone che hanno bisogno di emozioni e sensazioni scelgano professioni che soddisfino questa esigenza; ad esempio, il giornalismo, la libera professione o un lavoro che comporta molti viaggi.¹⁶

Nell'ADHD esiste anche una forma di concentrazione eccessiva o *iperfocus*, in cui la misura in cui qualcuno riesce ad essere distraibile diventa problematica. Questo fenomeno si verifica soprattutto durante attività che il paziente con ADHD trova molto interessanti, come usare il computer o chattare su internet. Questi possono concentrarsi per ore e ore in modo molto concentrato senza interruzioni. È possibile che sia principalmente l'ambiente dinamico "gratificante" di Internet o dei giochi a catturare la loro attenzione e stimolare l'*iperfocus*. L'ADHD può quindi andare di pari passo sia con il deficit di attenzione che con l'*iperfocus* periodico, e potrebbe quindi essere visto come un disturbo da disregolazione dell'attenzione (piuttosto che da deficit). Nell'ADHD sembra esserci una difficoltà a mettere a fuoco e dividere l'attenzione al momento giusto. Il problema non è che un paziente con ADHD non riesce a concentrarsi, ma che non riesca a usare al massimo le propria capacità di concentrazione nel momento in cui ciò è necessario.¹⁶

IL RUOLO DELLE FONTI DI INFORMAZIONE NELLA VALUTAZIONE CLINICA

Numerosi dati documentano bassi livelli di accordo tra genitori e insegnanti sulla sintomatologia dell'ADHD nei bambini,² e dati divergenti emergono da relazioni di auto-valutazione (*self-report*) e informazioni ricevute da terzi sui sintomi dell'ADHD negli adulti.⁴ Tuttavia, nessuna guida è stata fornita in alcuna versione del DSM su come combinare i dati provenienti da diverse fonti di informazione durante il processo di diagnosi dell'ADHD, oltre al suggerimento molto generale che "la valutazione dovrebbe essere il più completa possibile, includendo anche le relazioni degli insegnanti, quando possibile".¹⁴

Le discrepanze tra le diverse fonti e le informazioni riportate dai bambini con ADHD sono all'ordine del giorno. Queste possono verificarsi perché il bambino si comporta in modo diverso in vari contesti, o mostra un diverso livello di menomazione nei diversi contesti. Inoltre, le divergenze possono anche emergere dal fatto che persone diverse con punti di vista e prospettive diverse e relazioni diverse con il bambino hanno fornito la propria opinione.¹⁴ Mentre la ricerca non può ancora informarci su come combinare i dati provenienti da diverse fonti di informazione e su come soppesare diverse prospettive, la pratica clinica indica che:

- a. Il migliore approccio diagnostico deve essere basato su una valutazione completa di tutte le fonti disponibili;
- b. Alcune fonti di informazioni potrebbero trovarsi in una posizione migliore rispetto ad altri per rilevare alcuni sintomi specifici.

Gli insegnanti delle scuole elementari, ad esempio, potrebbero avere il vantaggio di conoscere bene i comportamenti tipici dei bambini in diverse fasce di età, e di trascorrere molto tempo con i bambini durante attività che non li rendano fortemente motivate (ovvero, durante le quali i sintomi dell'ADHD potrebbero essere più evidenti). Pertanto, potrebbero essere in una buona posizione per rilevare sia i sintomi di iperattività/impulsività che quelli di disattenzione. D'altra parte, gli insegnanti delle scuole medie e superiori potrebbero trascorrere poche ore alla settimana con gli studenti e potrebbero non rilevare bene i sintomi dell'ADHD (specialmente, sintomi di disattenzione e disturbi esecutivi), in quanto non disturbano lo svolgimento delle loro lezioni.

Indipendentemente dalla loro capacità di descrivere accuratamente i propri sintomi, è essenziale includere pienamente un bambino o un giovane nel processo di valutazione. Per lo meno è essenziale accertare la loro prospettiva su diversi aspetti, ad esempio:

- In che modo sentono che i sintomi dell'ADHD influiscono sulla loro vita?
- Qual è il loro livello di autostima e qualità di vita?
- Come si sentono riguardo alle relazioni con fratelli e coetanei, e con i genitori e altri adulti?

ADHD: UN DISTURBO ETEROGENEO

È interessante notare che i bambini con ADHD variano in modo significativo l'uno dall'altro. L'ADHD, come altri disturbi psichiatrici, è un disturbo altamente eterogeneo rispetto a vari aspetti, come il profilo sintomatologico, neuropsicologico, le caratteristiche neurobiologiche e genetiche.

Un aspetto dell'eterogeneità dell'ADHD è legato alla sua presentazione clinica. La diagnosi dei disturbi mentali, secondo i manuali diagnostici, può essere assegnata da

diverse combinazioni di criteri elencati sotto lo stesso disturbo. Nel caso dell'ADHD, sono necessari sei sintomi in uno dei due domini affinché un individuo soddisfi i criteri diagnostici durante l'infanzia o l'adolescenza. Poiché i criteri sono suddivisi in domini di sintomi (disattenzione e iperattività/impulsività), è possibile che due individui con la stessa diagnosi di ADHD non presentino lo stesso gruppo di sintomi. La classificazione della diagnosi di ADHD nelle diverse presentazioni (prevalentemente disattento, iperattivo-impulsivo e presentazione combinata) è un tentativo di affrontare l'eterogeneità della presentazione sintomatologica dell'ADHD. Anche così, tuttavia, due individui con la stessa presentazione potrebbero non mostrare tutti gli stessi sintomi. Ciò dimostra la limitata capacità degli attuali criteri diagnostici clinici nel definire popolazioni omogenee, il che potrebbe essere uno dei motivi per cui la ricerca non ha ancora avuto successo nel trovare marcatori biologici dell'ADHD.¹⁴

Un altro aspetto dell'eterogeneità dell'ADHD è l'eterogeneità neuropsicologica. È stato dimostrato che l'ADHD è associato a vari disturbi neuropsicologici. Gli studi hanno rilevato che, in media, gli individui con ADHD, rispetto ai controlli, hanno prestazioni peggiori in varie funzioni cognitive, tra cui inibizione, memoria di lavoro, memoria a breve termine, velocità di elaborazione, attivazione fisiologica, elaborazione delle informazioni temporali, e variabilità della risposta, e deficit di natura motivazionale.²⁴ Tuttavia, questi risultati non sono assoluti e sono stati riportati come effetti 'moderati': non tutti gli individui con l'ADHD hanno queste disfunzioni, e diversi individui hanno un profilo unico di tali deficit. Coghill et al.¹⁷ hanno valutato sei domini neuropsicologici: controllo inibitorio, memoria, avversione al ritardo, processi decisionali, elaborazione temporale e variabilità della risposta. Hanno scoperto che, rispetto ai bambini neurotipici, i bambini con ADHD mostravano difficoltà, a livello di gruppo, in tutti i domini. Tuttavia, solo il 75% mostrava qualche deficit, nessuno aveva un deficit in tutti i domini e solo il 10% aveva deficit in 4 o più domini. Questi risultati suggeriscono che questi domini sono relativamente indipendenti l'uno dall'altro e supportano la presenza di più profili neuropsicologici all'interno dell'ADHD. Questi risultati supportano anche l'idea che l'ADHD sia una condizione eterogenea a livello del funzionamento neuropsicologico, così come i sintomi clinici e le menomazioni, probabilmente riflettendo l'eterogeneità nell'eziologia dell'ADHD.

LA RILEVANZA DELLA COMORBIDITÀ

L'ADHD è altamente comorbido con altri disturbi psichiatrici (il 70-80% degli individui affetti ha almeno un altro disturbo). Il profilo di comorbidità varia lungo il ciclo di vita.¹⁸ Le seguenti sono tra le più comuni condizioni di comorbidità dell'ADHD nei bambini e dovrebbero essere valutate di routine: disturbo oppositivo-provocatorio, disturbi dell'apprendimento, disturbi dello sviluppo della coordinazione motoria, disturbi del linguaggio, disabilità intellettive, disturbi del sonno, disturbi depressivi e d'ansia, disturbi da tic, enuresi, disturbo della condotta e

disturbi dello spettro autistico. Sebbene il tasso esatto di comorbidità con ciascuna di queste diagnosi vari considerevolmente nei diversi studi, a seconda del campione (ad esempio, riferito per valutazione o non riferito), una meta-analisi di 21 studi di popolazione ha rilevato che i bambini con ADHD erano oltre 10 volte più a rischio di avere un disturbo della condotta od oppositivo-provocatorio, mentre avevano una probabilità 5 volte maggiore di soffrire di depressione e 3 volte più probabilità di avere un disturbo d'ansia rispetto ai coetanei senza ADHD. Una meta-analisi ha valutato la comorbidità specificamente nelle bambine. I risultati principali suggeriscono che le ragazze con ADHD mostrano frequentemente disturbi esternalizzanti e interiorizzanti in comorbidità, come i ragazzi. Inoltre, il modello di comorbidità non sembrava essere molto diverso tra ragazze e ragazzi.¹⁹

Negli adolescenti e negli adulti, anche altre condizioni di comorbidità sono clinicamente rilevanti, tra cui: disturbi alimentari, disturbi da uso di sostanze, disturbi bipolari e disturbi di personalità. Questo profilo di comorbidità complica ulteriormente la valutazione diagnostica e la diagnosi differenziale.^{16,20,21}

La letteratura recente ha documentato che l'ADHD è anche altamente comorbido con obesità, asma e condizioni atopiche, epilessia e diabete. Gli esatti meccanismi che spiegano questi profili di comorbidità non sono ancora stati compresi, ma potrebbero essere correlati a disregolazione immunitaria e infiammatoria generali e croniche.²²

Dal punto di vista clinico, è necessario evidenziare alcune questioni:

1. La comorbidità con il disturbo oppositivo-provocatorio è di gran lunga la più comune nei campioni di bambini e adolescenti. Pertanto, l'indagine clinica sul disturbo oppositivo-provocatorio è obbligatoria quando è presente una diagnosi positiva di ADHD.
2. La presenza di alcune comorbidità come il disturbo della condotta aumenta la possibilità di altre comorbidità sequenziali come i disturbi da abuso di sostanze. Pertanto, i professionisti della salute che valutano gli adolescenti con ADHD in comorbidità con disturbo della condotta dovrebbero prestare particolare attenzione alla valutazione dei disturbi da abuso di sostanze.
3. Alcuni disturbi in comorbidità potrebbero riflettere una diagnosi concomitante con l'ADHD in alcune situazioni (ad esempio, disturbi da abuso di sostanze, disturbo d'ansia generalizzata, depressione), o una diagnosi differenziale in altre (ad esempio, sintomi e deficit delle funzioni esecutive durante le fasi attive del disturbo dell'umore). Pertanto, i professionisti della salute dovrebbero valutare attentamente se i sintomi del disturbo associato spiegano il fenotipo ADHD o si verificano in concomitanza e interagiscono con il fenotipo ADHD, rendendo il fenotipo finale ancora più complesso. In queste situazioni, è importante chiedere ai pazienti se i principali sintomi di ADHD si verificano solo in presenza dei sintomi del disturbo concomitante, o indipendentemente da essi. Ad esempio, risulta clinicamente rilevante, in un paziente con sintomi di ADHD e di disturbo d'ansia generalizzata, cercare di capire se le difficoltà

nel prestare attenzione in classe o al lavoro siano correlate solo a preoccupazioni e pensieri disfunzionali associati alla performance, o se la disattenzione si verifica anche in momenti senza ansia e la tensione è correlata a pensieri neutri o gradevoli.

APPROCCI DIAGNOSTICI ALTERNATIVI

Come per tutte le altre condizioni psichiatriche, non esistono test o biomarcatori accessori con sufficiente potere predittivo positivo e negativo per la diagnosi di ADHD.^{2,4,21}

Alcuni test possono essere rilevanti e preziosi per descrivere i punti di forza e di debolezza cognitivi di un individuo, ma questi non devono essere eseguiti di routine. Nei casi in cui ci siano domande sulla disabilità intellettiva, su potenziali disturbi dell'apprendimento o gravi deficit delle funzioni esecutive, potrebbero essere giustificati ulteriori test neuropsicologici. E' raccomandato eseguire un test di intelligenza completo o, quando il tempo e le risorse sono scarse, una versione abbreviata, quando ci siano dei dubbi sui progressi nell'apprendimento del paziente o sull'adattamento in classe.¹⁸

Non ci sono prove che gli esami di neuroimaging (ad es., risonanza magnetica, SPECT, PET) o l'EEG debbano far parte della valutazione clinica di routine dell'ADHD, sebbene possano essere utili in casi molto specifici per la diagnosi differenziale. Ancora una volta, l'ADHD, come tutti gli altri disturbi mentali, è un disturbo che si basa esclusivamente sulla valutazione clinica.^{2,4}

È opportuno e utile che i professionisti della salute siano formati su come applicare e interpretare le scale comunemente utilizzate per l'ADHD. Sebbene esistano numerosi strumenti diversi, sono da preferire quelli accessibili gratuitamente. Per i bambini e adolescenti, un'opzione è la scala *Swanson, Nolan, and Pelham (SNAP)* (Swanson²³ – versione 4). Sebbene ci siano alcune controversie sulle sue proprietà psicometriche nella popolazione generale, questa scala è utile per fare:

- a. uno screening iniziale dei sintomi dell'ADHD;
- b. ottenere informazioni dagli insegnanti sui sintomi dell'ADHD quando non è possibile un contatto diretto;
- c. monitorare la traiettoria dei sintomi nel tempo o durante il trattamento. Quando si utilizza questo tipo di scala, è sempre importante verificare la presenza di traduzioni adeguate e valide nella propria lingua.

Per gli adulti, esiste la *Adult ADHD Self Report Scale (ASRS)* che ha due versioni: una versione di screening sviluppata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) con sei item. Questa scala è adatta per le strutture di assistenza primaria e per uno screening rapido dell'ADHD.²⁴ Questa versione è stata tradotta in varie lingue. Esiste anche una versione lunga con i 18 sintomi del DSM, probabilmente più utile per

contesti specializzati.²⁵ Entrambe le versioni dell'ASRS usano una formulazione più adeguata agli adulti per valutare i sintomi. Recentemente, è stata resa disponibile una versione breve adattata per il DSM-5²⁶ (per la lingua italiana, si veda Somma et al., (2019). <https://doi.org/10.1037/t72906-000>).

Uno strumento prezioso per valutare la diagnosi di ADHD negli adulti è la DIVA 2.0, un'intervista semi-strutturata basata sul DSM-IV-TR che può essere scaricata in molte lingue.²⁷

Infine, sono disponibili diverse app che potrebbero aiutare i medici nella valutazione e nel monitoraggio dell'ADHD.²⁸ In inglese, una delle più scaricate è l'ADHD test (disponibile su Google Play e Apple Store). In portoghese, c'è FOCUS TDAH²⁹ che ha entrambe le scale SNAP-IV e ASRS incluse all'interno dell'app, e una piattaforma per la psicoeducazione. Sebbene questi strumenti siano gratuiti, è importante sottolineare che nessuno di essi ha ancora confermato la sua reale utilità clinica in studi clinici.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Un esame medico generale è obbligatorio per escludere condizioni cliniche che potrebbero causare i sintomi di disattenzione e/o iperattività/impulsività dell'ADHD. In questo senso, la valutazione uditiva e visiva dovrebbero essere i primi passi di qualsiasi valutazione per l'ADHD. Inoltre, dovrebbero essere anche esclusi i disturbi del sonno. Sebbene i disturbi del sonno siano caratteristiche associate frequentemente all'ADHD, a volte una qualità del sonno inadeguata potrebbe essa stessa generare sintomi di disattenzione pronunciati durante il giorno. Dovrebbero essere escluse anche altre condizioni mediche come l'ipertiroidismo. Devono essere prese misure di base per la crescita (altezza, peso) e parametri cardiovascolari, soprattutto quando si prende in considerazione il trattamento farmacologico. Si raccomanda il rinvio all'esame genetico se vi è un chiaro ritardo dello sviluppo e/o nel caso in cui venga identificato un fenotipo particolare (ad esempio, sindrome dell'X Fragile).

Come accennato in precedenza, nella diagnosi differenziale devono essere considerati anche quasi tutti i disturbi mentali che possono coesistere con l'ADHD, poiché possono anche provocare sintomi di disattenzione e/o iperattività/impulsività. Nel processo di conduzione di un'attenta diagnosi differenziale, alcuni suggerimenti clinici potrebbero essere rilevanti:

- a. Considerare l'età di insorgenza di ogni disturbo: l'ADHD emerge nell'infanzia o nell'adolescenza, mentre la maggior parte degli altri disturbi emerge più tardivamente. Le eccezioni potrebbero essere il disturbo oppositivo-provocatorio e i disturbi del sonno.
- b. Valutare la traiettoria dei sintomi: sebbene i sintomi dell'ADHD possano essere condizionati dalle richieste dell'ambiente, che non sono sempre le stesse

durante lo sviluppo, il disturbo ha un decorso più cronico. Pertanto, forti oscillazioni dei sintomi potrebbero suggerire altri disturbi come il disturbo bipolare in cui, oltre ai sintomi maniacali fondamentali, l'iperattività, l'impulsività e l'irritabilità appaiono in modo episodico. Lo stesso vale per i sintomi dell'ADHD associati a sintomi depressivi durante un episodio depressivo maggiore.

- c. Comprendere se i sintomi dell'ADHD non sono solo intrinsecamente correlati ai sintomi di un altro disturbo mentale (ad esempio, la disattenzione come conseguenza principale di pensieri/ruminazione disfunzionali correlati alla prestazione, come nel disturbo d'ansia generalizzata, o a rituali mentali di conteggio come nel disturbo ossessivo-compulsivo; o la disattenzione e i deficit esecutivi in seguito ad abuso o dipendenza da marijuana).

RIASSUNTO DELLE PROCEDURE DI VALUTAZIONE E DIAGNOSI DELL'ADHD

Riassumendo i diversi concetti illustrati finora, dato che la diagnosi di ADHD è strettamente una diagnosi clinica, la valutazione e il processo diagnostico si basano principalmente su un attento colloquio clinico che includa diversi elementi (ad esempio, la preoccupazione maggiore del paziente, i sintomi attuali e passati, la vita quotidiana, l'anamnesi del paziente e della famiglia, la revisione psicopatologica completa dei sintomi, i punti di forza individuali). Come accennato in precedenza, la diagnosi finale si baserà su un giudizio clinico integrato basato su tutte le informazioni ricevute dalle diverse fonti (paziente, genitori, insegnanti, altri adulti significativi) dopo che eventuali disaccordi tra le fonti siano state capite e chiarite. Questionari e osservazioni dirette possono essere utili per supportare la valutazione e offrire una visione ampia dei punti di forza e delle difficoltà dei pazienti. Le informazioni su tutti i domini del funzionamento quotidiano sono fondamentali per documentare la resilienza e la menomazione. Aree importanti di potenziale impatto per i bambini includono le interazioni genitore-figlio, le pratiche genitoriali e lo stress dei genitori, così come il funzionamento scolastico e accademico, le relazioni tra pari e l'impegno nelle attività del tempo libero.¹⁸ Le informazioni sulla scuola possono essere ottenute direttamente dagli insegnanti (per telefono, e-mail, pagelle scolastiche o scale standardizzate) o attraverso l'osservazione in classe. Negli adulti, dovrebbero essere valutate anche le relazioni con altri adulti e il funzionamento sul posto di lavoro.⁴

Il professionista deve valutare se il bambino presenta il numero richiesto di sintomi, se sono inappropriati dal punto di vista dello sviluppo, se sono pervasivi in più di un contesto, se sono associati con un significativo grado di menomazione e se non possono essere spiegati da altre diagnosi. È inoltre necessario considerare e valutare un'ampia gamma di possibili disturbi in comorbilità o coesistenti, come menzionato in precedenza.

Sebbene nelle cure primarie questa procedura possa essere facilmente condotta attraverso un'intervista clinica, l'uso di un'intervista semi-strutturata, come la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-age Children (K-SADS)* o le scale *Development and Wellbeing Assessment (DAWBA)* possono rivelarsi utili in contesti clinici specializzati. Entrambe hanno molti vantaggi: le interviste sono disponibili in diverse lingue e possono essere scaricati da Internet (vedi la scala di screening K-SADS presso l'*Advanced Center for Intervention and Services Research [ACISR] for Early Onset Mood and Anxiety Disorders*³⁰ e le varie traduzioni delle scale DAWBA su *Youth in Mind*³¹). La batteria K-SADS ha diversi vantaggi in quanto è semi-strutturata e consente un normale flusso di conversazione. Fornisce inoltre scenari ed esempi della vita di tutti i giorni per ciascun sintomo, e rende operativa la parola "spesso" nella maggior parte degli elementi, ricordando al medico di discriminare i sintomi dell'ADHD da quelli dovuti ad altri disturbi psicopatologici. D'altro canto, la batteria DAWBA è una valutazione strutturata, il che significa che può essere usata da non clinici, inclusi studenti di laurea magistrale. Pertanto, può essere utilizzata in situazioni in cui è più difficile accedere a medici qualificati. Può anche essere amministrata online o per telefono, con più informatori e versioni diverse per diversi tipi di informatore (genitore, insegnante, self-report), aggiungendo accessibilità in determinate situazioni. Entrambe le batterie offrono domande di screening iniziali che, se positive, sono seguite da una serie completa di domande per valutare comorbidità o altri disturbi, il che aiuta la diagnosi differenziale.¹⁸ Il test di screening K-SADS è disponibile gratuitamente. Negli adulti, l'uso del DIVA.2 è raccomandato come alternativa per stabilire la diagnosi di ADHD, insieme all'intervista ACE+.³² Sia DIVA che ACE+ normalmente richiedono circa un'ora per essere completati. I sintomi attuali e passati dell'ADHD sono studiati in entrambe le interviste. Le condizioni di comorbidità non fanno parte dell'intervista DIVA,¹⁶ mentre nell'ACE+ è incluso uno screening per le comorbidità. Una versione per bambini dell'ACE è disponibile online.

È sempre importante ricordare che i sintomi dell'ADHD non sono sempre visibili durante il processo di valutazione e che l'assenza di sintomi nella clinica non dovrebbe mai essere usata come motivo per escludere una diagnosi.

Un'importante parte finale del processo di valutazione è la condivisione dei risultati con il paziente, la famiglia e qualsiasi altra parte interessata. È utile poter fare riferimento alle frasi e alle definizioni dei problemi che essi stessi hanno utilizzato all'inizio della procedura e collegare le conclusioni a queste. Quando viene fatta una diagnosi, è importante spiegare quali dei comportamenti problema fanno parte del quadro clinico, che è un'entità diagnostica nota e valida, e come questi si adattino insieme per produrre un profilo sintomatologico che potrebbe lievemente deviare dal quadro diagnostico *tipico*. Questo, ovviamente, vale anche per ogni diagnosi di comorbidità che viene identificata. Inoltre, la presenza di sintomi che non fanno parte dei criteri diagnostici ma che sono giudicati clinicamente significativi (ad esempio, irritabilità, disregolazione emotiva e divagazione mentale), possono essere presentate ai familiari come caratteristiche cliniche comunemente associate all'ADHD, in

supporto alla diagnosi raggiunta. Dovrebbe essere fornita una discussione psicoeducativa completa della diagnosi, in modo tale che il paziente e i genitori siano dotati di conoscenze e informazioni sufficienti sui problemi che sono stati identificati e abilitati a farne uso nel prendere decisioni, pianificare il trattamento, e nella loro vita quotidiana. Eventuali malintesi e incomprensioni devono essere identificati e riformulati attentamente (vedi capitolo 6). Dovrebbe esserci spazio per i genitori per comunicare le loro emozioni riguardo al fatto che alcune potenzialità del loro bambino potrebbero essere perdute, e riguardo alla necessità di adattare nuove e più adeguate aspettative al profilo comportamentale del bambino. Inoltre, è fondamentale affrontare la diagnosi con approccio positivo, in quanto l'ADHD è uno dei disturbi dello sviluppo con i maggiori effetti terapeutici possibili.¹⁸ In molti casi, l'ADHD non impedisce giovani adulti di avere una vita positiva, appagante e di successo.

Quando un bambino non soddisfa i criteri per una diagnosi di ADHD, deve essere offerta una spiegazione alternativa per il comportamento problema. Questa potrebbe essere un'altra diagnosi o una descrizione di uno squilibrio tra l'alterazione comportamentale e la maturazione complessiva o le capacità del bambino. Devono quindi essere offerti consigli generali su come ottenere aiuto per ridurre il problema o aumentare le capacità di adattamento e resilienza.¹⁸

INFORMAZIONI COMPLEMENTARI DALLE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Ci sono diverse linee guida disponibili in letteratura che possono aiutare i clinici nella valutazione dell'ADHD. Ne abbiamo presentate due poiché entrambe sono ad accesso gratuito e sono state aggiornate nel 2018. Sebbene ogni linea guida abbia le sue peculiarità, queste due non apportano informazioni marcatamente diverse da ciò che abbiamo presentato finora in questa Linea Guida, ma possono essere un buon riferimento per standardizzare i processi di diagnosi dell'ADHD. L'ultima revisione delle linee guida ADHD del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) è stata iniziata a marzo 2018. Oltre a importanti regole riguardanti la diagnosi (ad esempio, non dimenticare di valutare la salute mentale dei genitori quando si valuta l'ADHD nei bambini), le linee guida NICE offrono informazioni rilevanti sul riconoscimento, l'identificazione e le modalità di supporto per le persone che mostrano sintomi del disturbo, le loro famiglie e chi si prende cura di loro. La linea guida NICE può essere scaricata dal sito del National Institute for Health and Care Excellence.³³ La quarta edizione delle Linee guida della Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA) è stata lanciata nel febbraio 2018. Sebbene questa linea guida non fosse così rigorosa nel suo sviluppo come quella NICE, contiene probabilmente gli strumenti più completi (e ad accesso gratuito) per aiutare i clinici a sistematizzare le procedure di valutazione dell'ADHD. Fornisce utili diagrammi di flusso specifici per la valutazione in ogni fase dello sviluppo (bambini, adolescenti e adulti), e include un

capitolo specifico che affronta le comorbidità e le diagnosi differenziali, il che è utile per i clinici in quanto offre alcune tabelle con esempi di sintomi potenzialmente condivisi da diverse diagnosi e sintomi specifici dei vari disturbi. Le linee guida CADDRA possono essere scaricate dal sito Canadian ADHD Resource Alliance.³⁴

Dichiarazione di conflitto di interessi

Luis Augusto Rohde ha ricevuto sovvenzioni o sostegno alla ricerca ed è stato consulente e ha fatto parte dell'ufficio dei relatori di Eli Lilly and Co., Janssen, Medice, Novartis e Shire. I programmi ambulatoriali ADHD e per il disturbo bipolare giovanile presieduti dal dott. Rohde hanno ricevuto supporto formativo e di ricerca illimitato dalle seguenti aziende farmaceutiche: Eli Lilly and Co., Janssen e Novartis. Il dottor Rohde ha ricevuto royalties di autore da Oxford Press e ArtMed e travel grants da Shire per partecipare all'incontro annuale APA 2018 e da Novartis per prendere parte all'incontro annuale AACAP 2016.

David Coghill riporta le sovvenzioni del programma FP7 dell'Unione europea e Shire; onorari da Shire, Eli-Lilly, Novartis e Janssen-Cilag; ha agito come consulente di Shire e Lundbeck; e ha ricevuto royalties dalla Oxford University Press. Il Prof. Coghill è stato membro dei gruppi ADHD, Depression and Bipolar Disorder per sviluppare linee guida per la British Association for Psychopharmacology.

Tobias Banaschewski ha svolto un ruolo di consulenza o consulenza per Actelion, Hexal Pharma, Lilly, Medice, Novartis, Oxford outcomes, PCM scientific, Shire e Viforpharma. Ha ricevuto supporto economico per partecipare a convegni o compensi da relatore da Medice, Novartis e Shire. E' stato coinvolto in studi clinici condotti da Shire & Viforpharma. Ha ricevuto royalties da Hogrefe, Kohlhammer, CIP Medien, Oxford University Press.

Il King's College di Londra ha ricevuto pagamenti per lavori condotti da Philip Asherson: consulenze per Shire, Eli-Lilly, Novartis, Lundbeck e Medice; premi educativi e/o di ricerca da Shire, Eli-Lilly, Novartis, Vifor Pharma, GW Pharma e QbTech; relatore in eventi sponsorizzati da Shire, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Medice e Novartis.

BIBLIOGRAFIA

1. Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8
2. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15020.
3. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2017;9(1):47-65.
4. Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV, Rohde LA. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(6):568-78.
5. World Health Organization. ICD-11: international classification of diseases 11th revision: the global standard for diagnostic health information. Geneva: WHO, 2018. <https://icd.who.int>.
6. American Psychiatry Association. DSM5: diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington: APA, 2013.
7. Rohde LA, Kieling C, Salum GA. Current diagnostic criteria: DSM, ICD and future perspectives. In: Banaschewski T, Coghill D, Zuddas A. *Oxford textbook of attention deficit hyperactivity disorder*. Oxford: Oxford University Press, 2018.
8. American Psychiatry Association. DSM-III: diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Washington: APA, 1985.
9. American Psychiatry Association. DSM-IV-TR: diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: APA, 2011.
10. Coghill D, Asherson P, Faraone SV, Rohde LA. The age of onset of ADHD. In: Girolamo G, McGorry PD, Sartorius N, editors. *The age of onset of mental disorders: etiopathogenetic and treatment*. [S. l.]: Springer International Publishing, 2018.
11. Caye A, Sibley MH, Swanson JM, Rohde LA. Late-onset ADHD: understanding the evidence and building theoretical frameworks. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(12):106.
12. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-9.
13. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, Tannock R, et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol*. 2012;121(4):991-1010.
14. Dias TG, Kieling C, Graeff-Martins AS, Moriyama TS, Rohde LA, Polanczyk GV. Developments and challenges in the diagnosis and treatment of ADHD. *Braz J Psychiatr*. 2013;35 Suppl 1:S40-50.
15. Matte B, Rohde LA, Grevet EH. ADHD in adults: a concept in evolution. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2012;4(2):53-62.
16. Kooij S, Asherson P, Rösler M. ADHD in adults: assessment issues. In: Banaschewski T, Coghill D, Zuddas A. *Oxford textbook of attention deficit hyperactivity disorder*. Oxford: Oxford University Press, 2018.
17. Coghill DR, Seth S, Matthews K. A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychol Med*. 2014;44(9):1989-2001.
18. Danckaerts M, Coghill D. Children and adolescents: assessment in everyday clinical practice. In: Banaschewski T, Coghill D, Zuddas A. *Oxford textbook of attention deficit hyperactivity disorder*. Oxford: Oxford University, 2018.
19. Tung I, Li JJ, Meza JL, Jezior KL, Kianmahd JS, Hentschel PG, et al. Patterns of comorbidity among girls with ADHD: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;138(4). pii: e20160430.
20. Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A, Klassen LJ. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):302.
21. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2016;387(10024):1240-50.
22. Muskens JB, Velders FP, Staal WG. Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(9):1093-1103.
23. Swanson JM. SNAP-IV 26-item teacher and parent rating scale. Hamilton: Collaborative Mental Health Care, [s. d.]. http://www.shared-care.ca/files/Scoring_for_SNAP_IV_Guide_26-item.pdf.
24. National Comorbidity Survey. Adult ADHD self-report scales (ASRS) [Internet]. [Boston]: Harvard Medical School, c2005. <https://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/asrs.php>.
25. Canadian ADHD Resource Alliance [Internet]. Adult ADHD self-report scale (ASRS-V1.1) symptom checklist. [Toronto]: CADDRA, 2012. <https://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011ASRS.pdf>.
26. Harvard College. [Internet]. Adult ADHD self-report screening scale for DSM-5 (ASRS-5). [Boston]: Harvard College, 2017. https://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/ftpd/ahd/ASRS-5_English.pdf.
27. DIVA Foundation: diagnostic interview for ADHD in adults. [Internet]. Home. The Hague: DIVA Foundation, [c2018] <http://www.divacenter.eu/DIVA.aspx>.

28. Powell L, Parker J, Robertson N, Harpin V. Attention deficit hyperactivity disorder: is there an app for that? suitability assessment of apps for children and young people with ADHD. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017;5(10):e145.
29. PRODAH: Programa de Transtornos de Déficit de Atenção/Hiperatividade [Internet]. Focus: aplicativo de suporte ao manejo do TDAH em adultos, crianças e adolescentes. Porto Alegre: UFRGS, [c2018]. www.focustdah.com.br.
30. Advanced Center for Intervention and Services Research (ACISR) for Early Onset Mood and Anxiety Disorders [Internet]. K-SADS-PL DSM-5. Baltimore: Kennedy Krieger Institute, 2016. <https://www.kennedykrieger.org/sites/default/files/library/documents/faculty/ksads-dsm-5-screener.pdf>.
31. Youth in Mind. DAWBA [Internet]: information for researchers and clinicians about the development and well-being assessment. [S. l.]: Youth in Mind, [c2018.]. <http://dawba.info/>.
32. Psychology Services Limited. ADHD. [Internet]. [S. l.]: Psychology Services Limited, c2018. <https://www.psychology-services.uk.com/adhd.htm>.
33. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. London: NICE, 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>.
34. Canadian ADHD Resource Alliance [Internet]. Canadian ADHD practice guidelines. 4th ed. Toronto: CADDRA, 2018. https://www.caddra.ca/wp-content/uploads/CADDRA-Guidelines-4th-Edition_-Feb2018.pdf.

4

INTERVENTI PSICO-SOCIALI PER LA GESTIONE DELL'ADHD

Thomas E. Brown

Ryan J. Kennedy

Un intervento che sia efficace, per l'ADHD, comporta una varietà di interventi psicosociali, anche quando vengono utilizzati anche trattamenti farmacologici. L'intervento più importante è l'educazione del paziente e della famiglia su cosa sia l'ADHD, come influisce su un individuo e quali interventi sono disponibili. Ciò può aiutare a correggere pregiudizi e incomprensioni che potrebbero altrimenti minare la partecipazione del paziente e della famiglia nell'intervento. Il capitolo 6 di queste linee guida fornisce informazioni utili su come parlare con i pazienti e le loro famiglie di miti e fatti sull'ADHD.

Questo capitolo, invece, inizia con informazioni sui cambiamenti recentemente emersi nella comprensione dell'ADHD, che possono essere incorporati nell'educazione di pazienti, familiari ed educatori, così come operatori sanitari e fornitori di servizi di salute mentale. È importante per tutti coloro che forniscono supporto e trattamento per le persone con ADHD avere una comprensione accurata e aggiornata dell'ADHD. Il capitolo passa poi a descrivere una serie di ulteriori interventi psicosociali che possono essere utilizzati per il trattamento e il supporto dell'ADHD nei bambini, negli adolescenti e negli adulti.

Questo capitolo non è ponderato con raccomandazioni basate sull'evidenza tanto quanto altri capitoli. Questo perché, come è stato notato da Watson et al.¹ e da Barkley², c'è attualmente relativamente poco - nella letteratura di ricerca empirica o nelle meta-analisi - di interventi psicosociali per l'ADHD che siano metodologicamente validi e adeguatamente attenti sia agli effetti benefici che a quelli avversi. Tuttavia, nonostante la mancanza di prove da rigorosi studi empirici e meta-analisi, diversi interventi psicosociali possono essere usati e adattati dai clinici per fornire cure utili a bambini, adolescenti e adulti con ADHD. È generalmente accettato che i trattamenti psicosociali e farmacologici combinati siano generalmente ottimali per le persone con ADHD e, anche quando il trattamento farmacologico potrebbe non essere disponibile, gli interventi psico-sociali possono essere utili.

EDUCARE I PAZIENTI E I GENITORI SULL'ADHD

Di seguito sono descritti cinque fatti fondamentali sull'ADHD importanti per i pazienti e le famiglie da comprendere. I clinici possono adattare e utilizzare queste descrizioni per le loro conversazioni con pazienti e familiari. Ulteriori informazioni sono disponibili online, e nei seguenti paragrafi.

L'ADHD È UN DISTURBO COMPLESSO DEL SISTEMA DI CONTROLLO COGNITIVO DEL CERVELLO

Il disturbo attualmente identificato come ADHD è stato a lungo associato a difficoltà croniche nel prestare attenzione, nonché a comportamenti impulsivi e iperattivi. Ricerche più recenti hanno ampliato questo modello comportamentale per riconoscere che l'ADHD è associato a disturbi dello sviluppo nel sistema di controllo cognitivo del cervello, le **funzioni esecutive**. Sebbene gli attuali criteri diagnostici per l'ADHD non si riferiscano esplicitamente alle "funzioni esecutive", molti sintomi inclusi nel presente elenco di criteri diagnostici sono correlati alle funzioni esecutive.

Queste funzioni esecutive si sviluppano lentamente a partire dalla prima infanzia; non sono completamente mature fino alla tarda adolescenza o all'inizio dei vent'anni. Queste funzioni cognitive maturano e diventano "attive" solo gradualmente nel lungo corso dello sviluppo, dalla prima infanzia alla prima età adulta. La valutazione delle funzioni esecutive dovrebbe sempre essere confrontata con altri di età comparabile.

Diversi modelli e varie scale di valutazione sono stati proposti per descrivere le funzioni esecutive compromesse nell'ADHD.³⁻⁵ La maggior parte di queste include menomazioni correlate alle seguenti funzioni cognitive descritte da Brown:⁶

1. **Attivazione:** organizzazione di attività e materiali, stima del tempo, definizione delle priorità e procrastinazione nelle attività lavorative. I pazienti con ADHD descrivono spesso eccessiva procrastinazione e rimandano l'inizio di un'attività, anche quelle che riconoscono come molto importanti, fino all'ultimo minuto. È come se non riuscissero ad iniziare l'attività da soli, fino al punto in cui la percepiscono come estremamente urgente.
2. **Focus:** focalizzazione, mantenimento della concentrazione e spostamento dell'attenzione su diversi compiti. Alcune persone con ADHD descrivono la loro difficoltà nel mantenere la concentrazione come un tentativo di ascoltare l'autoradio quando ti allontani troppo dalla stazione e il segnale inizia a sbiadire: ne ottieni un po' e ne perdi un po'. Dicono di essere distratti facilmente non solo dalle cose che accadono intorno a loro, ma anche dai pensieri. Inoltre, concentrarsi sulla lettura pone difficoltà a molti. Generalmente possono comprendere le parole mentre leggono, ma spesso devono leggere il materiale più e più volte per afferrare e ricordare appieno il significato.
3. **Sforzo:** regolare la vigilanza, sostenere lo sforzo e lavorare con un'adeguata velocità di elaborazione. Molte persone con ADHD riferiscono di poter svolgere bene progetti a breve termine, ma hanno molte più difficoltà con uno sforzo sostenuto per periodi di tempo più lunghi. Trovano anche difficile completare le attività in tempo, soprattutto quando è necessario scrivere in continuazione. Molti sperimentano anche difficoltà croniche nel regolare il sonno e la vigilanza. Spesso stanno svegli fino a tardi perché non riescono a staccare la testa dai pensieri. Una volta addormentati, spesso hanno un sonno molto profondo e hanno problemi ad alzarsi la mattina seguente.
4. **Emozioni:** gestire la frustrazione e regolare le emozioni. Sebbene la versione più attuale del manuale utilizzato per la diagnosi psichiatrica non riconosca alcun sintomo correlato alla gestione delle emozioni come un aspetto dell'ADHD, molte persone con questo disturbo descrivono difficoltà croniche nel gestire la frustrazione, la rabbia, la preoccupazione, la delusione, il desiderio e altre emozioni. Parlano come se queste emozioni, una volta vissute, prendessero il sopravvento sul loro pensiero nel modo in cui un virus informatico invade un computer, rendendo loro impossibile occuparsi di qualsiasi altra cosa. Trovano molto difficile mettere le emozioni in prospettiva, metterle in un angolo della loro mente e andare avanti con ciò che devono fare.
5. **Memoria:** utilizzo della memoria di lavoro e accesso alla memoria. Molto spesso, le persone con ADHD riferiscono di avere una memoria adeguata o eccezionale per cose accadute molto tempo fa, ma grande difficoltà a ricordare dove hanno appena messo qualcosa, cosa qualcuno ha appena detto loro o cosa stavano per dire. Possono considerare difficile tenere una o più cose in mente

mentre si occupano di altri compiti. Inoltre, spesso si lamentano di non poter recuperare dalla memoria le informazioni apprese quando ne hanno bisogno, anche se potrebbero ricordarle in seguito.

6. **Azione:** monitoraggio e regolazione dell'azione. Molte persone con ADHD, anche quelle senza problemi di comportamento iperattivo, riferiscono problemi cronici nel regolare le loro azioni. Spesso sono troppo impulsivi in ciò che dicono o fanno e nel modo in cui pensano, saltando troppo velocemente a conclusioni imprecise. Le persone con ADHD segnalano anche problemi nell'automonitoraggio per il contesto in cui stanno interagendo. Non riescono a notare quando altre persone sono perplesse, ferite o infastidite da ciò che hanno appena detto o fatto e quindi non riescono a modificare il loro comportamento in risposta a circostanze specifiche. Spesso riferiscono anche difficoltà croniche nel regolare il ritmo delle loro azioni, nel rallentare o accelerare secondo necessità, durante compiti specifici.

LE PERSONE CON ADHD SI CONCENTRANO BENE IN ALCUNE SITUAZIONI, MA NON IN ALTRE

Le menomazioni dell'ADHD variano da una situazione all'altra. Praticamente tutti coloro con l'ADHD eseguono molte attività o compiti in cui non hanno alcuna difficoltà. Ad esempio, gli studenti che lottano cronicamente per mantenere l'attenzione a scuola possono avere poca o nessuna difficoltà nel mantenere la concentrazione e lo sforzo per ore per praticare uno sport particolare o fare arte o musica, costruire con i Lego, giocare ai videogiochi o fare compiti meccanici.

Spesso i genitori o gli insegnanti sfidano quelli con ADHD chiedendo "Se riesci a concentrarti così bene e lavorare così duramente per questa attività, perché non puoi semplicemente concentrarti e lavorare in quel modo per i tuoi compiti scolastici e altri compiti che sai essere importanti?" Di solito la risposta è "Riesco a concentrarmi bene per le attività che mi interessano davvero. Non riesco a concentrarmi così bene per compiti che non sono interessanti per me". Questo può far sembrare l'ADHD un semplice problema di mancato esercizio della "forza di volontà", ma il disturbo non è in realtà un problema di forza di volontà. È il risultato di problemi ereditari nella dinamica della chimica del cervello. Uno studente universitario una volta lo ha spiegato con una metafora sessuale: "Avere l'ADHD è come avere una 'disfunzione erettile della mente'. Se il compito che devi affrontare è qualcosa che ti interessa davvero, sei 'pronto' e puoi eseguire. Ma se il compito non ti interessa, non puoi alzarti e non puoi esibirti. Non è solo un tipo di forza di volontà."

L'ADHD È DI SOLITO EREDITARIO E PASSA DA FAMILIARE A FAMILIARE

Molti studi sui gemelli hanno dimostrato che è probabile che un individuo su quattro con ADHD abbia un genitore con ADHD; è probabile che coloro che non hanno un genitore con il disturbo abbiano un fratello, un nonno, uno zio o una zia con ADHD. Questi membri della famiglia potrebbero non essere stati diagnosticati perché questo disturbo non era adeguatamente compreso in passato e, ancora oggi, molte professioni mediche e di salute mentale non sono adeguatamente formate per riconoscerlo e diagnosticarlo. L'ADHD non è dovuto a nessun gene; è correlato a più geni.

L'ADHD SI TROVA IN RAGAZZI, RAGAZZE, UOMINI E DONNE A TUTTI I LIVELLI DI INTELLIGENZA

Anni fa, l'ADHD era visto come un problema che si verificava solo nei ragazzini maschi iperattivi. Oggi è chiaro che l'ADHD si verifica in molti individui che non sono iperattivi. Sebbene sia più spesso riconosciuto nei maschi, si trova anche in un numero significativo di ragazze e donne. L'alta intelligenza non è una protezione contro l'ADHD. Molti con ADHD sono molto brillanti, ma faticano ancora molto nell'esercizio delle funzioni esecutive sopra descritte, che sono essenziali per il successo a scuola, nel lavoro e in molte attività della vita quotidiana.

LE PERSONE CON ADHD HANNO SPESSO ULTERIORI PROBLEMI NELL'APPRENDIMENTO O NELLA REGOLAZIONE DELLE EMOZIONI

Una percentuale molto ampia di bambini, adolescenti e adulti con ADHD ha uno o più problemi aggiuntivi come ansia, depressione, difficoltà del sonno, disturbi da uso di sostanze, disturbo ossessivo compulsivo, disturbi dello spettro autistico, e/o disturbi specifici dell'apprendimento nella lettura, matematica o espressione scritta. In alcuni casi, questi altri problemi possono apparire per primi, e l'ADHD viene trascurato; in altri casi, l'ADHD viene diagnosticato mentre altri disturbi non vengono diagnosticati e, quindi, trattati. Russell Barkley e Thomas Brown⁷ hanno scritto molte pubblicazioni sull'ADHD che non viene diagnosticato in persone con altri disturbi, e Brown⁸ ha curato un manuale sull'ADHD complicato da ulteriori disturbi. Se è presente un altro disturbo invalidante, può essere importante che tale disturbo aggiuntivo venga trattato direttamente in concomitanza con l'ADHD.

L'EDUCAZIONE SULL'ADHD DEVE ESSERE UN PROCESSO CONTINUO

L'educazione dei pazienti e delle famiglie sull'ADHD non si realizza in una o più conversazioni. Dovrebbe essere un processo continuo che affronti le mutevoli

preoccupazioni, poiché l'individuo con ADHD incontra sfide e compiti di sviluppo diversi nel tempo e specifici all'età. L'educazione è importante per aiutare le persone con ADHD a comprendere sé stesse e migliorare le proprie capacità di far fronte alle sfide emergenti. È anche importante per aiutare i genitori e gli altri membri della famiglia a rispondere con comprensione e compassione alle mutevoli sfide familiari. Di seguito sono riportate alcune risorse che possono essere utili a genitori, insegnanti e altri interessati a ottenere ulteriori informazioni educative aggiornate sull'ADHD.

FONTI ONLINE DI INFORMAZIONI SULL'ADHD

Una risorsa preziosa per i genitori di bambini e adolescenti con ADHD e per adulti con ADHD è il sito web di CHADD (www.chadd.org), un'organizzazione statunitense di supporto e sensibilizzazione per bambini e adulti con ADHD. CHADD sponsorizza ed è anche collegato al *National Resource Center on ADHD* che fornisce una ricca raccolta di informazioni sull'ADHD per bambini e adulti con il disturbo. Questo centro non ha scopi commerciali; riceve il sostegno dei centri per il controllo e la prevenzione delle malattie in USA. Offre video, informazioni stampate e specialisti disponibili durante orari specifici per rispondere a domande sull'ADHD. Il sito Web del National Resource Center sull'ADHD è gratuito e disponibile 24 ore su 24, 7 giorni su 7 in 10 lingue: arabo, cinese (semplificato), cinese (tradizionale), inglese, francese, ebraico, giapponese, portoghese, spagnolo e vietnamita. Un'altra preziosa risorsa web per i genitori che cercano informazioni online e aiuto su bambini e adolescenti con ADHD e/o problemi di apprendimento è il sito web www.understood.org. Offre una vasta gamma di informazioni preziose e facilmente comprensibili in video e stampa sia in inglese che in spagnolo per aiutare i genitori a comprendere meglio e aiutare i loro figli di varie età che soffrono di problemi di attenzione e apprendimento. È gratuito e disponibile 24 ore su 24, 7 giorni su 7.

AMBIENTE DI SUPPORTO E ROUTINE NELLA VITA FAMILIARE

Anche se l'ADHD è di solito ereditato, l'ambiente in cui un bambino cresce ha un impatto sostanziale su quanto l'ADHD influisce sull'individuo e sulla famiglia. Poiché tendono ad essere leggermente più lenti di molti dei loro coetanei nello sviluppo delle capacità di autogestione, la maggior parte dei bambini con ADHD tende ad aver bisogno di più supporto e struttura nella vita quotidiana rispetto a quelli della stessa età. Ad esempio, potrebbero aver bisogno di richieste coerenti e chiare per la routine mattutina, per prepararsi per la scuola o il lavoro. Rispetto ad altri della stessa età, spesso hanno anche bisogno di più supervisione per portare a termine i compiti e le faccende domestiche, per limitare l'uso eccessivo di computer, tablet e telefonini, e per mantenere un orario ragionevole per andare a dormire e un sonno adeguato.



CHADD – National Resource Center [in lingua inglese]

<http://www.chadd.org/about-chadd/national-resource-center.aspx>

Le persone con ADHD hanno anche bisogno di riconoscimento e incoraggiamento dei loro punti di forza. Molti ricevono feedback molto frequenti da genitori, insegnanti e colleghi su cosa stanno facendo di sbagliato e su come non stanno facendo ciò che ci si aspettava. È facile per loro imparare a considerarsi meno capaci di altri della loro età e meno capaci di quanto non siano in realtà. I genitori possono rafforzare l'autostima e le motivazioni positive quando identificano e supportano i punti di forza e i talenti specifici dei propri figli, offrendo loro l'opportunità di sviluppare ed essere riconosciuti per tali capacità.

Per alcuni ciò può comportare l'incoraggiamento a unirsi a squadre sportive o a prendere lezioni e fare pratica per rafforzare i talenti nell'arte o nella musica. Altri potrebbero essere interessati a realizzare progetti artigianali o cucinare o svolgere compiti meccanici. Quando i genitori incoraggiano e mostrano orgoglio per le capacità e i risultati dei propri figli, possono rafforzare l'autostima e le motivazioni positive del figlio o della figlia con ADHD e contrastare alcuni dei feedback negativi scoraggianti che spesso possono ricevere, specialmente se il loro ADHD non è adeguatamente trattato.

Mantenere un ambiente supportivo e una routine in una famiglia con uno o più figli che hanno l'ADHD è particolarmente difficile quando uno dei genitori ha l'ADHD non trattato. Nonostante le intenzioni molto positive, quel genitore potrebbe trovare molto difficile mantenere la routine per sé e per il resto della famiglia. Se un genitore di un bambino con ADHD ha un ADHD non diagnosticato e non trattato che è problematico, può essere molto utile per quel genitore cercare una valutazione e un trattamento per il proprio ADHD. Intraprendere tali azioni è coerente con la "mentalità di crescita" descritta di seguito.

L'ATTITUDINE NELLE PERSONE CON ADHD

Nel suo libro *Mindset*, Carol Dweck⁹ ha introdotto il termine "attitudine fissa" per descrivere coloro che sentono di essere nati con una certa intelligenza e capacità che a volte possono portare lode e successo, ma altre volte è semplicemente insufficiente e non c'è davvero niente che possono fare per cambiare la loro situazione. È come se si considerassero un "prodotto finito" incapace di svilupparsi oltre il loro livello attuale. Dweck contrappone ciò alla "mentalità di crescita" che presuppone che si possa lavorare per sviluppare e migliorare le proprie capacità, anche dopo periodi in cui non si è avuto successo. Questa mentalità vede il sé continuamente come "un lavoro in corso" in cui il cambiamento è possibile attraverso lo sforzo e la perseveranza.

Alcuni bambini vengono spesso elogiati da genitori e insegnanti che dicono cose come "Oh, l'hai fatto così bene, sei così intelligente, hai così tanto talento" come se la buona prestazione fosse semplicemente il risultato di un talento naturale. Al contrario, quando un bambino viene elogiato per aver lavorato sodo e aver fatto un buon lavoro, l'accento è posto sullo sforzo, non solo su un talento o una capacità. Quando i risultati sono deludenti, la persona con un'attitudine alla crescita può essere aiutata più prontamente a concentrarsi su come migliorare le prestazioni per cercare di ottenere un risultato migliore in futuro.

Molti bambini con ADHD sperimentano un feedback negativo così persistente e potente da coloro che li circondano che imparano a pensare a sé stessi con una "mentalità fissa" in cui si considerano condannati alla frustrazione e alla mediocrità, incapaci di apportare alcun cambiamento significativo nella loro capacità di far fronte alle sfide che incontrano.

La coltivazione di un'attitudine alla crescita ha dimostrato di essere utile per tutti. Può essere particolarmente utile per coloro che hanno bisogno di far fronte ai problemi associati all'ADHD. Spiegazioni ed esempi più dettagliati su come genitori, insegnanti e altri possono aiutare a coltivare lo sviluppo di una mentalità di crescita sono forniti nel libro di Dweck, disponibile anche online come audiolibro gratuito.

SUGGERIMENTI PER AIUTARE I GENITORI A SVILUPPARE UN'ATTITUDINE EFFICACE PER I BAMBINI DA 2 A 12 ANNI

Nel suo libro *1-2-3 Magic: 3 Step Discipline for Calm, Effective and Happy Parenting*, Thomas Phelan¹⁰ ha descritto un semplice sistema pratico che molti genitori e insegnanti hanno trovato utile per incoraggiare i propri figli a comportarsi bene. Il suo sistema può essere molto utile nel lavorare con i bambini che hanno l'ADHD. Phelan¹⁰ inizia ricordando ai genitori che i bambini non dovrebbero essere trattati come piccoli adulti ragionevoli che cambieranno il loro comportamento in risposta a discorsi ragionevoli dei genitori su cosa fare e perché dovrebbero farlo. Afferma che molti genitori e insegnanti commettono due gravi errori nel trattare con i bambini: parlano

troppo e mostrano troppe emozioni, entrambi i quali tendono a incoraggiare il bambino a persistere proprio nel comportamento che il genitore sta cercando di fermare.

Il sistema 1-2-3 prevede che il genitore dica "1" quando un bambino inizia un comportamento indesiderato, ma non dice altro al riguardo. Se il bambino persiste nel comportamento indesiderato, il genitore dice semplicemente "2" senza ulteriori commenti. Se il bambino persiste nel comportamento indesiderato, il genitore dice "3" e dice al bambino di andare a scontare un time out che di solito non è più lungo di un minuto per ogni anno di età del bambino.

I libri e i video di Phelan suggeriscono modi pratici in cui i genitori possono affrontare problemi della vita reale che emergono quando il bambino si rifiuta di andare nella sua stanza, continua a uscire, o continua a litigare. Inoltre, l'autore enfatizza il bisogno di evitare di farsi prendere dal parlare con il bambino o mostrarsi emotivamente turbati durante l'utilizzo del sistema. Incoraggia inoltre il genitore ad evitare qualsiasi debriefing o altra discussione aggiuntiva sull'incidente dopo che il bambino è tornato dal time out.

Il suo sistema fornisce anche tattiche che i genitori possono utilizzare per incoraggiare i propri figli a iniziare a svolgere compiti o comportamenti che i genitori desiderano che facciano. Gli esempi includono alzarsi e uscire la mattina, pulire la loro stanza e mangiare, fare i compiti e andare a letto la sera. Molteplici strategie proposte includono un particolare tipo di lode o altri premi per il buon comportamento, la creazione di un sistema di ricompensa, l'uso di un timer, la decurtazione della *paghetta* o di altri privilegi per il mancato rispetto di regole, o consentire al bambino di affrontare le conseguenze naturali del mancato rispetto delle regole.

I principi che Phelan¹⁰ sostiene si basano su solidi principi psicologici, un buon senso dell'umorismo e un notevole buon senso. Ricorda anche il bisogno che abbiamo tutti di rinforzo positivo, divertimento condiviso, momenti in cui non si viene valutati, ascolto attivo e "semplice vecchio affetto". Inoltre, osserva che alcuni bambini soffrono di problemi emotivi o comportamentali tra cui l'ADHD e che i genitori di alcuni di questi bambini potrebbero aver bisogno di cercare un aiuto professionale per sé stessi e per i loro figli per affrontare le loro situazioni più complicate. Tuttavia, i principi di 1,2,3 Magic funzionano abbastanza bene anche per molti bambini con ADHD e/o problemi correlati.

Molti degli approcci sopra descritti sono ingredienti che si trovano nella formazione dei genitori come parte degli interventi comportamentali, uno degli interventi psicosociali basati sull'evidenza più utilizzati per l'ADHD nei bambini.¹¹ L'Organizzazione mondiale della sanità, la *World Psychiatry Association* e la *International Association of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Disciplines* ha sviluppato un manuale disponibile gratuitamente che riassume gli interventi comportamentali per il trattamento di bambini con ADHD e disturbi esternalizzanti¹²

in contesti di assistenza primaria. Il manuale è disponibile in inglese, spagnolo e portoghese (su <https://loja.grupoa.com.br/>, cerca *Guia para compreensão e manejo do TDAH da World Federation of ADHD* e clicca su *Material complementar* per scaricarlo).

SUGGERIMENTI PER GENITORI E PROFESSIONISTI CHE SI RELAZIONANO CON ADOLESCENTI E TEENAGER

Chris Zeigler Dendy¹³ offre informazioni preziose e un approccio molto pratico e sensato nel suo libro del 2017 *Teenagers with ADD, ADHD and Executive Function Deficits*, nonché nei video disponibili sul suo sito web. Attingendo ai suoi anni di esperienza come insegnante, psicologa scolastica e come genitore di un figlio con ADHD, Dendy inizia riconoscendo che "la maggior parte dei genitori di questi preadolescenti e adolescenti si sente isolata e riceve poco sostegno e comprensione... Quando i loro figli lottano, i genitori possono provare molta ansia e insicurezza". Nota, inoltre, che con supporti e trattamenti adeguati, la maggior parte di questi adolescenti e genitori riesce a superare con successo questo periodo difficile. Comprende lo stress vissuto da molti genitori di bambini con ADHD e riconosce anche l'importanza di incoraggiare la speranza in coloro che si prendono cura delle persone con ADHD e di coloro che hanno l'ADHD.

Alcuni dei principi che Dendy¹³ descrive e raccomanda ai genitori di adolescenti con ADHD includono quanto segue:

1. Scegli le tue battaglie. Ignora i comportamenti scorretti minori e concentrati sulle questioni più importanti.
2. Quando apporti correzioni, parla del comportamento specifico che è inaccettabile ora, senza lamentarti anche di un elenco di lamentele riguardo al passato.
3. Proponi conseguenze a breve termine e ragionevoli per un comportamento scorretto. Le punizioni lunghe di solito non sono efficaci. Tranne che per reati gravi, le restrizioni che durano un giorno o un fine settimana sono generalmente efficaci quanto quelle che durano una settimana o più.
4. Se tuo figlio adolescente tradisce la tua fiducia e non gestisce la libertà in modo responsabile, disciplinalo con le dovute conseguenze. Qualche settimana dopo, dagli una seconda possibilità.
5. Evita di reagire in modo eccessivo quando tuo figlio ti disobbedisce o si mette nei guai. Se sei arrabbiato, concediti un po' di tempo per calmarti dicendo qualcosa del tipo: "Questo non è accettabile e sono molto arrabbiato. Voglio pensare a quello che hai fatto e quali saranno le tue conseguenze. Poi verrò a parlare con te tra qualche minuto."
6. Se tuo figlio esplose, abbassa la voce e proponi di fare una pausa. Se un adulto diventa rumoroso, è probabile che un adolescente frustrato diventi più aggressivo e meno capace di pensare ragionevolmente.

7. Coltiva te stesso. Quando sei frustrato o arrabbiato con tuo figlio, parla con il tuo coniuge, un altro amico o un parente che sarà comprensivo e di supporto. Cerca un aiuto professionale se hai bisogno di qualcun altro che possa capire l'ADHD, lo stress di crescere un bambino con ADHD, qualcuno che possa essere in grado di offrire alcuni suggerimenti utili.
8. Pratica il perdono per tuo figlio adolescente, per coloro che l'hanno frainteso e per te stesso.

EMOZIONI E CONFLITTI NELLE PERSONE CON ADHD E I LORO FAMIGLIARI

Gli attuali criteri diagnostici per l'ADHD non includono alcuna menzione dei problemi con le emozioni come un aspetto dell'ADHD. Tuttavia, la maggior parte delle persone con ADHD e coloro che le conoscono sono molto consapevoli del fatto che l'alternanza di diverse emozioni è una componente fondamentale della vita quotidiana per le persone con ADHD. In *Smart but stuck: emotions in teens and adults with ADHD*, Thomas Brown¹⁴ ha descritto una varietà di modi in cui le emozioni tendono ad essere problematiche per le persone con ADHD e le loro famiglie.

I conflitti emotivi di una persona che soffre di ADHD possono influenzare fortemente la volontà di cercare e utilizzare un certo intervento, così come molti altri aspetti della sua vita quotidiana. Allo stesso modo, le dinamiche emotive tra individui, coppie e all'interno delle famiglie possono fornire un forte sostegno o una potente demoralizzazione per le persone con ADHD e quelli con cui vivono e interagiscono. Qualsiasi professionista della salute che cerchi di comprendere e fornire assistenza deve essere sensibile alle dinamiche complesse e spesso mutevoli nelle interazioni emotive delle persone con l'ADHD.

Se dispongono di risorse adeguate, i servizi di trattamento per le persone con ADHD e le loro famiglie possono offrire consulenza o psicoterapia per individui, coppie o famiglie quando i problemi emotivi diventano particolarmente problematici. Tuttavia, il supporto per riconoscere e affrontare gli aspetti emotivi dell'ADHD può anche essere fornito dal tono e dal contenuto dell'educazione offerta nel corso della valutazione clinica o nelle sessioni di follow-up, o della letteratura e le informazioni educative disponibili.

DIVERSI GENITORI HANNO DIVERSI APPROCCI NEL RELAZIONARSI CON I BAMBINI CON ADHD

In *Outside the Box: Rethinking ADD/ADHD*, Thomas Brown¹⁵ ha descritto come i genitori di bambini con ADHD spesso si polarizzano in posizioni estreme e trascorrono molto tempo ed energia accusandosi a vicenda di essere troppo severi o troppo negligenti nel trattare il loro bambino. Un genitore potrebbe obiettare che il bambino soffre considerevolmente di menomazioni legate all'ADHD e ha bisogno di molto più sostegno e comprensione piuttosto che confronto e punizioni. L'altro potrebbe obiettare che il bambino ha bisogno di essere punito prontamente e con più fermezza per il comportamento scorretto o per il mancato rispetto dei compiti assegnati, in modo che possa imparare a disciplinarsi. Spesso i loro argomenti possono portare ciascuno dei due genitori ad ignorare la verità delle preoccupazioni dell'altro e a sostenere una forma più estrema della propria posizione.

In tali situazioni è probabile che entrambi i genitori abbiano bisogno di aiuto per fermarsi e ricordare a sé stessi e l'un l'altro che entrambi amano il loro bambino e che entrambi stanno discutendo qualcosa che potrebbe essere del tutto vero. Tuttavia, il loro compito è riflettere insieme per decidere, in ogni situazione specifica, come affrontare al meglio quella particolare situazione in un modo che aiuti il loro bambino a sentirsi amato, ma anche a comportarsi in modo più appropriato. A volte sono necessari più comprensione e sostegno e, altre volte, il bisogno più urgente può essere affrontare insieme il bambino e far rispettare le aspettative in modo più efficace. A volte lo sviluppo di una strategia più efficace può richiedere la consultazione di amici o familiari fidati, o di un professionista che comprenda sia l'ADHD che lo stress della genitorialità di un bambino con ADHD.

Ulteriori risorse per affrontare i conflitti emotivi nelle relazioni con ADHD si trovano in *When an Adult You Love Has ADHD* di Russell Barkley¹⁶ e in *Is it You, Me, or Adult A.D.D.? Stopping the Roller Coaster When Someone You Love Has Attention Deficit Disorder* di Gina Pera.¹⁷

SUPPORTO GENITORIALE A STUDENTI DELLA SCUOLA PRIMARIA E MEDIA

Il sostegno dei genitori per l'educazione dei propri figli con ADHD è importante. Un mezzo di supporto è che il genitore fornisca all'insegnante del bambino informazioni fattuali sull'ADHD e sul suo bambino specifico. Alcuni insegnanti hanno un'ottima comprensione generale dell'ADHD nei bambini al livello scolastico a cui stanno insegnando, ma alla maggior parte degli insegnanti viene fornita pochissima istruzione sull'ADHD e su come possono creare un ambiente di apprendimento di supporto per i bambini con ADHD. Anche se l'insegnante ha alcune informazioni

generali sull'ADHD, può comunque essere utile al genitore fornire informazioni più specifiche sul proprio bambino con ADHD.

All'inizio di ogni anno accademico un genitore può parlare brevemente con il nuovo insegnante del figlio per descrivere come l'ADHD di quello studente tende a influenzare il suo lavoro a scuola. Ciò potrebbe includere la menzione di interessi specifici, punti di forza e difficoltà, nonché tecniche che i genitori o gli insegnanti precedenti hanno trovato utili nel lavorare con quello studente. Il genitore potrebbe anche chiedere all'insegnante di suggerire eventuali strategie particolari che potrebbero aiutare a mantenere una comunicazione efficiente tra genitore e insegnante.

Inoltre, il genitore potrebbe condividere con quell'insegnante alcune parti selezionate di informazioni, ad esempio da siti web come il *CHADD National Resource Center* o *Understood.org*. Un'altra risorsa (in lingua inglese) è l'articolo "*ADHD: From Stereotype to Science*" scritto da Thomas Brown appositamente per aggiornare gli insegnanti su come le nuove comprensioni dell'ADHD possono essere utili agli insegnanti nella loro classe. Questo articolo è gratuito e disponibile nella sezione articoli di www.BrownADHDClinic.com.¹⁸ Questi testi potrebbero essere particolarmente utili se l'insegnante è interessato a ottenere informazioni più aggiornate sull'ADHD. Tuttavia, è importante che il genitore offra queste informazioni come "qualcosa che ho trovato interessante e utile" e non come se il genitore presumesse che l'insegnante fosse completamente disinformato sull'ADHD.

Comunicare con gli insegnanti delle scuole medie o superiori può essere più difficile perché nella maggior parte delle scuole a quei livelli ogni studente non ha solo un insegnante primario, ma un numero di insegnanti diversi ciascuno per una diversa area disciplinare. I genitori che desiderano parlare con ogni insegnante che lavora con il proprio studente potrebbero dover effettuare diverse visite alla scuola. A volte quegli insegnanti possono essere disposti a scrivere alcuni brevi commenti su un modulo settimanale che chiede a ciascun insegnante di annotare se questo studente con ADHD ha consegnato tutto il lavoro assegnato nell'ultima settimana e se lo studente è venuto in classe ogni giorno adeguatamente preparato.

Ottenere tale rapporto da ciascun insegnante può consentire al genitore di premiare il proprio studente per le buone prestazioni e fornire incentivi per migliorare il lavoro durante la settimana successiva. Questo approccio è chiamato pagella comportamentale giornaliera/settimanale. Recenti studi hanno documentato la sua efficacia nel ridurre i comportamenti ADHD a scuola.¹⁹ Questo intervento può favorire la comunicazione tra genitori e insegnanti sui comportamenti a scuola contribuendo a promuovere una copertura più completa per gli interventi basati sulla token-economy e sui rinforzi. Per una rapida spiegazione sull'utilizzo delle pagelle di comportamento quotidiano, rimandiamo al video nella pagina seguente. Tuttavia, è importante che un genitore non appesantisca regolarmente un insegnante con richieste di scartoffie eccessive.

Per gli studenti con ADHD nelle scuole elementari, medie o superiori, i genitori spesso devono svolgere un ruolo importante nel sostenere e monitorare i compiti. La cosa più basilare è monitorare lo studente tenendo traccia di quali compiti sono stati assegnati e quando è dovuto. Molti studenti sono riluttanti a utilizzare un'agenda giornaliera in cui annotano ogni compito per ogni classe, ma questo potrebbe essere un requisito se non sono in grado di tenere traccia dei loro compiti in un modo migliore.

Altrettanto essenziale è aiutare lo studente a trovare un buon momento e un luogo per fare i compiti senza farsi prendere da distrazioni come la TV, navigare in rete o comunicare con gli amici per telefono, e-mail, SMS o social media. Ciò può essere fatto monitorando orari specifici per i compiti quando tali distrazioni non sono consentite e prevedendo anche pause pianificate secondo necessità.

Alcuni studenti traggono vantaggio dal parlare quotidianamente con un genitore su quali compiti devono essere svolti, quale priorità dare a compiti specifici e come prevedere ragionevolmente il tempo per il completamento dei compiti. Molti studenti beneficiano anche dell'aiuto nell'organizzazione di quaderni e documenti con riordini occasionali. Alcuni potrebbero anche aver bisogno dell'aiuto dei genitori per raccogliere risorse o materiali per specifici progetti.

I genitori possono anche aiutare gli studenti a revisionare le informazioni prima di test ed esami. Per gli studenti più grandi, la revisione del test potrebbe essere più produttiva in gruppi di studio in cui solo pochi studenti si incontrano. Prima dell'incontro, potrebbero dividere i contenuti da trattare in un test imminente in modo che ogni studente accetti di studiare molto attentamente una parte del materiale e quindi interrogare altri membri del gruppo di studio su quel particolare segmento.

Indipendentemente dall'età dello studente, i genitori possono essere utili nell'offrire incoraggiamento e ricompense occasionali per un lavoro efficace sui compiti. Possono anche offrire un po' di commiserazione quando il fardello dei compiti è particolarmente pesante o noioso.



“La pagella del comportamento” [in lingua inglese]
<https://www.youtube.com/watch?v=vSUyjZrh-W4>

Alcuni genitori trovano che funzioni meglio per loro organizzare un tutor che aiuti il loro studente con i compiti in aree tematiche in cui il genitore non ha il tempo o le informazioni necessarie per essere utile. Il tutor può essere uno studente un po' più grande, un vicino di casa o un altro membro della famiglia che ha la pazienza e la capacità di sostenere lo studente senza essere prepotente. Se la famiglia può permetterselo, i genitori potrebbero voler assumere un tutor professionista.

Spesso è frustrante per i genitori aiutare il loro bambino con ADHD a gestire i compiti. Soprattutto quando il figlio o la figlia entra nell'adolescenza e sta lottando per sentirsi e agire in modo più indipendente, i genitori devono cercare di gestire un ragionevole equilibrio tra fare abbastanza per sostenere efficacemente il loro giovane studente, cercando però di evitare un'eccessiva "micro-gestione" dei compiti e delle routine attraverso metodi che creano eccessiva resistenza o incoraggiano una sorta di "impotenza appresa" e l'eccessiva dipendenza del/la figlio/a dal genitore.

SCUOLA E UNIVERSITA': SUPPORTO AGLI STUDENTI CON ADHD

I deficit nelle funzioni esecutive correlate all'ADHD fanno sì che alcuni studenti con ADHD e/o disturbi dell'apprendimento abbiano difficoltà con le richieste della scuola. Anche se sono piuttosto brillanti e assumono farmaci per l'ADHD, questi studenti potrebbero non essere in grado di dimostrare adeguatamente ciò che stanno imparando a meno che non siano consentite degli strumenti compensativi, ad esempio riguardo alle richieste e ai compiti, o alle procedure di esame. Ciò può essere dovuto a una più bassa velocità di elaborazione, disattenzione ai dettagli, uno stile di risposta impulsivo e/o difficoltà nella memoria di lavoro.

Alcuni paesi come gli Stati Uniti hanno leggi o altri regolamenti che richiedono specifici accomodamenti per tali studenti, una volta che abbiano un'adeguata documentazione della diagnosi di ADHD. Altri governi attualmente non offrono tali protezioni legali. I clinici dovrebbero sapere quali accomodamenti sono obbligatori per gli studenti nel paese in cui esercitano, e quale documentazione è necessaria per stabilire l'idoneità.

Alcuni paesi e alcuni esami utilizzati in molte nazioni richiedono documentazione come test dell'IQ e altri test cognitivi per stabilire l'idoneità. Se le protezioni legali non sono previste dalle leggi, professionisti clinici e genitori possono essere in grado di negoziare con insegnanti o dirigenti in una determinata scuola o università per ottenere le sistemazioni necessarie per specifici studenti meritevoli. Thomas Brown¹⁵ ha riassunto possibili accomodamenti che possono essere utili per gli studenti con ADHD:

Studenti delle scuole elementari, medie e superiori:

1. Tempo prolungato per il completamento di test o esami a tempo (di solito, mezz'ora in più per ogni ora prevista)
2. Un ambiente che distraiga minimamente lo studente, in cui sostenere l'esame
3. Posti dedicati allo studente in classe, ad es. più vicino all'insegnante
4. Uso di una calcolatrice per la matematica o del computer per il lavoro scritto
5. Rapporti più frequenti da scuola a casa, possibilmente in formato giornaliero
6. Interventi comportamentali come il sistema a punti per rafforzare comportamenti positivi.

Studenti universitari:

1. Tempo prolungato per il completamento di test o esami a tempo (di solito, mezz'ora in più per ogni ora prevista)
2. Un ambiente che distraiga minimamente lo studente, in cui sostenere l'esame
3. Accesso alle presentazioni usate dal professore, o copia degli appunti delle lezioni.
4. Autorizzazione a registrare le lezioni affinché lo studente possa preparare appunti più adeguati.
5. Un compagno che supporti lo studente nel fornire appunti delle lezioni, per integrare quelli dello studente con ADHD.

Il tempo prolungato per sostenere test ed esami è l'accomodamento più richiesto tra gli studenti con ADHD e/o altri problemi di apprendimento. Alcuni studenti con ADHD tendono ad affrettarsi troppo mentre fanno i test, come se l'obiettivo fosse finire il più velocemente possibile. Eppure, molti studenti con ADHD (anche se non tutti) avrebbero bisogno di lavorare lentamente e hanno difficoltà nel dimostrare ciò che hanno imparato quando vengono testati in tempi ristretti. Spesso, hanno bisogno di rileggere ripetutamente passaggi di testo per comprendere appieno ciò che la domanda d'esame richiede.

Nei test di matematica, gli studenti con ADHD hanno spesso bisogno di più tempo del solito per tornare indietro e controllare i loro calcoli in modo da poter correggere errori imprudenti o possibili fraintendimenti del problema a causa della loro scarsa attenzione ai dettagli. Allo stesso modo, hanno bisogno di tempi prolungati per i test che richiedono un'espressione scritta. Possono avere buone idee su cosa scrivere e quali informazioni fornire, ma hanno molte difficoltà nell'organizzare le loro informazioni e nel tradurre i loro pensieri in frasi e paragrafi.

SUPPORTO PER ADULTI CON ADHD NEL POSTO DI LAVORO

Alcuni adulti con ADHD hanno bisogno di accomodamenti nel loro ambiente di lavoro per aiutare a compensare i deficit nelle funzioni esecutive e per proteggerli da eventuali discriminazioni dovute all'ADHD. Diversi governi hanno leggi che vietano la discriminazione sul lavoro. In base alle disposizioni di tali leggi, le persone con ADHD o difficoltà di apprendimento che compromettono in modo significativo

diversi ambiti della vita quotidiana, possono essere protette dalla discriminazione nelle assunzioni, negli incarichi, nella retribuzione, nel licenziamento, nella formazione, nelle promozioni e nei *benefit*. Tali leggi possono anche offrire alcune sistemazioni per le persone con ADHD o difficoltà di apprendimento per consentire loro di lavorare in modo più efficace.

È importante che i clinici siano consapevoli di quali protezioni e accomodamenti possono essere forniti dalle leggi del paese in cui esercitano. È anche importante che mettano in guardia i pazienti dal rivelare la loro diagnosi di ADHD al loro attuale o potenziale datore di lavoro fino a quando non dispongano di informazioni accurate non solo su quali sistemazioni sono fornite dalle leggi locali o nazionali, ma anche sulle politiche e pratiche riguardo a come il loro specifico datore di lavoro comprende e implementa tali accomodamenti. Indipendentemente da ciò che potrebbe essere richiesto dalla legge, se i lavoratori con ADHD rivelano impulsivamente la loro diagnosi e richiedono o esigono determinati adattamenti che ritengono gli siano dovuti, il loro supervisore o datore di lavoro potrebbe rispondere in modi che alla fine penalizzano il lavoratore stesso con pratiche discriminatorie o con il licenziamento non facilmente rimediabile.

SELF-MANAGEMENT E RESILIENZA IN ADULTI CON ADHD

Nel loro *Adult ADHD Tool Kit*, Russell Ramsay e Anthony Rostain²⁰ forniscono descrizioni dettagliate di una varietà di strategie che possono essere utili agli adulti con ADHD, in modo che possano provare a superare alcuni dei problemi cronici dovuti all'ADHD, come la disorganizzazione, la procrastinazione, l'eccessiva distraibilità e le dimenticanze in diversi momenti della giornata.

Ecco alcuni esempi:

1. Dedica 10 minuti al giorno alla definizione della tua lista di cose da fare, ma non elencare più di 2-5 elementi; in modo da rendere gestibile il completamento di tutte le attività.
2. Usa un'agenda giornaliera in cui scrivi appuntamenti programmati, impegni di lavoro e scolastici, nonché attività personali, ricreative e di cura di sé.
3. Rivedi la tua agenda giornaliera all'inizio della giornata o la sera prima.
4. Prevedi le distrazioni più probabili che potrebbero distoglierti dai compiti e prova ad escogitare modi per evitarle.
5. Programma attività fisica, riposo adeguato e orari dei pasti regolari.
6. Considera che puoi davvero portare a termine il tuo piano nonostante ti senta a disagio (anche se non sei dell'umore giusto per svolgere un compito, considera che puoi iniziarlo e portarlo a termine).
7. Imposta sistemi di pagamento automatico per fatture ricorrenti e promemoria automatici.

8. Prima di intraprendere un nuovo progetto, valuta se è realmente fattibile o se forse dovresti rifiutare.
9. Controlla quotidianamente la posta in arrivo e butta via le cose che non ti servono.
10. Per un compito che devi svolgere, ma che vuoi evitare, inizia dedicandogli solo dieci minuti con la possibilità di continuare oltre quel limite di tempo se ti senti pronto. Spesso iniziare è la parte più difficile del compito.

AIUTARE GLI ADOLESCENTI E I GIOVANI ADULTI A MIGLIORARE LE ABILITA' SOCIALI

Molti adolescenti e giovani adulti con ADHD, anche se non tutti, fanno fatica a stringere e mantenere amicizie e relazioni confortevoli con coetanei e/o adulti. Tali difficoltà sono particolarmente comuni tra coloro il cui ADHD può essere complicato dalla presenza di caratteristiche dello spettro autistico. Elizabeth Laugeson²¹ ha pubblicato *The Science of Making Friends* dove descrive in un testo e in DVD un eccellente intervento sviluppato nel *Program for Education and Enrichment in Relational Skills (PEERS)* presso l'Università della California-Los Angeles.

Questo programma ha utilizzato metodi scientifici per trasformare abilità sociali complesse, apparentemente sofisticate, in regole e passaggi concreti per un comportamento sociale che può diventare simile a quello che viene naturalmente utilizzato da adolescenti e giovani adulti che di solito hanno successo nelle interazioni sociali. Il programma PEERS coinvolge adolescenti e giovani adulti che desiderano migliorare le proprie abilità sociali in un corso strutturato che coinvolge i giovani in una serie di sessioni e attività didattiche di gruppo mentre i loro genitori partecipano a una serie simultanea di sessioni.

Le sessioni per i genitori hanno lo scopo di aiutare i genitori a comprendere e supportare le regole e i metodi basati sull'evidenza che vengono insegnati ai loro figli e figlie. L'intenzione è quella di aiutare i genitori a diventare "coach" efficaci per i loro adolescenti e giovani adulti, mentre loro sviluppano abilità sociali insegnate e praticate nel programma.

Le vignette, i testi e i giochi di ruolo forniti nel programma PEERS aiutano i partecipanti a imparare modi specifici per trovare buoni amici, avere conversazioni interessanti e incontrare nuove persone, come organizzare incontri con gli amici e come gestire cose come bullismo, prese in giro e altri problemi sociali. A differenza della maggior parte degli altri programmi destinati a fornire formazione sulle abilità sociali, questo programma è stato testato empiricamente e si è rivelato efficace per la maggior parte dei partecipanti con benefici duraturi.

Il libro di Laugeson fornisce una guida utile per i genitori che potrebbero voler adattare i metodi PEERS per istruire il proprio figlio o figlia, e fornisce anche una guida per i professionisti che potrebbero voler offrire questi metodi a gruppi di

genitori interessati con i loro figli o figlie adolescenti o giovani adulti che cercano supporto per migliorare il loro sviluppo e le abilità sociali.

INTERVENTI PER GENITORI E ADOLESCENTI PER MIGLIORARE LE FUNZIONI ESECUTIVE E TRATTARE L'ADHD

Un approccio diverso prevede il lavoro simultaneo con genitori e adolescenti (in coppie o piccoli gruppi). Si concentra non sulla creazione e sul mantenimento di amicizie, ma sull'aiutare genitori e adolescenti a collaborare per migliorare le loro interazioni, focalizzandosi sulle funzioni esecutive dell'adolescente e sull'ADHD stesso. L'obiettivo principale di questo programma è migliorare le interazioni genitore-adolescente per supportare lo sviluppo delle funzioni esecutive e dell'autonomia dell'adolescente, per affrontare efficacemente i compiti e le attività correlate. Margaret Sibley²² descrive questo eccellente programma manualizzato nel suo libro *Parent-Teen Therapy for Executive Function Deficits and ADHD*.

A differenza di molti approcci didattici, questo programma è saldamente radicato nell'approccio del colloquio motivazionale che enfatizza la partnership tra terapeuta e famiglia nelle relazioni paritarie tra terapeuta e membri della famiglia; la compassione del terapeuta e l'accettazione empatica del genitore e dell'adolescente così come sono, nonostante la loro continua ambivalenza nell'apportare cambiamenti e nonostante le possibili differenze nei loro valori rispetto ai valori del terapeuta; ed evocazione (trarre ragioni e idee per il cambiamento dalla famiglia piuttosto che un terapeuta che imponga un piano di cambiamento da lui/lei definito).

Il libro di Sibley fornisce una guida dettagliata e materiali per i professionisti, offrendo un set di moduli specifici da cui genitore e adolescente possono selezionare insieme quali moduli si adattano meglio alle loro attuali esigenze e preoccupazioni. Questo programma, sviluppato presso la Florida International University, fornisce suggerimenti pratici per il terapeuta e offre sia contenuti che dettagli precisi per affrontare le preoccupazioni espresse dai genitori e dagli adolescenti con ADHD, adattandoli ai loro particolari obiettivi e circostanze.

ULTERIORI RISORSE E COMMENTO CONCLUSIVO

Ulteriori risorse per lo sviluppo di programmi di intervento psico-sociali, per le persone con ADHD e le loro famiglie, sono state raccolte nella bibliografia di questo capitolo (vedi sotto). Il capitolo si conclude con due brevi commenti. È generalmente risaputo che la combinazione di trattamento farmacologico (ben pianificato) e interventi psico-sociali adattati al paziente, è di solito il miglior intervento di supporto per le persone con ADHD. Tuttavia, è anche vero che, se il trattamento farmacologico non viene accompagnato con un'educazione competente del paziente e della loro

famiglia, e supporto psico-sociale, il trattamento non solo è meno efficace ma si rischia che il paziente smetta il trattamento farmacologico stesso, nonostante l'ADHD rimanga un disturbo pervasivo e continui ad avere effetti cronici sulla qualità della vita.

RISORSE ONLINE

- <https://www.additudemag.com>
- <http://brownadhdclinic.com>
- <http://www.chadd.org>
- <https://www.understood.org/en/learning-attention-issues/child-learning-disabilities/add-adhd>
- <https://www.understood.org/en/learning-attention-issues/child-learning-disabilities/add-adhd/adhd-explained-a-28-minute-primer>

Per genitori e professionisti

- <http://adhdlectures.com/lectures.php?catindex=3>

Parent training: 1-2-3 Magic by Dr. Phelan

- <https://youtu.be/xDmAsO-uDfg>

Organizzazione e pianificazione

- <http://www.homeroutines.com>
- <https://mindnode.com/mindnode/ios>
- <https://itunes.apple.com/us/app/listastic-shared-to-do-task-lists/id1025619367?mt=12>

Coaching

- <https://edgefoundation.org>
- http://addca.com/adhd-coach-training/Faculty-Details/david_giwerc_mcc

American Academy of Pediatrics: kit di risorse per professionisti

- <https://www.nichq.org/resource/caring-children-adhd-resource-toolkit-clinicians>

CADDRA: kit di risorse per professionisti

- <https://www.caddra.ca/etoolkit-forms/>

Dichiarazione di conflitto di interessi

Dr. Brown e' consulente per Ironshore, Shire, Sunovian, and Supernus. Ha ricevuto royalties per pubblicazioni da Yale University Press, American Psychiatric Publishing, Routledge, Jossey-Bass/Wiley, e Pearson. Dr. Kennedy riporta nessun potenziale conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Watson SM, Richels C, Michalek AP, Raymer A. Psychosocial treatments for ADHD: A systematic appraisal of the evidence. *J Atten Disord.* 2015;19(1):3-10.
2. Barkley RA. Adverse events associated with behavior management training for families experiencing parent-ADHD teen conflict. *The ADHD Report.* 2018;26(2):1-5.
3. Barkley RA. ADHD and the nature of self-control. New York: Guilford Press, 1997. p. 335.
4. Brown TE. Brown attention-deficit disorder scales: for adolescents and adults. San Antonio: The Psychological Corp., 1996.
5. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. BRIEF-2: behavior rating inventory of executive function. 2nd ed. Lutz: Psychological Assessment Resources, 2015.
6. Brown TE. A new understanding of ADHD in children and adults: executive function impairments. New York: Routledge, 2013.
7. Barkley RA, Brown TE. Unrecognized attention-deficit/hyperactivity disorder in adults presenting with other psychiatric disorders. *CNS Spectr.* 2008;13(11):977-84.
8. Brown TE. Developmental complexities of attentional disorders. In: Brown TE. ADHD comorbidities: handbook for ADHD complications in children and adults. Washington: American Psychiatric Pub., 2009. p. 3-22.
9. Dweck CS, Gavin M. *Mindset: the new psychology of success.* Rego Park: Gildan Media Corp., 2009.
10. Phelan TW. 1-2-3 magic: 3 step discipline for calm, effective and happy parenting. 6th ed. Naperville: Sourcebooks, [2016].
11. Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Mol Psychiatry.* 2018. [Epub ahead of print].
12. Bauermeister JJ, So CY, Jensen PS, Krispin O, El Din AS; Integrated Services Program Task Force. Development of adaptable and flexible treatment manuals for externalizing and internalizing disorders in children and adolescents. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(1):67-71.
13. Dendy CAZ. Teenagers with ADD, ADHD and executive function deficits. Bethesda: Woodbine House, 2006.
14. Brown TE. *Smart but stuck: emotions in teens and adults with ADHD.* San Francisco: Jossey Bass, [2014].
15. Brown TE. *Outside the box: rethinking ADD/ADHD in children and adults: a practical guide.* Arlington: American Psychiatric Publications, [2017].
16. Barkley RA. *When an adult you love has ADHD: professional advice for parents, partners, and siblings.* Washington: American Psychological Association, 2017.
17. Pera G. *Is it you, me, or adult A.D.D.? stopping the roller coaster when someone you love has attention deficit disorder.* San Francisco: 1201 Alarm, 2008.
18. Brown TE. Special topic: ADHD: from stereotype to science. *Educational Leadership.* 2015;73(2):52-56. http://www.browнадhdclinic.com/wp-content/uploads/2016/02/ADHD_From_Stereotype_article1-1.pdf.
19. Iznardo M, Rogers MA, Volpe RJ, Labelle PR, Robaey P. The effectiveness of daily behavior report cards for children with ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord.* 2017;1087054717734646. [Epub ahead of print].
20. Ramsay JR, Rostain AL. *The adult ADHD tool kit: using CBT to facilitate coping inside and out.* New York: Routledge, 2014.
21. Laugeson EA. *The science of making friends: helping socially challenged teens and young adults.* Hoboken: John Wiley & Sons, 2013.
22. Sibley MH. *Parent-teen therapy for executive function deficits and ADHD: building skills and motivation.* New York: Guilford; 2016.

5

ORGANIZZARE GLI INTERVENTI E IL TRATTAMENTO PER L'ADHD

David Coghill

Wai Chen

Desiree Silva

Dopo la diagnosi, tutti i bambini con ADHD richiederanno una qualche forma di intervento e la maggior parte richiederà un trattamento per un periodo di tempo relativamente prolungato. Prima di iniziare la terapia farmacologica per l'ADHD, è importante che sia il medico curante che il genitore (o tutore) abbiano una buona conoscenza dell'ADHD nel bambino; una storia completa che includa le esposizioni ambientali e lo stress in gravidanza e nella prima infanzia; l'esclusione di condizioni che potrebbero simulare l'ADHD (spesso, queste sono comunque associate al disturbo, ma potrebbero non essere primarie); una valutazione approfondita che includa informazioni provenienti da diverse fonti e una valutazione delle comorbidità associate all'ADHD. Gestire l'ADHD può essere un compito complesso ma una buona comunicazione con il paziente, la famiglia e altri professionisti alleati arricchirà notevolmente questo processo.

Gli studi concordano sul fatto che attualmente esistono variazioni significative nella fornitura di interventi per l'ADHD sia tra stati che all'interno dello stesso paese (vedi Hinshaw et al.¹), e persino all'interno di regioni specifiche di un paese (vedi *Australian Commission on Safety and Quality in Health Care*²). Purtroppo, i tentativi di spiegare le ragioni alla base di queste variazioni di assistenza all'interno e tra i paesi sono stati in

gran parte infruttuosi.³ La disponibilità di specifici farmaci ha sicuramente un impatto sulle prescrizioni degli stessi, ma anche le differenze nel modo in cui i servizi sono finanziati a livello governativo sembra fare la differenza. Alcuni paesi come gli Stati Uniti si affidano quasi completamente a servizi sanitari forniti privatamente, mentre in altri paesi i servizi sono quasi interamente finanziati pubblicamente (ad esempio, Regno Unito o Scandinavia). In altri, si trova un approccio misto tra il privato e il pubblico (ad esempio, Germania o Australia), con un diverso equilibrio tra questi due sistemi, da stato a stato. Vi sono anche notevoli differenze nel modo in cui i medici vengono formati. Mentre in alcuni paesi i servizi di salute mentale per bambini e adolescenti vedono la maggior parte dei bambini con ADHD, in altri è principalmente attraverso la pediatria.

Nei paesi in cui l'ADHD è ancora poco riconosciuto, sotto-diagnosticato e sotto-trattato, sembra probabile che la maggior parte di coloro che vengono indirizzati al trattamento si trovino all'estremità più grave dello spettro dell'ADHD, presentino alti livelli di comorbidità e abbiano un'ampia gamma di menomazioni che hanno un impatto significativo su tutti gli aspetti della loro vita.

Sebbene approviamo fortemente l'uso di linee guida cliniche basate sull'evidenza per determinare quali cure e trattamenti debbano essere forniti, riconosciamo anche che anche le migliori linee guida fanno fatica a descrivere chiaramente come fornire questa assistenza all'interno della pratica clinica di routine. Pertanto, lo scopo di questo capitolo è di passare in rassegna le diverse evidenze sull'uso di farmaci per trattare l'ADHD, e tradurle in un formato più utilizzabile che aiuterà i professionisti della salute a sviluppare e implementare percorsi clinici nella loro pratica quotidiana. Gran parte di questo lavoro deriva dal lavoro svolto con l'European ADHD Guidelines Group (EAGG)⁴⁻⁸, traducendo le loro linee guida e quelle di altri nella nostra pratica clinica quotidiana.⁹ Cercheremo qui di descrivere chiaramente una versione implementabile delle guide basate sull'evidenza e le strategie per l'inizio, il monitoraggio e il mantenimento del trattamento farmacologico per l'ADHD.

Il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)¹⁰ e altre autorità hanno sostenuto lo sviluppo di percorsi assistenziali strutturati a gradini per la gestione dell'ADHD. L'assistenza condivisa più comune prevede che il team di specialisti monitori l'assistenza e aggiusti il trattamento in base alla risposta, agli effetti avversi e ad eventuali problemi di comorbidità, e che il team di cure primarie prescriva farmaci e monitori la crescita e la pressione sanguigna come richiesto, tra i vari appuntamenti specialistici. Sebbene si tratti di un approccio sensato, chiaramente non è adatto a tutti i sistemi sanitari. Tuttavia, piuttosto che respingere il concetto, potrebbe essere più utile provare a vedere se qualcuno dei concetti potrebbe essere trasferito in modo utile nel proprio sistema sanitario. In questa ottica, e poiché non è possibile elaborare una serie di raccomandazioni che si adattino a tutti i sistemi, suggeriamo che il modo più efficace di leggere questo capitolo sia in una modalità di risoluzione dei problemi piuttosto che di ricerca dei problemi. Riconosciamo che non

tutto ciò che suggeriamo sarà possibile in ogni contesto: tuttavia, se si pensa che qualcosa potrebbe essere utile, è importante dedicarci un po' di tempo a pensare a come farlo funzionare all'interno di uno specifico ambiente clinico.

GESTIRE L'ADHD

Lo scopo di questo capitolo è quello di fornire un quadro per l'organizzazione della cura dell'ADHD con la speranza che ciò possa aiutare a ridurre la variabilità nel trattamento, come descritto sopra. Il resto del capitolo è suddiviso in otto sezioni principali, che si concentreranno su:

1. Farmaci disponibili per il trattamento dell'ADHD
2. Come funzionano i farmaci per l'ADHD e come usarli in modo efficace
3. Decidere gli obiettivi iniziali del trattamento
4. Iniziare il trattamento con i farmaci
5. Monitorare il trattamento e gli effetti collaterali
6. Modificare e cambiare il trattamento
7. Circostanze speciali
8. Farmaci non autorizzati per l'ADHD

In ogni sezione, suddivideremo la guida nelle diverse procedure che devono essere affrontati in ogni fase del processo clinico. Il consiglio non deve essere visto come prescrittivo e, come notato sopra, suggeriamo che sia utilizzato per stimolare la discussione all'interno di team e servizi, e per facilitare la risoluzione di eventuali ostacoli alla pratica e aiutare lo sviluppo di percorsi di cura basati sull'evidenza che possono funzionare nei propri servizi clinici e in circostanze particolari.

FARMACI DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DELL'ADHD

Sia i farmaci stimolanti che quelli non stimolanti sono autorizzati per il trattamento dell'ADHD. Non tutti i farmaci, però, sono disponibili in tutti i paesi. La più ampia gamma di farmaci è disponibile in Nord America, mentre in alcuni paesi in via di sviluppo nessun farmaco è autorizzato per il trattamento dell'ADHD, e quelli autorizzati in altri paesi non sono disponibili. In questa sezione, ci concentreremo sui farmaci più comuni in quanto questi sono anche i meglio studiati e compresi. Inoltre, discuteremo brevemente di altri farmaci *off-label* che a volte vengono usati per trattare l'ADHD.

I farmaci usati più di frequente nella maggior parte dei paesi sono gli psicostimolanti come il metilfenidato, la dexamfetamina/anfetamina e molti altri derivati delle anfetamine. L'anfetamina racemica è stata il primo farmaco stimolante usato per trattare l'ADHD, in base alle osservazioni di Bradley nel 1937. Il metilfenidato è il farmaco più ampiamente disponibile per l'ADHD in tutto il mondo. È concesso in

licenza negli Stati Uniti e nella maggior parte dei paesi europei come parte di programmi di trattamento completi nei bambini (oltre i 6 anni), negli adolescenti e negli adulti. Esistono diverse formulazioni a rilascio prolungato di metilfenidato che sono disponibili in modo differenziato in tutto il mondo. Sebbene più potenti del metilfenidato, le anfetamine sono meno utilizzate nella maggior parte dei paesi e, a causa delle preoccupazioni sul rischio di abuso e dipendenza, non sono disponibili in commercio in molti paesi. Mentre i sali misti di anfetamine sono popolari negli Stati Uniti, la dexamfetamina a rilascio immediato è l'anfetamina più comune nel resto del mondo.

Esistono diversi prodotti anfetaminici a rilascio e azione prolungato disponibili negli Stati Uniti, ma questi non sono ampiamente disponibili in altri paesi. La lisdexamfetamina, un profarmaco anfetaminico che ha una durata d'azione prolungata a causa del meccanismo del profarmaco, è un'aggiunta più recente ai farmaci per l'ADHD ed è ora autorizzata in diverse parti del mondo. Tre farmaci non stimolanti sono autorizzati per il trattamento dell'ADHD: l'atomoxetina e le formulazioni a rilascio prolungato di guanfacina e clonidina^a. Le formulazioni a rilascio prolungato di guanfacina e clonidina sono gli unici farmaci con un'indicazione specifica all'interno della loro licenza per la co-somministrazione insieme agli stimolanti.

COME FUNZIONANO I FARMACI PER L'ADHD E COME USARLI IN MODO EFFICACE

Avere una buona conoscenza della psicofarmacologia in relazione alle neuroscienze del cervello, dei circuiti neurali, delle reti di attenzione, dei recettori e dei neurotrasmettitori, può migliorare significativamente l'efficace gestione dei farmaci dell'ADHD. Ciò è particolarmente vero in presenza di condizioni di comorbidità, che per l'ADHD è la regola piuttosto che l'eccezione. Le ragioni sono quattro:

1. Le azioni della dopamina (DA) e/o della noradrenalina (NA) (a volte denominata "norepinefrina (NE)" in modo intercambiabile) e le relazioni tra dose del farmaco e risposta non seguono una relazione lineare nell'ADHD; infatti, spesso tracciano una curva a forma di U rovesciata (vedi Figura 5.1).¹¹
2. Gli individui variano considerevolmente per quanto riguarda il dosaggio effettivo richiesto per una risposta ottimale al farmaco, la durata dell'azione, la frequenza del dosaggio e la tendenza a sperimentare l'effetto di rimbalzo (cioè sintomi più gravi rispetto alla pre-somministrazione del farmaco) quando l'effetto del farmaco comincia a svanire. È importante sottolineare che per gli stimolanti, gli effetti clinici variano da individuo a individuo,

^a Nota: la viloxazina e' stata approvata recentemente (2021), negli Stati Uniti, come terapia farmacologica non-stimolante per l'ADHD negli adulti.

indipendentemente dal peso del paziente; e sono diversi da molti altri farmaci utilizzati nelle popolazioni pediatriche.

3. La presenza di comorbidità come ansia, depressione e disturbo dello spettro autistico può influenzare i profili di effetti collaterali dei farmaci, e come un dato dosaggio influisce sulla finestra terapeutica, all'interno della quale le risposte al trattamento sono ottimali.
4. Alcuni bambini richiedono un trattamento combinato invece della monoterapia per ottenere la completa gestione dell'ADHD. Questi bambini solitamente mostrano una combinazione di disattenzione, iperattività, impulsività, disregolazione emotiva, umore, ansia e tic. Una selezione prudente e giudiziosa degli agenti appropriati per produrre una terapia combinata (invece di una terapia disinformata) si basa su una solida conoscenza della psicofarmacologia.

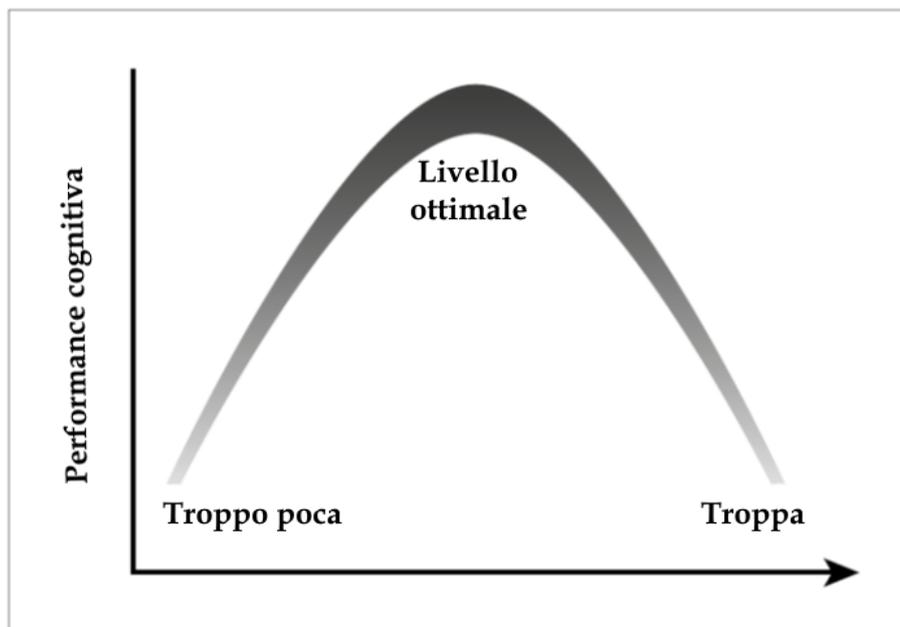


Figura 5.1. L'influenza a forma di U rovesciata della noradrenalina (NA) e della dopamina (DA) sulla corteccia prefrontale.

Si ritiene che tutti i farmaci ADHD attualmente autorizzati agiscano, almeno in parte, attraverso il loro impatto sulla dopamina e/o noradrenalina. Sia la dopamina che la noradrenalina sono modulatori chiave dei circuiti cerebrali più importanti che supportano l'attenzione, l'elaborazione della ricompensa e i livelli di attività, e che si ritiene siano alla base dell'ADHD. Come descritto dalla curva a forma di U invertita sopra menzionata, sia un'eccessivamente ridotta concentrazione di dopamina e noradrenalina, che un'eccessiva presenza di questi trasmettitori, determinano un funzionamento cognitivo subottimale e sono implicati nello sviluppo di effetti collaterali e menomazioni. L'ADHD è associato a livelli più bassi di dopamina e

noradrenalina, ma si ipotizza anche che troppa dopamina sia la causa di sintomi psicotici e che un'eccessiva noradrenalina porti ad ansia, agitazione e aggressività. Un obiettivo chiave del trattamento farmacologico diventa allora ottimizzare la neurotrasmissione attraverso i circuiti cerebrali più importanti, che sono prevalentemente glutamatergici e che funzionano in modo non ottimale nell'ADHD. I farmaci correntemente utilizzati per l'ADHD correggono i livelli di dopamina e noradrenalina, che modulano e correggono trasmissioni glutamatergiche subottimali.

Mentre ci sono somiglianze tra i farmaci, ci sono anche differenze fondamentali. Questo è il motivo per cui alcune persone rispondono meglio ad un farmaco rispetto a un altro (e anche perché alcuni hanno effetti negativi con una persona ma non con un'altra). Il metilfenidato e le anfetamine inibiscono sia i trasportatori della ricaptazione della dopamina (DAT) che della noradrenalina. La funzione di questi trasportatori è quella di rimuovere dopamina e noradrenalina dagli spazi sinaptici ed extra sinaptici. Il blocco della ricaptazione aumenta la quantità di dopamina e noradrenalina disponibili, coinvolgendo i recettori della dopamina (D1). La neurotrasmissione migliora perché la quantità di "rumore" si riduce (dopamina) mentre il "segnale" aumenta (noradrenalina). L'atomoxetina inibisce il trasportatore della ricaptazione della noradrenalina ma aumenta anche i livelli di noradrenalina e dopamina nella corteccia prefrontale (a questo livello, infatti, quasi tutta la dopamina viene effettivamente ricaptata dal trasportatore della noradrenalina). La clonidina e la guanfacina sono agonisti diretti del recettore alfa2A; quindi, imitano l'azione della noradrenalina sui recettori alfa2A postsinaptici e migliorano la neurotrasmissione glutamatergica riducendo il "rumore" e l'interferenza.

RECETTORI DOPAMINERGICI

Ci sono due principali recettori per la dopamina, ciascuno dei quali ha diversi livelli di affinità per questo neurotrasmettitore. Nel trattamento dell'ADHD, i recettori D1 e D2 sono rilevanti:

1. I recettori D1 hanno un'elevata affinità per la dopamina, e quindi sono attivati a concentrazioni relativamente basse di dopamina. Ad una concentrazione ottimale, la trasmissione D1 riduce l'attività in eccesso nella rete neurale, riducendo la distraibilità e migliorando la concentrazione. Un'eccessiva attività dei recettori D1 può portare al deterioramento delle funzioni cognitive.
2. I recettori D2 hanno un'affinità inferiore con la dopamina rispetto ai recettori D1, richiedendo concentrazioni più elevate di dopamina per l'attivazione. A livelli moderati di attivazione neuronale fasica dei circuiti dopaminergici, l'attività dei recettori D2 migliora il processamento delle ricompense e la motivazione, e migliora le prestazioni cognitive. Alcuni bambini e adulti possono essere estremamente sensibili all'attivazione dei recettori D2, e questo

a sua volta può provocare un declino cognitivo insieme alla comparsa di sintomi di agitazione, irritabilità e paranoia, o allucinazioni in casi estremi.

È quindi importante che i farmaci stimolanti siano accuratamente dosati per assicurare sia livelli ottimali di attività dei recettori D1 e D2 sia un'efficacia continua nel corso della giornata. Il sovradosaggio o il sottodosaggio, o la marcata fluttuazione dei livelli di dose durante il giorno, possono compromettere la risposta al farmaco, portando al deterioramento dei sintomi e del funzionamento cognitivo.

Nei bambini con disturbi dello spettro autistico e disturbi d'ansia, la finestra terapeutica degli stimolanti tende ad essere più ristretta e spostata a sinistra. Per questo motivo, questi bambini sono più spesso sensibili ai farmaci e richiedono dosi più basse per evitare effetti collaterali come concentrazione eccessiva (*hyper-focus*), agitazione, ansia e aggressività. Il consiglio generale per iniziare i farmaci negli individui ADHD con comorbidità è di "iniziare con poco e andare piano".



The screenshot shows the ADHD Institute website interface. At the top, there is a navigation bar with the ADHD INSTITUTE logo and the Shire logo. Below the navigation bar, there is a main content area with a video player. The video player has a play button icon on the left. To the right of the video player is a QR code. The text on the page includes: "The modes of action of pharmacological treatments for ADHD are not fully understood, however agents such as methylphenidate, amfetamine, atomoxetine and guanfacine all appear to have distinct effects on dopamine (DA) and noradrenergic (NA) signaling pathways in the brain."¹⁻³ There are numerous mode-of-action theories and hypotheses, some with stronger evidence than others, and some that are more widely accepted than others.

Terapia farmacologica per l'ADHD (ADHD Institute) [in lingua inglese]

<https://adhd-institute.com/user/login?destination=/disease-management/pharmacological-therapy/mode-of-action/>

RECETTORI NORADRENERGICI

Nel sistema della noradrenalina, i recettori alfa 2A hanno un'elevata affinità con la noradrenalina e si attivano a basse concentrazioni di noradrenalina sinaptica. Gli agonisti selettivi alfa2A, come la clonidina e la guanfacina, potenziano i "segnali" neuronali e anche questo effetto segue una curva dose-risposta a forma di U invertita, come illustrato nella Figura 5.1. L'equilibrio ottimale tra le concentrazioni sinaptiche di dopamina e noradrenalina si traduce in un equilibrio ottimale tra l'attività dei recettori D1 e alfa2A,¹¹ che può migliorare la memoria di lavoro e le prestazioni

cognitive. Tuttavia, un'eccessiva concentrazione di noradrenalina porta all'attivazione dei recettori della noradrenalina a bassa affinità, come i recettori beta e alfa1.¹² Ciò può provocare agitazione, ansia, paura, attivazione fisiologica, aggressività e rabbia.

Dal punto di vista clinico, la comprensione dei percorsi neurobiologici fornisce alcune spiegazioni su: (1) perché è essenziale un'attenta titolazione della dose di farmaci stimolanti e psicotropi; (2) perché la combinazione di stimolanti e antipsicotici può ridurre l'emotività, l'ansia, l'agitazione e l'aggressività, dato che gli stimolanti prendono di mira i recettori D1 e alfa2A, mentre gli antipsicotici prendono di mira i recettori D2; (3) perché guanfacina e clonidina - agonisti alfa 2A - hanno un ruolo nella gestione dell'ADHD come monoterapia o in terapia combinata.

LA RILEVANZA DELLA FARMACOCINETICA DELLE PREPARAZIONI FARMACEUTICHE

Dopo aver spiegato perché è fondamentale titolare il dosaggio corretto del farmaco in relazione alla curva di risposta a U invertita, passiamo ora ad affrontare come diverse preparazioni di farmaci possono determinare fluttuazioni nei livelli ematici e nei sintomi attraverso il giorno.

Sia il metilfenidato che l'anfetamina sono disponibili come formulazioni a rilascio immediato e a rilascio prolungato. Tuttavia, le disponibilità di questi farmaci variano ampiamente nel mondo. Diverse preparazioni a rilascio prolungato utilizzano meccanismi diversi per rallentare l'assorbimento o il rilascio nel sistema circolatorio.⁵ Ad esempio, Concerta ("OROS MPH") utilizza un meccanismo di "pompa osmotica" - con il 22% del dosaggio disponibile come rilascio immediato dal rivestimento della capsula. Inoltre, circa il 20% della dose non viene rilasciato dal meccanismo della "pompa". Tenendo conto di ciò, e poiché queste formulazioni sono state concepite in modo tale che la porzione a rilascio prolungato sia adeguata a continuare gli effetti della porzione a rilascio immediato, si suggerisce che siano dosate in modo tale che al paziente venga somministrata una dose a rilascio immediato equivalente. Ad esempio, per passare da 10 mg di metilfenidato a rilascio immediato (IR) tre volte al giorno, sarebbe necessario prescrivere 45 mg di Concerta. Conversioni simili sono disponibili per altre formulazioni.¹³

La figura 5.2 illustra i profili farmacocinetici di alcuni farmaci comuni per l'ADHD. Evidentemente, l'uso due volte al giorno di metilfenidato a rilascio immediato porta a maggiori picchi e depressioni durante il giorno. Ciò può indurre un marcato "effetto on-and-off", con effetti collaterali durante i picchi del rilascio e sintomi di sfondamento e rimbalzo nelle depressioni. Le preparazioni a rilascio prolungato tendono a produrre un profilo più uniforme, con una maggiore "area sotto la curva" (AUC), quindi maggiori effetti di azione.

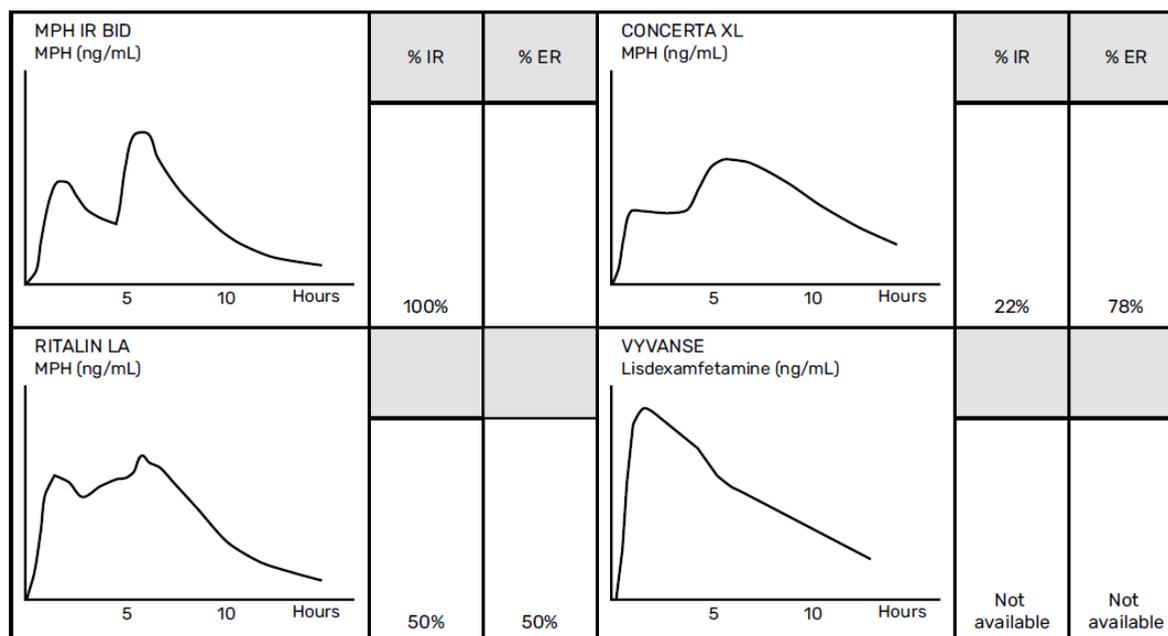


Figura 5.2. Livelli plasmatici di diverse preparazioni di metilfenidato e anfetamina (a rilascio immediato, IR; e a rilascio prolungato; ER) nel tempo.

Quando si esamina la risposta al trattamento, è quindi fondamentale chiedere al paziente e al genitore informazioni sul controllo dei sintomi durante il giorno, e non solo un'impressione globale che riguardi l'intera giornata. Raccomandiamo di chiedere informazioni sulla risposta al farmaco in finestre di 3 o 4 ore durante l'intera giornata, al fine di titolare il dosaggio riferendosi a queste finestre temporali. Consigliamo anche di studiare i profili farmacologici di ogni farmaco che si prescrive.

La prossima sezione si concentrerà sui farmaci specifici per l'ADHD e su come usarli.

DECIDERE GLI OBIETTIVI INIZIALI PER IL TRATTAMENTO

Sebbene i farmaci non siano l'unico trattamento per l'ADHD, sono spesso molto efficaci nel ridurre i sintomi principali del disturbo (disattenzione, distrazione e/o iperattività). Possono anche migliorare l'autostima, il rendimento scolastico, il funzionamento familiare, le interazioni con gli amici, la memoria, le prestazioni in compiti cognitivi, l'umore e il sonno.

La maggior parte dei bambini con ADHD presenta molteplici problemi aggiuntivi oltre ai sintomi dell'ADHD. Ciò significa che di solito è necessario decidere quale problema o quali problemi dovrebbero essere affrontati per primi. A volte la decisione è semplice (ad esempio, le preoccupazioni per la protezione del minore o il rischio significativo di suicidio superano chiaramente la maggior parte degli altri problemi), ma in molte circostanze la scelta dipende da una combinazione di gravità (reale e

percepita), importanza relativa (per il bambino, i suoi genitori, la scuola e il medico), la disponibilità di un trattamento basato sull'evidenza e una combinazione di processi decisionali clinici razionali e pragmatici. Ad esempio, le scarse relazioni con i coetanei e il funzionamento scolastico con una bassa autostima sono spesso giudicati secondari rispetto ai sintomi primari dell'ADHD, nel qual caso sembrerebbe ragionevole trattare prima i sintomi dell'ADHD e osservare l'impatto di ciò sulle altre difficoltà.

È molto importante essere chiari ed espliciti sugli obiettivi generali del trattamento, in quale ordine saranno affrontati e anche identificare aspettative che potrebbero non essere realistiche. In questo modo le aspettative del paziente e dei genitori sono soddisfatte e gestite più facilmente e la compliance al trattamento sarà probabilmente maggiore.

Gli obiettivi generali per il trattamento dell'ADHD includono:

- Sintomi principali dell'ADHD sia a casa che a scuola
- Comportamento oppositivo e dirompente in casa
- Comportamento oppositivo e dirompente a scuola
- Problemi scolastici
- Relazione genitore-figlio e problemi di comunicazione
- Rapporti con i coetanei
- Altri sintomi associati (ad esempio, ansia, instabilità dell'umore, depressione, problemi di coordinazione motoria, disturbi specifici dell'apprendimento, disturbi del linguaggio o della comunicazione, ecc.)

Sebbene i farmaci siano più efficaci nel trattamento dei sintomi principali, possono anche avere un impatto positivo su altri problemi. Quando si scelgono gli obiettivi per l'intervento, è importante iniziare a pensare a come verranno valutati i risultati e adottare misure appropriate in modo che eventuali cambiamenti possano essere identificati con precisione.

La psico-educazione costituisce la pietra angolare di tutti gli approcci terapeutici all'ADHD e, quando i farmaci fanno parte di un programma di trattamento, è essenziale che la psico-educazione includa consigli accurati sui farmaci, sui loro potenziali effetti (positivi e negativi), sulla probabilità di un esito positivo, e la finestra temporale in cui ci si aspettano gli effetti a breve e a lungo termine. Ogni medico che prescrive o monitora i farmaci per l'ADHD deve avere questi fatti a portata di mano con un copione pronto da condividere con i pazienti e le loro famiglie a un ritmo che consenta loro di ascoltare, e in un linguaggio comprensibile. Anche se può sembrare noioso e ripetitivo raccontare la stessa storia più volte al giorno, settimana dopo settimana, è importante ricordare che questa storia è nuova per il paziente, a cui solitamente questa storia viene proposta solo una volta. Il tempo dedicato a spiegare le cose con attenzione in questa fase può pagare grandi dividendi in seguito, in termini di accettazione e aderenza alle raccomandazioni terapeutiche.

INIZIARE IL TRATTAMENTO CON I FARMACI

“Quando si dovrebbe iniziare il trattamento farmacologico per l'ADHD?”

In passato, questa domanda avrebbe sicuramente scatenato un acceso dibattito tra i professionisti della salute e i clinici negli Stati Uniti e in Europa. L'Europa è sempre stata più conservatrice e generalmente i farmaci erano riservati ai casi con sintomi dell'ADHD più severi, mentre gli interventi che coinvolgono i genitori venivano preferiti nei casi lievi o moderati. Nonostante ci sia ancora una preferenza per il *parent training* in Europa e in molte altre parti del mondo, rispetto agli Stati Uniti, le differenze sono ora meno evidenti. Ad esempio, le più recenti linee guida NICE riconoscono le difficoltà associate alla valutazione della gravità dell'ADHD, e suggeriscono che i farmaci dovrebbero essere considerati il trattamento di prima linea per l'ADHD purché ci sia anche qualche sforzo nell'apportare modifiche ambientali e fornire consigli sulle pratiche educative più appropriate che i genitori dovrebbero adottare con i loro bambini con ADHD.¹⁰ Quando si decide di iniziare un trattamento farmacologico per l'ADHD, è importante pensare a quale farmaco utilizzare per primo. Questo ovviamente dipenderà dalla disponibilità, ma è molto importante tenere anche conto di eventuali controindicazioni relative ai farmaci per l'ADHD, quali l'alto rischio di psicosi, il glaucoma, l'ipertensione e rischi cardiovascolari noti (ad esempio, vulnerabilità all'aritmia congenita in famiglia).⁴

SCelta DEL PRIMO FARMACO

Come illustrato sopra, ci sono diversi farmaci e formulazioni autorizzate per il trattamento dell'ADHD. È quindi importante pensare agli effetti documentati dei farmaci, in base a cui si dovrebbe stilare l'ordine in cui questi vengono prescritti e in quali circostanze queste raccomandazioni possono essere violate. Presi insieme, le prove degli studi clinici suggeriscono che ci sono poche differenze nell'efficacia complessiva, la sicurezza e la tollerabilità tra il metilfenidato e i farmaci anfetaminici (compresa la lisdexamfetamina). Tuttavia, gli psicostimolanti sono, almeno a livello di gruppo, più efficaci dei farmaci non-stimolanti autorizzati per l'uso nell'ADHD (atomoxetina, guanfacina, clonidina e viloxazina).^{11,14,15} La maggior parte delle linee guida concludono che, ove disponibile, gli psicostimolanti dovrebbero essere i farmaci di prima scelta per il trattamento dell'ADHD. Ci sono circostanze in cui un medico può ritenere opportuno iniziare con un farmaco non stimolante (atomoxetina, guanfacina o, dove questi non sono disponibili, clonidina); ad esempio, quando vi è una storia attuale o passata di abuso di sostanze; la presenza di tic o ansia o una forte preferenza all'interno della famiglia riguardo all'uso di non-stimolanti. Queste sono preferenze relative, piuttosto che controindicazioni assolute agli stimolanti, e la presenza di una qualsiasi di queste condizioni non dovrebbe precludere l'uso di un farmaco stimolante.

Le anfetamine e il metilfenidato sembrano essere ugualmente efficaci e hanno profili di eventi avversi simili¹⁴; inoltre, entrambi sono disponibili in molti paesi come preparati a rilascio immediato (breve durata d'azione) o a rilascio prolungato. Laddove il costo è importante e si pensa di prescrivere uno stimolante, la preparazione a rilascio immediato più economica e flessibile sarà spesso la prima scelta.⁵ Nei paesi a reddito medio-basso, questa potrebbe essere l'unica opzione per i medici di base. In alcuni paesi come l'Australia, il governo ha imposto che un farmaco a breve durata d'azione debba essere provato prima e che questo possa essere cambiato solo con i farmaci ad azione intermedia o ad azione prolungata se la breve durata d'azione determina effetti collaterali significativi e il bambino richiede una copertura più lunga durante il giorno. Pertanto, è molto importante familiarizzare con le proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche di questa presentazione. Tuttavia, anche una preparazione di metilfenidato a rilascio prolungato o il profarmaco anfetaminico a lunga durata d'azione lisdexamfetamine sono spesso considerati trattamenti di prima linea quando i vincoli finanziari sono meno importanti; in circostanze in cui si ritiene importante ridurre lo stigma e aumentare la privacy, come spesso accade per gli adolescenti; dove è necessario affrontare la scarsa aderenza al trattamento o quando è particolarmente importante ridurre la possibilità di diversione. In pratica, molti medici ora iniziano con una preparazione a rilascio prolungato e quelli che iniziano ancora il trattamento con metilfenidato a rilascio immediato di solito passano, nella maggior parte dei casi, a una preparazione a rilascio prolungato dopo la titolazione quando la dose è stabilizzata.

La scelta della preparazione a rilascio prolungato o ad azione prolungata dipenderà in primo luogo da ciò che è disponibile localmente e anche dal profilo di azione desiderato richiesto nell'arco della giornata. In Europa, questioni normative limitano l'uso della lisdexamfetamina con i pazienti che non hanno avuto una risposta ottimale al metilfenidato. In altri paesi, può essere considerato un potenziale trattamento di prima linea.

TITOLAZIONE DEI FARMACI PER L'ADHD - PRINCIPI GENERALI

Trattare l'ADHD può essere considerato facile, ma trattare bene l'ADHD richiede molta più abilità e impegno.

Vi è una chiara evidenza che i farmaci per l'ADHD sono molto efficaci nel ridurre i sintomi principali dell'ADHD e che, in molti casi, sia i sintomi che le menomazioni funzionali possono essere ridotti in modo tale che la compromissione residua sia minima.⁵ Perché ciò accada, è essenziale che il paziente sia trattato con i farmaci giusti a dosi ottimali. Non tutti i pazienti rispondono a tutti i farmaci e, per gli stimolanti, non è possibile prevedere quale sarà la dose ottimale prima di iniziare il trattamento. È quindi necessario titolare individualmente i pazienti su ogni nuovo farmaco, misurando attentamente sia la loro risposta che eventuali effetti collaterali.

La chiave per una titolazione di successo è l'uso di strumenti standardizzati per misurare la risposta al trattamento e per valutare regolarmente gli eventuali effetti collaterali. È disponibile un'ampia gamma di misure per valutare la risposta al trattamento. Sugeriamo la scala di valutazione SNAP-IV¹⁶ come misura principale dei sintomi dell'ADHD e della risposta al trattamento. È disponibile gratuitamente per uso clinico (in lingua inglese)¹⁷ ed è più efficace se utilizzata come intervista semi-strutturata con i genitori e il paziente. Questo approccio è più affidabile rispetto a questionari completati dai genitori, in quanto consente al professionista della salute di indagare su particolari sintomi quando non è chiaro quanto siano persistenti e pervasivi nella vita di tutti i giorni. Inoltre, quando i genitori stanno attraversando un periodo difficile a causa di comportamenti di opposizione del loro bambino, a volte riportano sintomi dell'ADHD come più gravi rispetto a quanto lo siano in realtà, probabilmente per indicare la loro angoscia e il bisogno di supporto. Per questo motivo, raccomandiamo di utilizzare la sezione sui disturbi oppositivi provocatori della scala SNAP-IV ad ogni appuntamento in clinica, oltre alle domande standard sull'ADHD. Ciò offre ai genitori l'opportunità di discutere prima i comportamenti di opposizione dei propri figli, consentendo loro di fornire un resoconto più chiaro e meno pregiudizievole riguardo ai sintomi dell'ADHD. Sugeriamo inoltre che ad ogni appuntamento vengano raccolte anche le valutazioni degli insegnanti, utilizzando il questionario SKAMP (Murray et al.)^{18,19}. Chiedere ai genitori di consegnare e ritirare lo SKAMP a scuola massimizza i tassi di risposta.

Sebbene non sia necessario che i pazienti che iniziano a prendere farmaci per l'ADHD vengano sottoposti ad elettrocardiogramma (ad eccezione degli antidepressivi triciclici), i pazienti o i genitori dovrebbero essere interrogati sui potenziali fattori di rischio cardiaco (malattie cardiache pregresse, storia familiare di aritmie, morte improvvisa inaspettata di un parente di primo grado prima dei 40 anni, frequente sincope ed eccessiva dispnea durante l'esercizio fisico) e sottoporsi a un esame cardiaco (auscultazione, pressione sanguigna e frequenza cardiaca). Per gli effetti collaterali, è utile utilizzare una serie standardizzata di domande che documentino la presenza o l'assenza di effetti collaterali comuni e annotare se un effetto è presente e se è più o meno dannoso. Un elenco di effetti collaterali generali associati all'uso di farmaci per l'ADHD è elencato nel Box 5.1. Il polso, la pressione sanguigna, l'altezza e il peso dovrebbero essere misurati e analizzati in base ai dati normativi corrispondenti all'età e al sesso. Il *Dundee ADHD Care Pathway* contiene un campione pro-forma per la raccolta e la registrazione di questo tipo di informazioni (Coghill et al.)²⁰.

È essenziale che queste misure siano raccolte prima di cominciare la prima dose del trattamento, per valutare con precisione eventuali cambiamenti ed effetti collaterali. Ciò è particolarmente importante per i potenziali effetti collaterali, poiché molti bambini con ADHD possono sviluppare problemi del sonno, disregolazione dell'umore e irritabilità.

Box 5.1. Riepilogo degli effetti collaterali più comuni dei farmaci per l'ADHD**Farmaci stimolanti - metilfenidato, anfetamine, lisdexamfetamina**

Gli effetti avversi relativamente comuni includono: insonnia; diminuzione dell'appetito; perdita di peso; nervosismo; agitazione; ansia; basso tono dell'umore; incubi; mal di stomaco; nausea; vomito; vertigini; palpitazioni; mal di testa; problemi di vista; tachicardia; ipertensione; sudorazione; eruzione cutanea; intorpidimento, formicolio o sensazione di freddo alle mani o ai piedi. Nonostante possano risolversi dopo 2-3 settimane dall'inizio del trattamento, è cruciale monitorarli e prendere in considerazione farmaci alternativi se questi effetti peggiorano. Gli effetti collaterali meno comuni includono: esacerbazione di tic motori e vocali, aggressività/ostilità (soprattutto quando l'effetto del farmaco svanisce) e psicosi.

Non-stimolanti - atomoxetina

Gli effetti avversi relativamente comuni includono: nausea (che di solito si risolve dopo alcune settimane); bocca asciutta; perdita di appetito; insonnia; fatica; stipsi; vertigini; disfunzione erettile; sonnolenza; dolore addominale; esitazione urinaria; tachicardia; ipertensione; irritabilità; sogni anormali; dispepsia; disturbo dell'eiaculazione; aumento della sudorazione; vomito; vampate di calore; sensazione di formicolio, solletico; disturbo mestruale; perdita di peso; depressione; mal di testa sinusale; dermatite; sbalzi d'umore. Effetti avversi non comuni ma importanti includono ideazione suicidaria e insufficienza epatica.

Non-stimolanti - guanfacina

Gli effetti avversi relativamente comuni includono: sonnolenza; vertigini; bocca asciutta; stipsi; nausea; mal di testa; mal di stomaco; aumento di peso; irritabilità. Se si verificano sedazione e sonnolenza, si raccomanda di somministrare i farmaci durante la notte. È importante che i pazienti vengano avvisati di contattare un operatore sanitario se manifestano effetti avversi più gravi, tra cui: forti capogiri; battito cardiaco lento; svenimenti o sintomi psichiatrici o cambiamenti di umore (come depressione, allucinazioni o pensieri suicidari).

TITOLAZIONE DEL METILFENIDATO

Mentre quasi tutte le linee guida cliniche sottolineano l'importanza della titolazione quando si iniziano i trattamenti farmacologici per l'ADHD, poche danno consigli sugli aspetti pratici della titolazione in un ambiente clinico di routine. Sebbene esistano diversi approcci alla titolazione del metilfenidato, riteniamo che un metodo di titolazione con ottimizzazione della dose sia il più efficace. Il bambino inizia con una bassa dose di metilfenidato (ad esempio 5 mg di rilascio immediato due o tre volte al giorno, o l'equivalente di una preparazione a rilascio prolungato). Le misurazioni di base vengono registrate come descritto sopra e il bambino viene rivisto dopo 1-2 settimane (di persona o per telefono), e le misurazioni vengono ripetute. Se il bambino è migliorato e non c'è spazio per ulteriori miglioramenti, un'opzione è continuare il trattamento alla stessa dose. Tuttavia, non è raro che i genitori riferiscano che i sintomi siano migliorati completamente dopo la dose iniziale, solo per rendersi conto in seguito che in realtà c'era ancora molto margine di miglioramento. Per questo motivo, è comune la tendenza ad aumentare la dose fino a quando non vi è chiaramente alcun

miglioramento tra le dosi e quindi tornare alla dose più bassa con il massimo beneficio e il minor numero di effetti collaterali.⁹

Quando c'è ancora margine di miglioramento, la dose viene aumentata al livello successivo (ad es. da 5 a 10 mg a rilascio immediato) e il paziente viene rivalutato nuovamente dopo 1 o 2 settimane. Di solito è meglio iniziare una nuova dose durante un fine settimana, in modo che i genitori siano i primi a valutare sia gli effetti positivi sia la comparsa o il peggioramento di effetti collaterali.

La titolazione viene continuata fino a quando non ci sono ulteriori margini di miglioramento, compaiono nuovi effetti avversi significativi o viene raggiunta la dose massima di routine (di solito 20 mg tre volte al giorno per il rilascio immediato di metilfenidato). Per i bambini più giovani o piccoli (< 25 kg), si interrompe la titolazione a 15 mg poiché i problemi di tollerabilità sono più comuni al di sopra di questa dose in questo gruppo di bambini. Tuttavia, se a questo punto non ci sono effetti avversi, è raccomandato aumentare con cautela la dose se clinicamente indicato.

Mentre le linee guida (ad esempio, l'European ADHD Guideline Group) raccomandano una dose massima giornaliera di circa 100 mg di metilfenidato,⁴ la raccomandazione più comune nella pratica clinica è che le dosi superiori a 60 mg siano normalmente prese in considerazione solo quando c'è già una risposta chiara, ma non ancora ottimale, alla dose di 60 mg.

Come si fa a sapere quando il trattamento è ottimizzato? Anche se è importante esaminare ogni singolo caso, siamo in grado di fornire alcune indicazioni generali sull'interpretazione dei punteggi nelle scale di valutazione SNAP-IV (e SKAMP) (Tabella 5.1). Il modo più semplice per interpretare questi punteggi è calcolare il punteggio medio per elemento. Quindi, si mira ad ottenere un punteggio minore di 1 per il punteggio totale e i punteggi relativi di iperattività/impulsività e disattenzione.

Entro la fine del periodo di titolazione, il medico deciderà se il paziente:

1. ha risposto meglio a una particolare dose;
2. ha risposto ma non può tollerare la dose ottimale a causa di effetti avversi e:
 - a. mostra una risposta accettabile, con effetti avversi assenti o tollerabili a una dose inferiore, oppure
 - b. non mostra una risposta accettabile a una dose inferiore;
3. non ha risposto a nessuna dose.

Sebbene questo approccio alla titolazione sia accettabile per la maggior parte delle famiglie, esiste una strategia meno intensiva che può essere più pratica in alcune situazioni. In questo caso, i genitori somministrano una dose iniziale di 5 mg di metilfenidato a rilascio immediato in un fine settimana/mattina di vacanza e introducono un compito cognitivamente impegnativo circa un'ora dopo, osservando l'effetto generale. Se non ci sono effetti avversi, questo può essere seguito da una dose di 10 mg in un'altra mattina del fine settimana/vacanza (e 15 mg in un'altra negli

adolescenti). I genitori, quindi, traggono conclusioni sulla tollerabilità e sul probabile effetto. Se questo è favorevole, la prova può essere estesa alle mattine durante la settimana scolastica, con l'insegnante che misura l'effetto in base ad una scala di valutazione standardizzata (ad es. SKAMP). Laddove l'efficacia è stabilita, è ancora necessario cercare di ottimizzare la dose e ancora una volta si dovrebbe mirare alla massima risposta, con effetti avversi minimi alla dose minima. È importante ricordare che alcuni effetti avversi comuni come la perdita di appetito o i problemi di sonno possono essere gestiti regolando le routine o la tempistica delle dosi.

Tabella 5.1. Interpretazione clinica dei punteggi della scala di valutazione SNAP-IV

Punteggio della scala di valutazione SNAP-IV				Monitoraggio post-trattamento
Punteggio totale (range 0-54)	Punteggio medio di ogni item ^a	Punteggio della sottoscala ^b (range 0-27)	Punteggio medio di ogni item della sottoscala ^a	Interpretazione clinica
0-18	≤1	0-9	≤1	Risposta molto buona/ottimale: sintomi entro il range normale
19-26	<1.5	10-13	<1.5	Risposta buona: sintomi entro il range normale ma possono essere migliorati
27-36	1,5-2	14-18	1,5-2	Risposta ancora clinicamente significativa: sintomi appena al di fuori del range normale e risposta probabilmente inadeguata. Necessità di valutare altri fattori.
37-54	>2	19-27	>2	Risposta inadeguata: si osservano ancora molti sintomi. Necessità di valutare altri fattori a

^a Calcolato dividendo il punteggio totale o relativo a ciascuna sottoscala, per il numero di item (18 per il totale; 9 per ogni sottoscala); ^b Sottoscale Disattenzione o Iperattività/Impulsività.
Scala di valutazione SNAP-IV, Swanson, Nolan e Pelham-IV

TITOLAZIONE DELLA DEXAMFETAMINA

La titolazione della dexamfetamina può seguire le stesse modalità descritte per il metilfenidato ma con dosi ridotte (5 mg di metilfenidato \approx 2,5 mg di dexamfetamina). Poiché l'emivita della dexamfetamina è un po' più lunga di quella del metilfenidato, alcuni bambini richiedono solo due dosi giornaliere, mentre altri traggono ancora beneficio dall'aggiunta di una terza dose.

TITOLAZIONE DELLA LISDEXAMFETAMINA

Un approccio simile a quello descritto per il metilfenidato può essere utilizzato con la lisdexamfetamina con una dose iniziale di 30 mg, aumentata a 50 mg e poi a 70 mg una volta al giorno secondo necessità. A differenza del metilfenidato, dove è possibile calcolare la dose appropriata per passare da preparazioni a rilascio immediato a preparazioni a rilascio prolungato, questo approccio non è possibile per lisdexamfetamine e dexamfetamine. A causa di importanti differenze nella farmacocinetica e nella farmacodinamica, non è possibile calcolare dosi equivalenti per questi due farmaci. Sebbene una risposta positiva alla dexamfetamina possa suggerire che un paziente risponderà positivamente anche alla lisdexamfetamina, è comunque necessario titolare in modo indipendente quando si passa da un farmaco all'altro. La risposta al trattamento e gli effetti avversi devono essere valutati nello stesso modo descritto sopra per il metilfenidato.

TITOLAZIONE DELL'ATOMOXETINA

L'atomoxetina è prescritta per bambini e adolescenti in una dose per peso (mg/kg) ed è quindi generalmente più semplice da titolare rispetto agli stimolanti. Il protocollo standard per la titolazione di atomoxetina prevede di iniziare con una dose di 0,5 mg/kg, una volta al giorno per una settimana. Lo scopo di questa prima settimana è ridurre le difficoltà con gli effetti avversi iniziali (in particolare la nausea, che è molto comune ma solitamente transitoria). La dose viene quindi aumentata fino a 1,2 mg/kg e continuata a questa dose. Per gli adolescenti più grandi e gli adulti, la dose massima è limitata a 100 mg/giorno. Molti pazienti mostrano una risposta al farmaco e riportano effetti positivi dopo tre o quattro settimane, un numero ridotto ma significativo di pazienti risponde tardivamente. Raccomandiamo pertanto che i pazienti ne siano consapevoli quando iniziano il trattamento con atomoxetina, e che il trattamento venga continuato per 12 settimane prima che venga presa una decisione sulla risposta/non risposta. Quando c'è una risposta parziale a 1,2 mg/kg, è accettabile aumentare la dose fino a 1,8 mg/kg (fino a un massimo di 100 mg/die). Se non vi è stata risposta dopo 12 settimane, di solito si passa ad un trattamento alternativo. La risposta al trattamento e gli effetti avversi verranno nuovamente valutati utilizzando gli stessi protocolli descritti per il metilfenidato.

TITOLAZIONE DELLA GUANFACINA A RILASCIO PROLUNGATO E DELLA CLONIDINA

La guanfacina a rilascio prolungato è progettata per essere assunta una volta al giorno, al mattino o alla sera. La raccomandazione è di iniziare con una dose di 1 mg/die. Gli aggiustamenti devono essere effettuati con incrementi non superiori a 1 mg/settimana a seconda della risposta. Per i bambini, la nostra raccomandazione è iniziare il trattamento alla dose raccomandata di 1 mg per una settimana e poi aumentare a 2 mg per un'altra settimana. Sebbene ci sia un numero molto limitato di pazienti che rispondono a queste dosi molto basse, lo scopo principale di questa fase è valutare i potenziali effetti avversi (soprattutto sonnolenza, bradicardia e ipotensione). Aumentiamo quindi la dose a 3 mg e rivalutiamo la risposta clinica dopo altre sei settimane. Se non c'è risposta a questa dose, è improbabile che la risposta si verifichi a una dose più alta. Dove c'è stata una risposta parziale a 3 mg, aumenteremo le dosi a 4 mg (e oltre per gli adolescenti). Gli studi clinici hanno identificato una risposta correlata alla dose e all'esposizione sia per il miglioramento clinico che per diversi eventi avversi (ipotensione, bradicardia, sedazione). Per fornire un equilibrio tra benefici e rischi, si raccomanda che l'intervallo di dose target sia compreso tra 0,05 e 0,12 mg/kg/die con una dose giornaliera totale compresa tra 1 e 7 mg (Tabella 5.2). Dopo l'interruzione della guanfacina è possibile che i pazienti manifestino un aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. È quindi importante istruire i pazienti e i loro caregiver a non interrompere il trattamento senza consultare il proprio medico. Il polso e la pressione sanguigna devono essere monitorati quando si riduce la dose o si interrompe questo farmaco. È buona prassi ridurre gradualmente la dose con decrementi non superiori a 1 mg ogni 3-7 giorni per evitare possibile ipertensione di rimbalzo. Per coloro che vivono in paesi caldi, è anche molto importante prestare molta attenzione allo stato di idratazione poiché la disidratazione può portare a gradi più estremi di ipotensione e bradicardia.

Tabella 5.2. intervallo di dose target raccomandato per la terapia con guanfacina a rilascio prolungato

Peso	Intervallo di dose target (0,05 - 0,12 mg/kg/die)
25 - 33,9 kg	2-3 mg/die
34 - 41,4 kg	2-4 mg/die
41,5 - 49,4 kg	3-5 mg/die
49,5 - 58,4 kg	3-6 mg/die
58,5 - 91 kg	4-7 mg/die
>91 kg	5-7 mg/die

Dosi superiori a 4 mg/die non sono state valutate nei bambini (età 6 -12 anni).

Dosi superiori a 7 mg/giorno non sono state valutate negli adolescenti (età 13-17 anni)

La clonidina è stata studiata in maniera meno approfondita come trattamento per l'ADHD ed è autorizzata solo per l'uso negli Stati Uniti, l'unico paese ad avere una formulazione a rilascio prolungato di clonidina. In altri paesi, i medici possono utilizzare la clonidina a rilascio immediato, di solito come farmaco aggiuntivo, ma dove non sono disponibili altri farmaci per l'ADHD può essere utilizzata come monoterapia. È difficile dare consigli fermi sulla titolazione e sul dosaggio di questo farmaco a causa del numero ridotto di studi condotti finora. Le dosi iniziali sono generalmente di circa 0,1 mg/giorno, aumentando fino a circa 0,3 mg/giorno. Un problema con la clonidina a rilascio immediato è la breve durata d'azione che richiederebbe almeno quattro somministrazioni al giorno per ottenere una copertura nell'arco della giornata. Quando si usa la clonidina devono essere seguite precauzioni simili a quelle descritte per la guanfacina. Si noti che la clonidina e la guanfacina non dovrebbero mai essere usate in combinazione.

MONITORARE IL TRATTAMENTO E GLI EFFETTI COLLATERALI

Dopo aver stabilito e stabilizzato un trattamento farmacologico efficace e ottimizzato, è importante mettere in atto un sistema per monitorare il trattamento in corso. Mentre una percentuale di pazienti continuerà a stare bene con un'attenzione minima, molti richiederanno un monitoraggio più attento, sia per garantire che la risposta clinica continui a essere ottimale sia per ridurre al minimo l'impatto degli effetti avversi. Anche se è essenziale monitorare e gestire le comorbidità, questo va oltre lo scopo del presente capitolo; limiteremo la nostra discussione all'impatto delle comorbidità sui trattamenti farmacologici (vedere la sezione "Circostanze speciali").

Diversi studi tra cui l'influente studio *Multimodal Treatment of ADHD (MTA)* hanno riportato che i risultati a lungo termine per l'ADHD trattato in una comunità sono molto meno positivi di quelli riportati negli studi clinici a breve termine.^{21,22} Ciò è probabilmente dovuto alla ridotta attenzione all'adeguamento del trattamento in base a risultati clinici accuratamente misurati nella pratica di routine.²³ Come per le malattie fisiche croniche quali il diabete, l'asma e l'ipertensione, un attento monitoraggio dei sintomi psichiatrici può migliorare significativamente i risultati.²⁴ Ci sono prove preliminari che potrebbe essere lo stesso per l'ADHD.⁹ Raccomandiamo allora che sia la risposta al trattamento che gli effetti collaterali vengano monitorati per tutta la durata del trattamento e che alla loro valutazione sia dedicato tempo e considerazione adeguati. Raccomandiamo inoltre di ricevere feedback da insegnanti e giovani pazienti, oltre che dai genitori.

Non è necessario, dal punto di vista clinico, che sia il personale medico a condurre tutte le visite di follow-up. In effetti, è possibile per il personale medico e infermieristico più giovane fornisca cure di alta qualità seguendo un protocollo adeguato attraverso un percorso clinico ben organizzato.⁹ È possibile utilizzare lo

stesso protocollo, programma di valutazione e strumenti di misurazione utilizzati all'inizio e durante la titolazione del farmaco per le visite successive.

È buona pratica assicurarsi regolarmente che il paziente continui a richiedere i farmaci. Come notato sopra, quando si interrompe l'uso di guanfacina e clonidina, è buona pratica ridurre gradualmente la dose per un periodo di diversi giorni per evitare i sintomi da ipertensione di rimbalzo. Per gli stimolanti e l'atomoxetina, è accettabile interromperli bruscamente senza ridurre gradualmente la dose. In genere, si raccomanda che un individuo abbia una sospensione pianificata dai farmaci almeno una volta all'anno durante l'assunzione di stimolanti per valutare se i sintomi e la menomazione si ripresentano. Questo di solito viene svolto durante le vacanze scolastiche, in quanto non interferisce con il lavoro scolastico. Con l'atomoxetina è più difficile dimostrare una continua necessità di farmaci, in considerazione del suo diverso meccanismo d'azione e in particolare perché ha un effetto farmacodinamico più a lungo termine. Se una breve sospensione dell'atomoxetina provoca una ricomparsa dei sintomi, allora si può concludere che il trattamento dovrebbe essere ripreso. Se, tuttavia, i sintomi non si ripresentano immediatamente dopo una sospensione di breve durata, è comunque possibile che ritornino dopo una pausa più lunga. Il problema è che se i sintomi ritornano dopo una sospensione da moderata a lunga, anche quando l'atomoxetina viene riavviata, potrebbero essere necessarie diverse settimane prima che i sintomi si risolvano di nuovo. Questo potrebbe essere un problema per le famiglie, considerando che potrebbe volerci del tempo per ottenere un altro appuntamento in clinica. Non esiste una soluzione semplice se non quella di garantire che il ritiro sia monitorato e che il paziente abbia un accesso rapido e facile alla clinica come richiesto. L'evidenza degli studi sull'interruzione dei farmaci per l'ADHD suggerisce che per la guanfacina vi è spesso anche un periodo alquanto prolungato prima del ritorno completo dei sintomi, sebbene il lasso di tempo sia un po' più breve rispetto a quello osservato per l'atomoxetina.

EFFETTI AVVERSI DEI FARMACI

Sebbene ci siano diversi effetti avversi associati ai farmaci per l'ADHD, alcuni di essi (come difficoltà di sonno e irritabilità) possono già essere presenti prima di iniziare il trattamento. Gli stimolanti sono ben tollerati a breve termine se usati in modo ottimale. Poiché gli studi a lungo termine randomizzati e controllati con placebo non sono fattibili e gli studi naturalistici a lungo termine sono limitati dall'assenza di controlli, ci sono ancora lacune significative nella letteratura, sebbene questo scenario stia migliorando.²⁵ L'effetto sulla crescita è spesso una preoccupazione per i genitori, ma i dati più recenti suggeriscono che i farmaci stimolanti a lungo termine sono associati ad una modesta riduzione dell'altezza degli adulti di circa 2,5 cm.²¹ Un riepilogo degli effetti avversi dei farmaci stimolanti e non stimolanti è mostrato nel Box 5.1. I farmaci non stimolanti hanno un effetto minore sull'appetito ma possono provocare sonnolenza piuttosto che insonnia, che è più comune con gli stimolanti. In

effetti, la sonnolenza è l'effetto avverso più frequentemente riportato per guanfacina e clonidina. La sicurezza degli stimolanti e dell'atomoxetina è stata esaminata in modo completo.^{26,27} L'atomoxetina può incrementare la comparsa di ideazione suicidaria. Sebbene l'associazione tra pensieri suicidali e atomoxetina non sia chiara e sia relativamente rara, è importante monitorare il tono dell'umore e i pensieri negativi durante il trattamento con questo farmaco. È nostra prassi chiedere ad ogni visita informazioni sui pensieri suicidali, che sono comuni nell'ADHD, indipendentemente dal trattamento prescritto. L'atomoxetina può anche raramente causare danni epatici reversibili (1 caso su un milione), che si presentano più tipicamente come ittero. Se ciò si verifica, il trattamento deve essere interrotto e il paziente rivisto urgentemente.

È anche importante continuare a monitorare e tracciare la crescita, il peso, la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna durante il trattamento, e fare adattamenti e rinvii appropriati qualora questi dovessero discostarsi in modo significativo dalle norme previste per età e sesso. La questione del cambio di farmaci come conseguenza di effetti collaterali è discussa nella prossima sezione "Modificare e cambiare il trattamento". Per ulteriori suggerimenti sulla gestione degli effetti avversi suggeriamo di consultare Graham et al.⁶ e Cortese et al.⁸ Il rischio di gravi effetti avversi cardiovascolari secondari ai farmaci per l'ADHD è basso²⁸ soprattutto dove è stato condotto uno screening cardiaco efficiente prima di iniziare il trattamento. Si consiglia tuttavia di interrogare i pazienti sui sintomi cardiaci (dispnea eccessiva o dolore toracico durante lo sforzo e frequente sincope) ad ogni visita di follow-up.⁷ Esistono ancora valide preoccupazioni per gli psicostimolanti e l'atomoxetina riguardo all'aumento del polso e della pressione arteriosa. Per la maggior parte, questi aumenti sono moderati, tuttavia una minoranza sviluppa ipertensione iatrogena. Mentre questo può essere gestito riducendo o interrompendo il farmaco per l'ADHD, questo spesso si tradurrà in un problema di ritorno dei sintomi. Dopo una valutazione clinica completa e un'indagine sull'ipertensione, un'altra opzione è aggiungere o passare alla guanfacina o alla clonidina (che abbassano la pressione sanguigna) o trattare l'ipertensione in parallelo.⁷ Naturalmente, questo non può accadere se il problema non viene identificato. È quindi essenziale che il polso e la pressione sanguigna vengano rilevati ad ogni visita di follow-up e che i risultati vengano confrontati con grafici standardizzati per età, sesso e altezza.⁹

MODIFICARE E CAMBIARE IL TRATTAMENTO

In caso di mancata risposta ad un particolare trattamento o quando un paziente non è in grado di tollerare un particolare trattamento a causa di effetti avversi, è necessario prendere in considerazione l'adeguamento o il cambio di trattamento. In generale, sebbene i problemi possano essere stati riconosciuti nell'ambito delle cure primarie, tali modifiche al piano di trattamento dovrebbero essere solitamente effettuate da specialisti all'interno dei servizi di salute mentale e infantile o pediatria. Ciò è particolarmente vero quando si prevede una mancata risposta a causa di diverse

considerazioni generali che devono essere affrontate prima di poter prendere una decisione sulla risposta clinica più appropriata. Queste includono la revisione del dosaggio (assicurarsi sempre che sia stata applicata una dose adeguata prima di cambiare trattamento), affrontare i problemi di aderenza al trattamento (il colloquio motivazionale può aiutare la compliance e, se su una preparazione a rilascio immediato, si può provare una a rilascio prolungato) e la diagnosi. È anche importante garantire che l'apparente mancata risposta al farmaco non sia effettivamente dovuta a un disturbo o problema coesistente che non è attualmente in trattamento. Queste e altre domande che dovrebbero essere prese in considerazione prima di cambiare trattamento sono descritte nel Box 5.2.

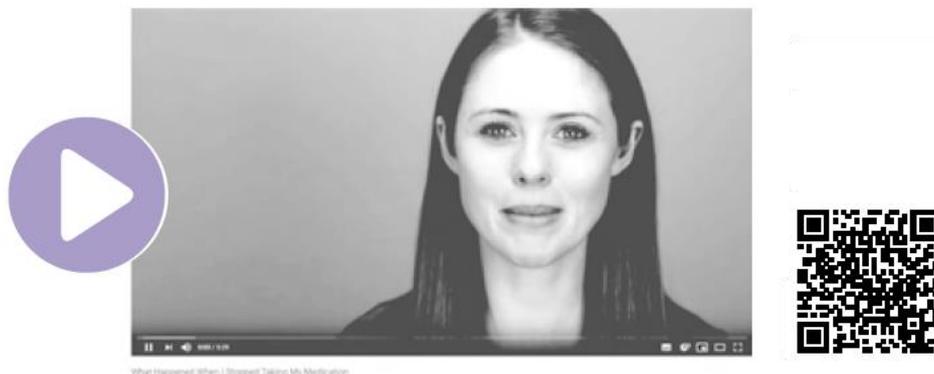
Box 5.2. Domande da porre prima di passare ad un altro farmaco.

- Ho titolato correttamente?
- Il paziente è alla dose massima?
- Questo farmaco/preparato funziona bene in qualsiasi momento della giornata?
- Ho ricevuto informazioni sufficienti dalla scuola?
- I genitori e la scuola sono d'accordo sugli effetti del farmaco?
- Sto prendendo di mira i sintomi giusti?
- C'è una spiegazione comportamentale per il fatto che l'effetto del farmaco "svanisce"?
- Cos'altro sta succedendo nella vita/vita familiare del paziente?
- Il farmaco funziona ma gli effetti sono limitati dagli effetti collaterali?
- Ho ignorato qualche comorbidità?
- La diagnosi è corretta?

Per gli stimolanti la regola generale è che il 70% dei pazienti ha una forte ottimale clinica al metilfenidato e il 70% ad un'anfetamina, con una risposta buona tra il 90 e il 95% all'uno o all'altro (ovviamente non tutti quelli con una buona risposta clinica possono tollerare quel farmaco). Anche se a volte capita che un paziente che ha effetti collaterali con uno stimolante abbia problemi simili con l'altro, non è sempre così. Quando un paziente non ha risposto o ha avuto effetti avversi intollerabili al suo primo stimolante, di solito si considera il passaggio all'altra classe (da metilfenidato a un'anfetamina o da un'anfetamina a metilfenidato). Naturalmente, alcuni pazienti, in particolare quelli con effetti avversi, si sentiranno a disagio riguardo a tale passaggio e i loro desideri dovrebbero essere sempre presi in considerazione.

Per coloro che non hanno risposto a entrambe le classi di stimolanti, il passaggio a uno dei non stimolanti (atomoxetina o guanfacina a rilascio prolungato [o clonidina a rilascio prolungato negli Stati Uniti]) sarà spesso la scelta più appropriata. Poiché non ci sono dati per aiutare a prevedere chi risponderà a uno qualsiasi dei farmaci per

l'ADHD, ogni nuovo farmaco deve essere provato e testato; un farmaco alla volta. Per coloro che hanno una risposta parziale ad uno stimolante, può essere opportuno prendere in considerazione l'aggiunta di un agonista alfa2 (guanfacina o clonidina), che hanno effetti collaterali e un profilo di sicurezza molto diversi rispetto agli stimolanti e all'atomoxetina, rendendo il trattamento combinato molto più efficace rispetto all'aggiunta di atomoxetina ad uno stimolante.



Cosa succede quando si interrompe il trattamento farmacologico per l'ADHD? (in lingua inglese)

<https://www.youtube.com/watch?v=rD9qK8-sMGQ>

CIRCOSTANZE SPECIALI

Quando l'ADHD si verifica in associazione con altri disturbi, può essere necessario un aggiustamento del piano di trattamento. Anche se spesso ci sono poche prove formali su cui basare queste decisioni, si possono fare le seguenti raccomandazioni.

ADHD + DEPRESSIONE

Il medico dovrebbe determinare quale disturbo deve essere affrontato per primo. Se è la depressione a causare i disturbi e le preoccupazioni più gravi, è necessario seguire le normali linee guida terapeutiche per la depressione, dopodiché i sintomi dell'ADHD possono essere affrontati seguendo i principi sopra delineati. Laddove l'ADHD sia trattato per primo, i farmaci stimolanti, se necessario, devono essere titolati attentamente in quanto ciò potrebbe abbassare ulteriormente l'umore. In caso contrario, il trattamento dovrebbe seguire il consueto percorso con trattamenti secondari offerti per la depressione se questo non si risolve con il trattamento dell'ADHD. Va ricordato il potenziale di interazioni farmaco × farmaco. Ciò è particolarmente rilevante per l'atomoxetina e la fluoxetina, entrambe metabolizzate dal CYP2D6 e per cui la co-prescrizione può portare ad un aumento dei livelli di entrambi i farmaci.

ADHD + ANSIA

Mentre ci sono alcune prove che suggeriscono che i pazienti con ADHD con disturbi d'ansia in comorbilità non sempre rispondono bene al metilfenidato (rispetto a quelli senza sintomi di ansia), questo non equivale a dire che gli stimolanti sono inefficaci in presenza di ansia, e l'ansia non è certo una controindicazione. Lo studio MTA non ha riportato effetti avversi dell'ansia sulla risposta ai farmaci per l'ADHD o altri disturbi, ma ha suggerito che gli esiti valutati dai genitori per quelli con ansia in comorbilità erano migliori quando il trattamento psicosociale veniva condotto in aggiunta ai farmaci.²⁹ Ci sono alcune prove che suggeriscono che l'atomoxetina può ridurre sintomi di ansia in presenza di ADHD e può quindi essere considerato in tali casi. Tuttavia, è sempre opportuna un'ulteriore valutazione di ulteriori stress psicologici sul bambino e, se questi non possono essere alleviati, allora il trattamento psicologico può avere più da offrire rispetto a ripetuti tentativi di farmaci.

ADHD + TIC

I tic possono a volte essere aggravati dai farmaci stimolanti. Questo non è inevitabile e gli stimolanti a volte sono utili anche per l'iperattività vista nella sindrome di Tourette. La guanfacina e la clonidina sono alternative, poiché entrambe hanno dimostrato di ridurre i tic oltre alla loro efficacia nell'ADHD.³⁰ Anche l'atomoxetina è un'opzione che sembra avere meno probabilità di esacerbare i tic rispetto agli stimolanti. Laddove guanfacina, clonidina e atomoxetina sono inefficaci nel ridurre i tic e continuano a causare un significativo danno psicosociale o laddove il metilfenidato, pur essendo efficace per i sintomi principali dell'ADHD, stia esacerbando i tic (e laddove una riduzione del dosaggio non porti ad un miglioramento), è indicato l'uso di un farmaco che riduca i tic sia in monoterapia che in parallelo con i farmaci per l'ADHD (ad esempio, aripiprazolo, risperidone, pimozide, tiapride, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina). Bisogna, tuttavia, restare in guardia contro la combinazione di stimolanti con gli alfa-2-agonisti guanfacina e clonidina per possibili problemi del ritmo cardiaco. In generale, il rischio sembrerebbe basso, tuttavia particolare attenzione va posta nei casi di vulnerabilità preesistente; vale a dire dove c'è una storia personale o familiare di aritmie, malformazioni cardiache o morte improvvisa inaspettata.³¹ Inoltre, il rischio di ipertensione da rimbalzo aumenta dopo l'interruzione improvvisa del trattamento con alfa-2-agonisti in parallelo al trattamento con stimolanti; si raccomanda di porre attenzione e ridurre gradualmente l'alfa-2-agonista qualora fosse necessario interromperlo. La terapia comportamentale può anche essere utile per tic e sintomi ossessivi.

ADHD + DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO

È sempre opportuno che questi casi, solitamente complessi, vengano esaminati da un team multidisciplinare di servizi specialistici. Ci sono poche prove sperimentali, ma suggeriamo che laddove l'ADHD è in comorbidità con l'autismo, dovrebbe essere presa in considerazione una sperimentazione di farmaci per i sintomi dell'ADHD. I farmaci dovrebbero essere iniziati alla dose pratica più bassa e titolati lentamente e con attenzione poiché questi bambini hanno maggiori probabilità di soffrire di effetti avversi, anche a basse dosi. Gli stimolanti sono spesso i più utili, specialmente il metilfenidato. Atomoxetina, clonidina, guanfacina e persino risperidone e aripiprazolo possono essere considerati in alternativa. Anche la terapia comportamentale, mirata ai sintomi dell'ADHD, è ampiamente applicabile.

ADHD + ABUSO DI SOSTANZE

C'è poco, in termini di studi clinici, che possa suggerire il migliore trattamento di pazienti con ADHD e abuso di sostanze. I piani di trattamento dovrebbero affrontare entrambi i disturbi e dovrebbero includere interventi psicosociali volti a ridurre l'abuso di sostanze e prevenire le ricadute. Ci sono indicazioni che un trattamento efficace dei sintomi principali dell'ADHD possa migliorare il trattamento dell'abuso di sostanze. Le terapie farmacologiche per l'ADHD dovrebbero essere avviate con cautela e sotto stretta supervisione. È improbabile che l'atomoxetina venga abusata e gli stimolanti a rilascio prolungato o la lisdexamfetamina sono meno suscettibili ad essere abusati rispetto alle loro controparti a rilascio immediato. In alcune regioni (ad esempio, in Australia occidentale), i pazienti che assumono farmaci non prescritti non possono assumere farmaci stimolanti e devono avere prove di ciò attraverso regolari test antidroga.

FARMACI OFF-LABEL USATI PER IL TRATTAMENTO DELL'ADHD

BUPROPIONE

Il bupropione, un antidepressivo, ha dimostrato di essere migliore del placebo nel trattamento dei sintomi dell'ADHD nei bambini. La sua efficacia è comunque inferiore a quella degli stimolanti. Il bupropione può causare nausea, insonnia e palpitazioni; può anche scatenare tic e causare reazioni dermatologiche, come eruzioni cutanee e orticaria, che possono essere gravi e richiedere l'interruzione. Il bupropione aumenta anche il rischio di convulsioni, ma questo effetto è ridotto al minimo se la dose viene mantenuta entro 300 mg/die.

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

Imipramina, desipramina, nortriptilina, amitriptilina e clomipramina hanno tutti dimostrato di essere superiori al placebo per il trattamento dei sintomi dell'ADHD, ma sono meno efficaci degli stimolanti. Sono usati raramente a causa di preoccupazioni realistiche sulla potenziale cardiotoxicità. Morti improvvise e inspiegabili sono state riportate in bambini trattati con dosi terapeutiche di triciclici, il più delle volte desipramina, e sono anche molto pericolosi in caso di sovradosaggio. Nonostante queste preoccupazioni, i triciclici potrebbero essere considerati per il trattamento dell'ADHD nei paesi in cui non sono disponibili altri farmaci. Sebbene la prova più chiara dell'efficacia si riferisca alla desipramina, il rischio di morte improvvisa ne limita l'uso e può essere prudente, se si deve utilizzare un triciclico, considerare l'imipramina o la nortriptilina prima della desipramina. È normale iniziare con una dose compresa tra 10 e 25 mg una volta al giorno, che può essere gradualmente aumentata dopo diversi giorni e ulteriormente aggiustata in base agli effetti clinici e ai sintomi indesiderati. Il paziente deve ricevere un esame fisico completo con registrazione dell'elettrocardiogramma prima di iniziare il trattamento. Il trattamento deve essere considerato solo se i seguenti limiti non vengono superati sull'elettrocardiogramma: 200 millisecondi per l'intervallo PR, 120 millisecondi per il complesso QRS e 450 millisecondi per l'intervallo QTc; la frequenza cardiaca deve essere regolare e non superiore a 100 bpm. Se c'è una storia personale di aritmie, vertigini, svenimenti, palpitazioni o anomalie cardiache, è appropriata una valutazione più approfondita da parte di un cardiologo. La storia familiare di morte improvvisa inaspettata o di aritmie pericolose per la vita dovrebbe essere una ragione per evitare l'uso di farmaci triciclici. Gli effetti clinici possono diventare evidenti dopo alcuni giorni, ma la risposta completa può richiedere settimane e la dose di solito necessita di aggiustamenti multipli. La dose terapeutica abituale è compresa tra 0,7 e 3,5 mg/kg/die. L'ECG, il polso e la pressione arteriosa devono essere monitorati quando viene raggiunto uno stato stazionario (di solito dopo 4-5 giorni di trattamento) e ogni volta che la dose viene aumentata oltre i 3 mg/kg/die. L'interruzione brusca può innescare sintomi di astinenza, come nausea, vomito, mal di testa, letargia, sintomi simil-influenzali. Per prevenire i sintomi di astinenza, il farmaco deve essere ridotto gradualmente, diminuendo la dose di 10-25 mg ogni 2-3 giorni fino alla completa interruzione.

ANTIPSICOTICI ATIPICI

Sebbene ci siano prove limitate a sostegno di un effetto degli antipsicotici atipici sui comportamenti aggressivi, specialmente nel contesto dei disturbi dello spettro autistico, non ci sono prove che suggeriscano che questi siano farmaci efficaci per il trattamento dell'ADHD. Inoltre, ci sono evidenze che i bambini e gli adolescenti trattati con antipsicotici atipici sono ad aumentato rischio di effetti avversi gravi tra cui distonie, discinesie e sindrome metabolica.

Dichiarazione di conflitto di interessi

Il prof. Coghill riferisce di sovvenzioni dal programma FP7 dell'Unione europea e da Shire; onorari da Shire, Eli-Lilly, Novartis e Janssen-Cilag; ha agito come consulente di Shire e Lundbeck; e ha ricevuto royalties dalla Oxford University Press. È stato membro della British Association for Psychopharmacology ADHD, gruppi Depression and Bipolar Disorder Guideline. I professori Silva e Chen non riferiscono alcun conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Hinshaw SP, Scheffler RM, Fulton BD, Aase H, Banaschewski T, Cheng W, et al. International variation in treatment procedures for ADHD: social context and recent trends. *Psychiatr Serv*. 2011;62(5):459-64.
2. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Attention deficit hyperactivity disorder medicines dispensing 17 years and under. In: Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Australian atlas of healthcare variation. Sydney: Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, 2015. Cap. 4.10, p. 249-256.
3. Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(2):175-186.
4. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13 Suppl 1:I7-30.
5. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(8):476-95.
6. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, et al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(1):17-37.
7. Hamilton RM, Rosenthal E, Hulpke-Wette M, Graham JG, Sergeant J, European Network of Hyperkinetic Disorders. Cardiovascular considerations of attention deficit hyperactivity disorder medications: a report of the European Network on Hyperactivity Disorders work group, European Attention Deficit Hyperactivity Disorder Guidelines Group on attention deficit hyperactivity disorder drug safety meeting. *Cardiol Young*. 2012;22(1):63-70.
8. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, et al. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(3):227-46.
9. Coghill D, Seth S. Effective management of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) through structured re-assessment: the Dundee ADHD Clinical Care Pathway. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2015;9:52.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. London: NICE, 2018.
11. Huss M, Chen W, Ludolph AG. Guanfacine extended release: a new pharmacological treatment option in Europe. *Clin Drug Investig*. 2016;36(1):1-25.
12. Arnsten AF, Rubia K. Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(4):356-67.
13. Coghill D, Sinita E. Pharmacology for ADHD, tourette syndrome and autism spectrum disorder. In: Huline-Dickens S, editor. Clinical topics in child and adolescent psychiatry. London: Royal College of Psychiatrists, 2014. p. 74-93.
14. Hodgkins P, Shaw M, Coghill D, Hechtman L. Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012;21(9):477-92.
15. Savill NC, Buitelaar JK, Anand E, Day KA, Treuer T, Upadhyaya HP, et al. The efficacy of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of clinical research. *CNS Drugs*. 2015;29(2):131-51.

16. Swanson JM. SNAP-IV 26-item teacher and parent rating scale. Hamilton: Collaborative Mental Health Care, [s. d.]. http://www.shared-care.ca/files/Scoring_for_SNAP_IV_Guide_26-item.pdf.
17. Bussing R, Fernandez M, Harwood M, Wei Hou, Garvan CW, Eyberg SM, et al. Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: psychometric properties and normative ratings from a school district sample. *Assessment*. 2008;15(3):317-28.
18. Murray DW, Bussing R, Fernandez M, Wei Hou, Garvan CW, Swanson JM, et al. Psychometric properties of teacher SKAMP ratings from a community sample. *Assessment*. 2009;16(2):193-208.
19. Wigal SB, Gupta S, Guinta D, Swanson JM. Reliability and validity of the SKAMP rating scale in a laboratory school setting. *Psychopharmacol Bull*. 1998;34(1):47-53.
20. Coghill D, Lim SC, Gomez Flores L, Seth S, Dunlop G, Geddes A, et al. Dundee ADHD continuing care proforma (revised). Dundee: University of Dundee, 2015. <https://discovery.dundee.ac.uk/en/datasets/dundee-adhd-continuing-care-proforma-revised>.
21. Swanson JM, Arnold LE, Molina BSG, Sibley MH, Hechtman LT, Hinshaw SP, et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017;58(6):663-678.
22. Langley K, Fowler T, Ford T, Thapar AK, van den Bree M, Harold G, et al. Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. 2010;196(3):235-40.
23. Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill DR, Sergeant JA, Sonuga-Barke E, Zuddas A, et al. The MTA at 8. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(11):1120-1; author reply 1123-4.
24. Knaup C, Koesters M, Schoefer D, Becker T, Puschner B. Effect of feedback of treatment outcome in specialist mental healthcare: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;195(1):15-22.
25. Craig SG, Davies G, Schibuk L, Weiss MD. Long-term effects of stimulant treatment for ADHD: what can we tell our patients? *Current Developmental Disorders Reports*. 2015;2(1):1-9.
26. Reed VA, Buitelaar JK, Anand E, Day KA, Treuer T, Upadhyaya HP, et al. The safety of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of research. *CNS Drugs*. 2016;30(7):603-28.
27. Graham J, Coghill D. Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management. *CNS Drugs*. 2008;22(3):213-37.
28. Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T, Carucci S, Coghill D, Danckaerts M, et al. Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS Drugs*. 2017;31(3):199-215.
29. March JS, Swanson JM, Arnold LE, Hoza B, Conners CK, Hinshaw SP, et al. Anxiety as a predictor and outcome variable in the multimodal treatment study of children with ADHD (MTA). *J Abnorm Child Psychol*. 2000;28(6):527-41.
30. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(4):173-96.
31. Vitiello B. Understanding the risk of using medications for attention deficit hyperactivity disorder with respect to physical growth and cardiovascular function. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(2):459- 74, xi.

6

PARLARE DI ADHD CON I PAZIENTI E LE LORO FAMIGLIE

Luis Augusto Rohde

Olayinka Olusola Omigbodun

Manfred Gerlach

Yi Zheng

Il Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD) è allo stesso tempo uno dei disturbi mentali più diffusi e più controversi dell'infanzia. Questo capitolo si propone di discutere alcuni dubbi e miti che le famiglie hanno frequentemente riguardo all'ADHD. Gli autori forniscono modi semplici per pediatri, medici di famiglia e professionisti della salute mentale nei paesi a reddito medio-basso per tradurre le attuali conoscenze scientifiche sul disturbo alle famiglie utilizzando esempi specifici in un linguaggio accessibile.

A seguito di una ricerca della letteratura scientifica e nei siti Internet per i pazienti con ADHD e le loro famiglie, sono stati identificati i dieci dubbi e miti più frequenti sull'ADHD che vengono elencati come segue:

1. L'ADHD non è un vero e proprio disturbo, tutti ne hanno un po'!
2. Non ci sono anomalie o disfunzioni cerebrali nell'ADHD.
3. Come può un bambino che passa ore concentrato su un videogioco avere l'ADHD? L'ADHD non è solo un nuovo nome per la pigrizia o la mancanza di forza di volontà?

4. L'ADHD è un disturbo causato dalle esigenze della società moderna.
5. Come può mio figlio avere l'ADHD se non è iperattivo?
6. L'ADHD è colpa mia per non aver dato abbastanza disciplina a mio figlio?
7. L'ADHD si verifica solo nei bambini.
8. E il futuro? Mio figlio avrà sempre l'ADHD?
9. I bambini con ADHD sono meno intelligenti.
10. I bambini che assumono farmaci per l'ADHD hanno maggiori probabilità di abusare di droghe quando diventano adolescenti.

Pediatrati, medici di famiglia, professionisti della salute mentale in paesi in via di sviluppo sono sovraccarichi di lavoro clinico, rendendo difficile per loro avere abbastanza tempo durante gli appuntamenti con pazienti con ADHD per affrontare pienamente le loro preoccupazioni e i dubbi sul disturbo. Tuttavia, non affrontare questi problemi rappresenta un grande rischio per l'aderenza al trattamento. Una solida letteratura documenta che l'adesione alle raccomandazioni mediche dipende da una chiara comprensione del disturbo, dei rischi del trattamento e dell'assenza di trattamento.¹ Dato che i pazienti con ADHD potrebbero mostrare alcuni sintomi come la dimenticanza e l'impulsività, e tratti personali come la propensione a comportamenti rischiosi, che interferiscono ulteriormente con l'aderenza al trattamento, affrontare i loro dubbi è essenziale. Altrimenti, saranno lasciati da soli ad ottenere informazioni sul disturbo da Internet e/o dai media, che non sono sempre in grado di rappresentare adeguatamente l'ADHD.²

Alla fine di questo capitolo, vengono presentati diversi modi in cui noi e altri descriviamo l'ADHD ai pazienti e alle famiglie. Tuttavia, iniziamo affrontando i dieci miti/dubbi più frequenti!

I 10 MITI/DUBBI PIU' FREQUENTI RIGUARDO ALL'ADHD

L'ADHD NON È UN VERO E PROPRIO DISTURBO, TUTTI NE HANNO UN PO'!

Probabilmente non c'è mese senza un reportage su uno dei principali giornali/riviste di tutto il mondo o programmi TV che ritraggono l'ADHD come un disturbo che non è reale, o come una condizione inventata dall'industria farmaceutica per vendere farmaci. Diversi autori, principalmente da discipline come la psicologia sociale, sostengono anche che l'ADHD non è un disturbo valido.³ Questa situazione porta molta confusione, incertezza e paura per le famiglie che affrontano per la prima volta una diagnosi di ADHD.

Analizzando da vicino questi articoli, le argomentazioni centrali tendono ad essere: a) Tutti hanno un pizzico di disattenzione e/o iperattività; b) non esiste un marcatore biologico per il disturbo. La prima questione sarà affrontata qui e la seconda sarà affrontata nella prossima sezione.



“Pensi di avere l’ADHD? Come parlare ai tuoi genitori” (in lingua inglese)

<https://www.youtube.com/watch?v=YsREaxPHIZU>

I dati di neuroimaging e studi genetici, come presentato nei capitoli precedenti e in letteratura,⁴ indicano chiaramente che l'ADHD è dimensionale e non una condizione categorica. Una condizione categorica è quella che è, presente o assente; ad esempio, un'infezione batterica in cui o si ha l'infezione o non la si ha. Anche la gravidanza è una condizione medica categorica, in quanto esiste o non esiste, e non può esserci una gravidanza lieve o severa.

Disattenzione, iperattività e impulsività sono invece distribuite nella popolazione su un continuum, simile ad altre variabili mediche come la pressione sanguigna, i livelli di colesterolo e glucosio. Per definire una condizione su una dimensione, viene stabilito un punto limite in base al quale la possibilità di compromissione aumenta al di sopra del limite. Le persone con ADHD si trovano alla fine di questo continuum, in una zona in cui l'intensità dei sintomi è associata a compromissione della loro vita quotidiana; si pensi, ad esempio, alla maggior predisposizione agli incidenti stradali, alle gravidanze inaspettate o ai disturbi sessualmente trasmessi nell'adolescenza e ad un maggiore fallimento scolastico.⁵

Tutti hanno un livello di pressione arteriosa, ma questo non rende l'ipertensione (definita come una pressione arteriosa superiore a una certa soglia), un disturbo irrealistico! Nell'arena della salute mentale, ci sono molti altri esempi di disturbi dimensionali come la depressione, l'ansia sociale e l'ansia generalizzata. Ancora una volta, il fatto che la maggior parte delle persone tenda ad avere un certo livello di ansia da prestazione non rende quelli con livelli estremi di costante ansia da prestazione (scatenati da piccoli fattori scatenanti e associati ad altri sintomi come insonnia, tensione muscolare e sofferenza emotiva) non meritevoli di valutazione, diagnosi e cura.

Detto questo, è sempre importante verificare che la soglia sia fissata al punto giusto e che le pressioni delle famiglie, della società o di interessi privati come quelli dell'industria farmaceutica non stiano influenzando il punto limite.

Infine, la definizione di ADHD non si basa solo sulla gravità dei sintomi che causano menomazione, ma anche sulla pervasività degli stessi nei diversi contesti di vita. Questo approccio aiuterà a differenziare l'ADHD da condizioni che sono una reazione a fattori scatenanti specifici nell'ambiente come la disattenzione solo in classe a causa di un metodo di insegnamento inadeguato.



“Modelli categorici vs. dimensionali di patologia” (in lingua inglese)
<https://www.youtube.com/watch?v=rqQBvsGtTb0>

NON CI SONO ANOMALIE O DISFUNZIONI CEREBRALI NELL'ADHD

Probabilmente, l'argomento più citato contro la validità dell'ADHD è che la scienza non ha mai trovato un'anomalia cerebrale che esiste in tutti gli individui affetti dal disturbo. Questa è un'affermazione vera, ma usata in modo sbagliato. La scienza non troverà mai una singola anomalia cerebrale in tutti i cervelli ADHD.

Ecco perché: l'ADHD è una sindrome, il che significa che gli individui con il disturbo presentano diversi profili di sintomi in una delle due dimensioni che caratterizzano il disturbo, (a) disattenzione e (b) iperattività/impulsività. In alcune popolazioni, l'impulsività e l'iperattività formano dimensioni diverse e, in questo caso, si hanno tre dimensioni, non due. Chiamiamo questo fenomeno eterogeneità fenotipica nel senso che, poiché tutti gli esseri umani sono diversi, non tutti i pazienti con ADHD hanno gli stessi sintomi. Pertanto, abbiamo alcune anomalie cerebrali che sono probabilmente correlate ad un gruppo specifico di sintomi in ciascuna di queste dimensioni. Ogni volta che un gruppo di pazienti con ADHD esegue una scansione di risonanza magnetica, vengono rilevate differenze nei loro cervelli rispetto agli individui senza ADHD, ma la stessa anomalia cerebrale non è presente in tutti i cervelli a causa dell'eterogeneità fenotipica. La figura 6.1 di seguito illustra un quadro delle informazioni fornite finora dalla ricerca sull'ADHD e di quali informazioni aggiuntive sono necessarie. Immaginiamo che ogni punto rappresenti una caratteristica specifica del cervello di un individuo (ad esempio, lo spessore della corteccia prefrontale). Tenendo come riferimento la Figura 6.1A, quando si calcola la media dello spessore della corteccia prefrontale degli individui del gruppo 1 (ADHD),

si nota come sia significativamente inferiore a quella del gruppo 2 (individui senza ADHD), ma, come si può vedere, diversi individui con ADHD hanno lo stesso spessore della corteccia prefrontale di quelli di alcuni individui senza ADHD. Probabilmente sono diversi in altre caratteristiche cerebrali strutturali e/o funzionali rispetto agli individui senza ADHD. La sfida diventa allora identificare una misura composita che includa diverse caratteristiche cerebrali strutturali e funzionali che possano separare i gruppi come nella Figura 6.1B. Con scansioni migliori, campioni più ampi di pazienti e nuove sofisticate tecniche di analisi dei dati (ad esempio, *machine learning*), ci stiamo avvicinando!

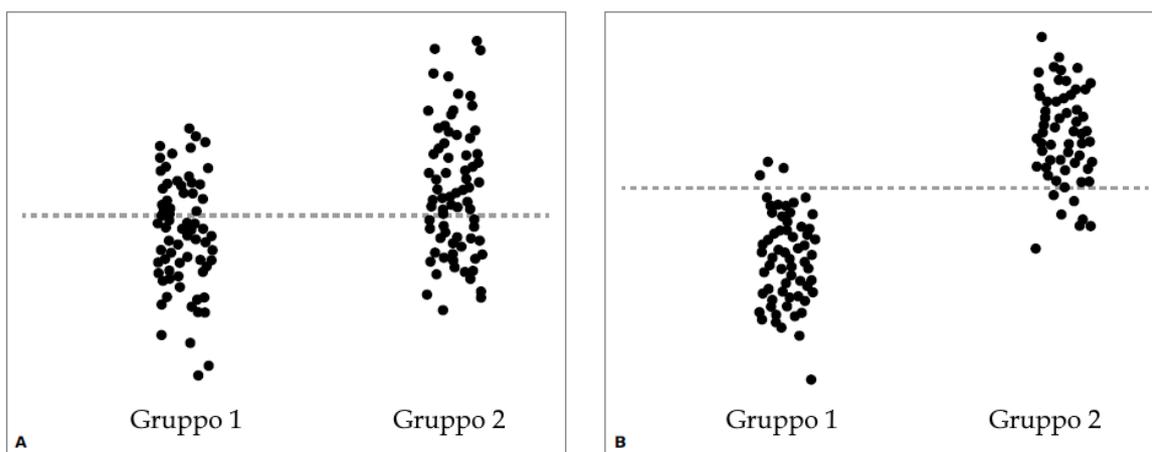


Figura 6.1. Statistica significativa tra differenze di gruppo (A) e differenze di gruppo con grandezza sufficiente per informare i biomarcatori (B).

Per quanto riguarda le differenze di gruppo tra individui con ADHD e soggetti a sviluppo tipico, un gruppo di ricercatori guidato da colleghi nei Paesi Bassi ha recentemente pubblicato una mega-analisi che ha confrontato più di 1700 scansioni cerebrali di soggetti con ADHD con circa 1500 scansioni cerebrali di individui senza ADHD. Hanno scoperto che diverse aree del cervello erano diverse nel gruppo nei soggetti con ADHD. Nello specifico, i volumi di diverse parti del cervello come accumbens, amigdala, caudato, ippocampo, putamen e il volume totale del cervello erano inferiori negli individui con ADHD rispetto ai controlli.⁶

È sempre importante ricordare che se la mancanza di una singola anomalia cerebrale in tutti i cervelli dell'ADHD è un argomento valido per escludere l'ADHD dalla "sala dei disturbi medici", allora dovremmo escludere anche tutti gli altri disturbi mentali. Non esiste un'anomalia cerebrale unitaria in tutti i pazienti con disturbi dello spettro autistico, schizofrenia, depressione, disturbo bipolare, demenza o disturbi d'ansia.

COME PUÒ UN BAMBINO CHE PASSA ORE CONCENTRATO SU UN VIDEOGIOCO AVERE L'ADHD? L'ADHD NON È SOLO UN NUOVO NOME PER LA PIGRIZIA O LA MANCANZA DI FORZA DI VOLONTÀ?

La capacità di focalizzare l'attenzione e inibire un'azione è fortemente modulata dalla motivazione. Pertanto, quasi tutti, compresa la grande maggioranza delle persone affette da ADHD, possono prestare attenzione anche per lunghi periodi di tempo quando sono motivati. La nostra attuale comprensione dei meccanismi cerebrali indica che le aree del nostro cervello legate all'attenzione e alla capacità di orchestrare le funzioni esecutive sono inondate da una sostanza eccitatoria chiamata dopamina in situazioni associate alla motivazione.⁷ Giocando ai videogiochi o in altre situazioni altamente motivanti, le persone con l'ADHD spesso riescono a concentrarsi abbastanza bene.

Il problema nell'ADHD è la capacità di focalizzare e inibire la risposta motoria o il movimento nelle attività quotidiane in cui il livello di stimolazione non è abbastanza alto da mantenere il cervello attivato secondo le necessità. Un bambino di 10 anni con sviluppo tipico può prestare attenzione in classe anche quando l'argomento non è particolarmente interessante per lui/lei. In altre parole, i meccanismi cerebrali di base associati all'attenzione non hanno bisogno di uno stato energetico elevato per funzionare, sebbene possano funzionare ancora meglio se stimolati. Nelle persone con ADHD, non si raggiunge il livello energetico necessario senza una motivazione moderata o elevata, a causa di compromissioni nel funzionamento cerebrale e/o di uno squilibrio dei neurotrasmettitori. Ancora più importante, dal momento che questi meccanismi non possono essere attivati volontariamente, non si tratta di una questione di forza di volontà. L'idea che le persone con ADHD dovrebbero semplicemente sforzarsi di più potrebbe essere paragonata a chiedere a qualcuno con problemi di vista di sforzarsi di più per vedere bene.

Un altro aspetto che dà alle famiglie l'impressione che l'ADHD sia un problema di forza di volontà è che le persone con ADHD potrebbero lavorare meglio sotto un livello ottimale di stress. Pertanto, non è raro che i bambini iperattivi stiano fermi nello studio del medico durante l'intero appuntamento o che gli adolescenti estremamente disattenti possano concentrarsi sullo studio alla fine dell'anno scolastico. Diverse ricerche hanno documentato che un livello ottimale di attivazione/stress aiuta la corteccia prefrontale a funzionare meglio grazie alla scarica di una sostanza cerebrale chiamata noradrenalina o norepinefrina.⁸ In queste circostanze, gli individui con ADHD potrebbero raggiungere la soglia energetica necessaria per eseguire i compiti che non riescono a completare in circostanze normali. Per questo motivo, non si può escludere una diagnosi di ADHD basata solo sulla mancanza di iperattività/impulsività o disattenzione.

Detto questo, è importante riconoscere che è sempre necessario un certo livello di sforzo per superare gli ostacoli imposti dal disturbo. Anche se i meccanismi cerebrali compromessi potrebbero essere migliorati con i farmaci, sarà sempre necessario un

livello di sforzo minimo da parte del bambino o adolescente. Qui, possiamo usare un'analogia con una situazione in cui qualcuno ha un lieve ictus nelle aree cerebrali che comandano il movimento della mano sinistra. Senza esercizi di fisioterapia, il paziente probabilmente non recupererà il movimento della mano. Questo è il motivo per cui il trattamento combinato nell'ADHD (farmaci e intervento psicoeducativo), è importante.

L'ADHD È UN DISTURBO CAUSATO DALLE ESIGENZE DELLA SOCIETÀ MODERNA

Negli ultimi due o tre decenni, è stata accumulata una conoscenza sufficiente che indica chiaramente che l'ADHD è familiare e che la genetica gioca un ruolo importante nella trasmissione del disturbo.⁹ Come discusso in un capitolo precedente, ora disponiamo di dati di ricerca sufficienti per indicare anche le prime sequenze nel nostro DNA che sono responsabili di una parte molto piccola di questa suscettibilità genetica.¹⁰

Pertanto, l'evidenza di un disturbo su base genetica è contro l'idea di un disturbo causato dalle esigenze della società moderna. Inoltre, esiste una notevole letteratura medica che descrive ciò che oggi viene chiamato ADHD dall'inizio del secolo scorso. Inoltre, alcuni resoconti di presentazioni cliniche simili all'ADHD possono essere ricondotti a scritti dell'antica Grecia.¹¹

Uno degli studi più citati nell'intera letteratura sull'ADHD ha valutato più di 100 documenti che affrontano la frequenza del disturbo nei paesi di tutti i continenti. I risultati principali hanno mostrato che la frequenza del disturbo è simile in paesi culturalmente molto diversi e che la prevalenza non è diversa tra Nord America ed Europa, rafforzando il fatto che non sembrano esserci fattori culturali associati all'ADHD.¹²

Una variante di questo mito è il fatto che la frequenza del disturbo è in aumento nella popolazione negli ultimi decenni a causa dei cambiamenti nella nostra società che si concentrano solo sulle prestazioni accademiche e lavorative. Il nostro gruppo ha condotto un'ampia revisione della letteratura (più di 130 studi) negli ultimi tre decenni sulla frequenza del disturbo e ha chiaramente documentato che non vi è alcun aumento a livello mondiale dei tassi del disturbo durante questo periodo di tempo nei campioni di popolazione (vedi Figura 6.2).¹³ Recentemente, autori svedesi hanno replicato la stessa scoperta in un campione di popolazione di oltre 19200 gemelli valutati a 9 anni di età dal 2004 al 2014.¹⁴

Tuttavia, è importante notare che la moderna comprensione dei disturbi mentali suggerisce che essi sono determinati dall'interazione tra geni e ambiente.¹⁵ Pertanto, bisogna riconoscere che l'ambiente svolge un ruolo importante nella manifestazione dei sintomi dell'ADHD. In questo modo, un individuo con una forte predisposizione genetica per l'ADHD potrebbe presentare sintomi indipendentemente dall'ambiente

mentre le persone con una bassa predisposizione genetica per il disturbo potrebbero non manifestare mai sintomi anche in un ambiente molto esigente. Le esigenze dell'ambiente potrebbero essere più rilevanti per coloro che si trovano a metà strada tra questi due estremi. La moderna richiesta di un maggiore controllo inibitorio, pianificazione e concentrazione per avere successo (specialmente nei paesi occidentali) non è pertanto la causa del disturbo, ma può innescare i sintomi dell'ADHD nelle persone con vulnerabilità genetica per l'ADHD, mentre un ambiente di supporto può riuscire a compensare questa predisposizione genetica.

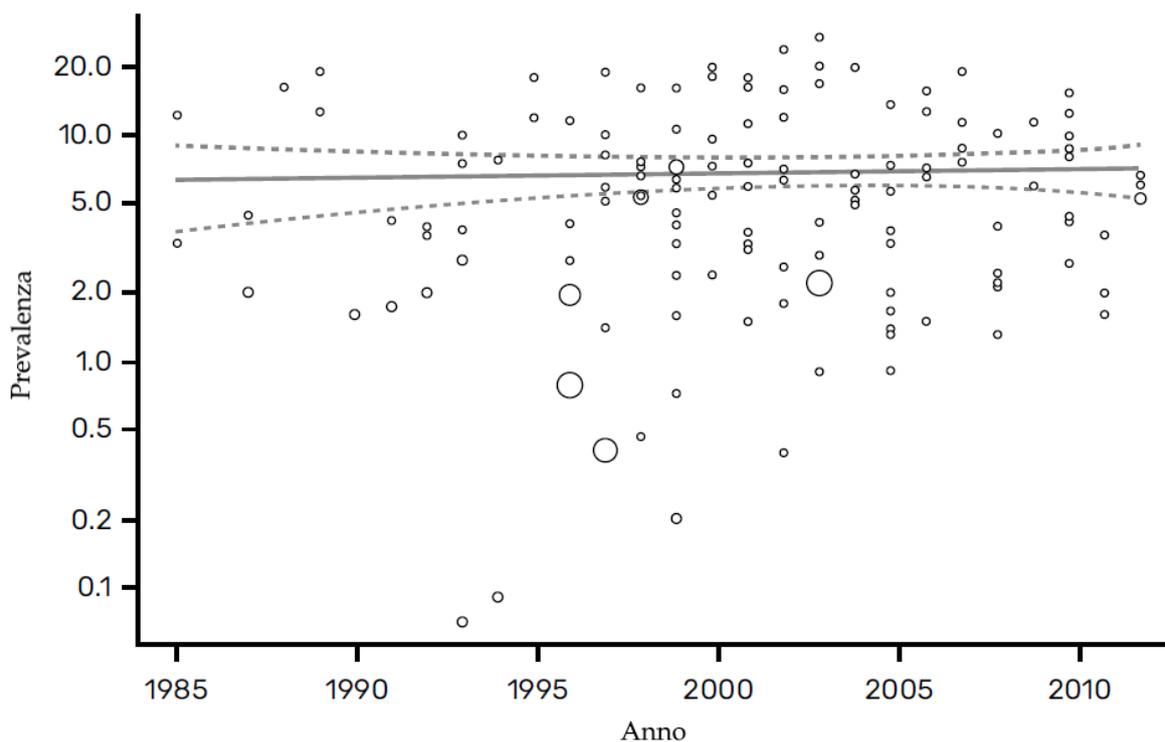


Figura 6.2. Prevalenza dell'ADHD in diversi studi, in base alla data di pubblicazione. Ogni punto rappresenta un singolo studio. La linea continua rappresenta la prevalenza media prevista per ogni anno nei 3 decenni. Le linee tratteggiate rappresentano i limiti dell'intervallo di confidenza al 95%. Polanczyk et al.¹³ Autorizzazione concessa da Oxford University Press. Riproduzione vietata.

COME PUÒ MIO FIGLIO AVERE L'ADHD SE NON È IPERATTIVO?

Le persone tendono ad associare l'ADHD allo stereotipo di un ragazzo che non si ferma mai. Tuttavia, come discusso nel primo capitolo, l'ADHD è composto da sintomi in una delle due dimensioni: disattenzione e/o iperattività/impulsività. Pertanto, mentre alcuni bambini potrebbero avere sintomi prevalentemente iperattivi, altri hanno sintomi prevalentemente disattenti e ci sono alcuni con sintomi in entrambe le dimensioni.

I bambini piccoli in età prescolare tendono a presentare sintomi più iperattivi poiché le richieste di prestare attenzione non sono ancora elevate. Nei bambini in età scolare, vediamo più frequentemente la combinazione di sintomi in entrambe le dimensioni. L'iperattività tende a diminuire durante lo sviluppo. Pertanto, un bambino che era estremamente iperattivo/impulsivo negli anni prescolari potrebbe presentare una combinazione di problemi di attenzione e iperattività negli anni scolastici e poi potrebbe rivelarsi un adolescente/giovane adulto con problemi prevalentemente di disattenzione e deficit esecutivi.⁵

È interessante notare un importante effetto di genere nella manifestazione dei sintomi. Le femmine tendono a presentare più sintomi di disattenzione che di iperattività, mentre i ragazzi tendono a presentare un profilo più iperattivo o combinato di sintomi. Poiché i sintomi iperattivi e impulsivi tendono a causare menomazioni più visibili, l'ADHD tende a essere identificato maggiormente nei maschi (specialmente, da genitori e insegnanti).

Un dubbio comune che hanno i genitori è come sintomi così diversi come la disattenzione e l'iperattività possano far parte dello stesso disturbo. I meccanismi cerebrali correlati al disturbo suggeriscono che i deficit del controllo inibitorio sono importanti nell'eziologia del disturbo, sebbene non siano l'unico meccanismo coinvolto. Pertanto, se le aree cerebrali responsabili dei nostri "freni" (ad esempio, la corteccia prefrontale e le aree associate) sono compromesse o immature nell'ADHD, è facilmente comprensibile che le persone affette dal disturbo saranno più impulsive e attive. Ma in che modo la disattenzione è correlata ai deficit inibitori? Per focalizzare l'attenzione sulle questioni più importanti in un dato momento (ad esempio, un insegnante che spiega durante la lezione), bisogna inibire un numero enorme di altri stimoli nell'ambiente circostante, i quali richiamano l'attenzione (ad esempio, un compagno di classe che si agita sulla sedia o un'auto che suona il clacson). Anche i pensieri interiori ("cosa devo fare dopo?") sono costantemente in competizione per la nostra attenzione. Le capacità inibitorie sono allora essenziali per focalizzare l'attenzione su uno stimolo preciso, ignorando tutte le altre distrazioni.

Ci sono questioni per le quali non esiste ancora una risposta chiara ad esempio:

- Perché alcune persone manifestano preferenzialmente una serie di sintomi invece dell'altra?
- Perché la disattenzione è più frequente dell'iperattività/impulsività nelle donne?

Un'ipotesi corrente è che tra i numerosi geni che conferiscono suscettibilità per l'ADHD, alcuni di essi sarebbero correlati a deficit nel controllo inibitorio o a deficit nelle funzioni esecutive. Questi geni interagirebbero, attraverso meccanismi non ancora compresi, con un altro gruppo di geni che potrebbero essere responsabili dei sintomi manifesti dell'ADHD.

L'ADHD È COLPA MIA PER NON AVER DATO ABBASTANZA DISCIPLINA A MIO FIGLIO?

Noi, come genitori, abbiamo la sensazione di sentirci in colpa per qualunque cosa accada ai nostri figli. In passato, i professionisti della salute mentale hanno contribuito a peggiorare ulteriormente la situazione, incolpando le madri per qualsiasi cosa nella loro prole, dall'autismo alla schizofrenia e al cattivo comportamento. L'ADHD è un disturbo causato dall'interazione di geni e ambiente che compromette la normale maturazione/sviluppo di alcune aree del cervello e/o la comunicazione neurale. Questa idea dei genitori che causano l'ADHD è una variazione di quella già discussa secondo cui l'ambiente moderno causa l'ADHD.

Tuttavia, come detto a proposito dell'ambiente, la genitorialità potrebbe tamponare o accentuare la forza dei geni che conferiscono la suscettibilità al disturbo. Un problema aggiuntivo frequente è, inoltre, che l'ADHD si ripropone nella stessa famiglia. Pertanto, non è raro che anche uno o entrambi i genitori abbiano l'ADHD o che abbiano avuto la sindrome completa in passato e sintomi attenuati nel presente. Alcune indagini suggeriscono che circa il 30% delle famiglie che cercano valutazioni per l'ADHD nei propri figli hanno almeno un genitore con ADHD.¹⁶ In questo caso, potrebbe essere più difficile per loro fornire un ambiente più strutturato per i propri figli con ADHD. Pertanto, i pediatri e i professionisti della salute mentale che si occupano di bambini dovrebbero sempre eseguire lo screening per l'ADHD nei genitori quando valutano un bambino con il disturbo, così come i professionisti della salute mentale che si occupano degli adulti dovrebbero eseguire lo screening per l'ADHD nella prole se una diagnosi di ADHD positiva è stata fatta in un genitore adulto.

L'ADHD SI VERIFICA SOLO NEI BAMBINI.

Tre decenni fa, si credeva che l'ADHD fosse un disturbo infantile e che le modificazioni biologiche associate alla pubertà avrebbero portato i bambini a superare il disturbo. Le indagini in tutto il mondo ora dimostrano che l'ADHD può essere rilevato negli adolescenti e negli adulti e il tasso di prevalenza nell'età adulta è di circa il 2,8%.¹⁷

La presentazione clinica potrebbe essere diversa negli adulti rispetto ai bambini con sintomi di disattenzione più evidenti e deficit nelle funzioni esecutive che determinano sintomi come la procrastinazione. I problemi di impulsività e regolazione emotiva potrebbero essere più importanti dell'iperattività.¹⁸ Questa differenza nella presentazione clinica negli adulti è ora riconosciuta nei criteri diagnostici per il disturbo. La nuova versione del sistema diagnostico dell'American Association of Psychiatry (DSM-5)¹⁹ suggerisce che negli adulti è necessaria una soglia inferiore di sintomi di disattenzione e iperattività/impulsività per diagnosticare l'ADHD rispetto a quella necessaria nei bambini. Recenti indagini hanno persino

dimostrato che l'ADHD potrebbe essere presente negli anziani. Uno studio nei Paesi Bassi ha documentato un tasso di prevalenza dell'ADHD di circa il 2,8% negli anziani (60 anni o più).²⁰

E IL FUTURO? MIO FIGLIO AVRÀ SEMPRE L'ADHD?

Da un'epoca in cui credevamo che i bambini avrebbero superato il disturbo siamo passati a un'epoca in cui l'ADHD è considerato una "condanna all'ergastolo". Come al solito, la verità probabilmente non si trova in nessuno degli estremi. Sebbene non vi sia consenso sul tasso esatto di persistenza dell'ADHD dall'infanzia all'età adulta, un gruppo significativo di bambini con ADHD continua a presentare sintomi e menomazioni nell'età adulta. Alcuni studi suggeriscono un tasso intorno al 50%.²¹ Sappiamo che la persistenza dipende da come si definisce il disturbo in età adulta (presenza di sindrome completa, sintomi parziali o solo menomazione).

Ricerche recenti suggeriscono che la persistenza dell'ADHD (sindrome completa) nell'età adulta dipende da diversi fattori come la gravità dei sintomi durante l'infanzia, la presenza di disturbi mentali infantili concomitanti e disturbi mentali dei genitori, come la depressione.²¹ Detto questo, è importante riconoscere che c'è una percentuale significativa di bambini con ADHD che non presentano il disturbo da adulti. Ciò potrebbe essere correlato alla maturazione delle aree cerebrali coinvolte nel disturbo.

I BAMBINI CON ADHD SONO MENO INTELLIGENTI

Questo è uno stigma spesso richiamato contro le persone affette dall'ADHD. A causa dell'interferenza dei sintomi dell'ADHD nella performance accademica, i bambini hanno spesso la percezione di non essere intelligenti! Ecco un estratto di un saggio scritto da un bambino di 10 anni con ADHD, mai diagnosticato. L'insegnante ha chiesto agli studenti di scrivere un tema in cui i bambini descrivessero se stessi.

Ciao, sono Peter (nome fittizio) e racconterò la mia storia. Sono stupido, più o meno brutto e non so come faccio ad essere in quarta elementare. Mia madre dice persino che non sono affatto bravo, non sa perché sono venuto al mondo.

Sono un idiota, non ho idee, spreco solo i soldi degli altri e l'unica cosa che so fare è giocare a calcio. Insomma, faccio schifo, non dovevo nascere.

Non ci sono prove che l'ADHD sia correlato all'intelligenza. Poiché la valutazione delle funzioni esecutive e della memoria di lavoro fa parte di alcune batterie dell'IQ e queste funzioni neuropsicologiche sono influenzate dall'ADHD, i risultati di queste batterie potrebbero essere errati nel senso di stimare un quoziente intellettuale inferiore a quello reale. Le persone con ADHD possono avere problemi cognitivi, un IQ nella norma, o capacità cognitive elevate, come avviene nella popolazione generale.²² Altre sorgenti di stigma associati all'ADHD si trovano nel video sotto.



“Ecco cosa vuol dire avere ADHD” (in lingua inglese)

<https://www.youtube.com/watch?v=ji0hg1LduU8&t=14s>

I BAMBINI CHE ASSUMONO FARMACI PER L'ADHD HANNO MAGGIORI PROBABILITÀ DI ABUSARE DI DROGHE QUANDO DIVENTANO ADOLESCENTI

Attualmente, non è chiaro se l'ADHD di per sé aumenti il rischio di abuso/dipendenza da sostanze o se il rischio sia associato ad alcuni disturbi che si presentano attraverso comportamenti simili all'ADHD.^{23,24}

Allo stesso tempo, non è ancora chiaro se il trattamento dell'ADHD con i farmaci possa davvero ridurre il rischio di futuro abuso di sostanze o dipendenza²⁵, in quanto nessun dato longitudinale suggerisce che le persone con ADHD trattate con farmaci hanno un rischio più elevato di sviluppare problemi di uso di sostanze rispetto alle persone con ADHD non trattate con farmaci.

D'altra parte, anche se ora abbiamo prove sostanziali che il trattamento con i farmaci potrebbe portare benefici importanti che contano davvero per le persone con ADHD, come la diminuzione degli incidenti stradali, performance accademica più elevata, tassi più bassi di gravidanze indesiderate e disturbi a trasmissione sessuale nell'adolescenza, e persino mortalità, chiari benefici a lungo termine del trattamento dell'ADHD con interventi farmacologici e non farmacologici devono ancora essere pienamente dimostrati.²⁶

COME SPIEGARE L'ADHD ALLE FAMIGLIE?

Sulla base di quanto discusso fino ad ora, offriamo un modello, tra molti altri disponibili in letteratura, per introdurre l'ADHD nelle famiglie.

Dopo il processo di valutazione, considerando che abbiamo prove sufficienti sia dal profilo descritto dei sintomi che dalla storia medica, evolutiva e familiare del paziente

bambino/adulto per una diagnosi di ADHD, dobbiamo discutere l'ADHD con il paziente e/o il suo/la sua famiglia.

Il nostro punto di partenza è chiedere al paziente e/o ai genitori/alla famiglia di descrivere cosa intendono per ADHD. Questa è una fase importante poiché ci permette di riconoscere e discutere alcuni dei fraintendimenti sopra descritti sul disturbo, che potrebbero far parte della cultura e dei valori del paziente/famiglia.

Normalmente iniziamo affermando che non esiste un marcatore biologico per l'ADHD, così come non ce n'è uno per i disturbi mentali. Pertanto, la diagnosi si basa sulla valutazione clinica. In secondo luogo, descriviamo l'ADHD come un disturbo dimensionale, simile a condizioni mediche come ipertensione, diabete e ipercolesterolemia. Questo approccio iniziale è rilevante per informare il paziente sul motivo per cui nel processo diagnostico non sarebbe utile o necessario somministrare test sofisticati (ad esempio, neuroimaging o un semplice elettroencefalogramma), in quanto l'ADHD non è una malattia.

In questa fase, esaminiamo con il paziente i dati dei sintomi riportati nell'intervista clinica o nelle scale raccolte con il paziente/famiglia/scuola, nonché i dati della storia medica, evolutiva e familiare che corroborano la nostra ipotesi clinica di ADHD.

Passiamo quindi a caratterizzare ciò che costituisce l'ADHD. Affermiamo che l'ADHD è un disturbo dello sviluppo del cervello causato dall'interazione dei nostri geni con fattori ambientali. Le analogie con condizioni mediche come l'asma o la gastrite potrebbero aiutare qui. Gli individui che hanno una propensione nei loro geni per l'asma potrebbero avere attacchi asmatici quando affrontano cambiamenti del tempo o aumento di allergeni nell'ambiente. Questo approccio aiuta le famiglie a capire che sebbene l'ADHD sia un disturbo biologico, la loro azione potrebbe attenuare i sintomi o aumentarli. Questo potrebbe essere importante per motivarli a futuri interventi di parent training.

Descriviamo quindi l'ADHD come un'immaturità o una disregolazione delle sostanze chimiche nelle aree del cervello che sono responsabili dei "freni" e del coordinamento della nostra capacità di pianificare ed eseguire azioni. Localizziamo queste aree nella parte anteriore del nostro cervello sottolineando che la nostra moderna comprensione del cervello suggerisce che le sue funzioni dipendono molto di più dalle interazioni tra diverse aree del cervello rispetto all'azione di un'area isolata. Diverse analogie qui potrebbero aiutare, come quella con il liquido dei freni dell'auto e come una disregolazione in questo fluido farà sì che i freni non funzionino correttamente. Quindi, presentiamo l'idea di come un guasto nel sistema frenante possa determinare sintomi diversi come la disattenzione e l'iperattività, come discusso sopra.

Un'altra interessante analogia è quella tra il direttore d'orchestra e le nostre aree cerebrali frontali. Se le aree frontali che fungono da conduttore per altre aree (musicisti) non funzionano adeguatamente (a causa di immaturità o disregolazione chimica), l'orchestra (cervello) non suonerà adeguatamente, indipendentemente da

quanto bene i musicisti suonino individualmente (quanto sono intatte le altre aree cerebrali).

Sebbene possa essere visto come un processo che richiede tempo, questo processo è essenziale per favorire la comprensione iniziale dell'ADHD e l'aderenza a qualsiasi piano di gestione e intervento proposto. Ciò è fondamentale, in quanto l'ADHD è un disturbo in cui l'aderenza al trattamento è uno dei più grandi problemi, come già accennato.¹ In fin dei conti, in molti casi l'intera conversazione non richiede più di 10-15 minuti.

CONCLUSIONE

Questo capitolo si propone di fornire una linea guida per affrontare alcuni dei dubbi e delle incomprensioni comuni che i pazienti con ADHD e le loro famiglie hanno riguardo al disturbo. Potrebbe anche essere indicato alle famiglie da leggere prima o subito dopo una diagnosi di ADHD, stimolandole a condividere le loro domande con i loro professionisti della salute mentale.

Dichiarazione di conflitto di interessi

Luis Augusto Rohde ha ricevuto sovvenzioni o sostegno alla ricerca da, è stato consulente e ha fatto parte dell'ufficio dei relatori di Eli Lilly and Co., Janssen, Medice, Novartis e Shire. I programmi ambulatoriali ADHD e per il disturbo bipolare giovanile presieduti dal dott. Rohde hanno ricevuto supporto formativo e di ricerca illimitato dalle seguenti aziende farmaceutiche: Eli Lilly and Co., Janssen e Novartis. Il dottor Rohde ha ricevuto royalties di autore da Oxford Press e ArtMed e borse di viaggio da Shire per partecipare all'incontro annuale APA 2018 e da Novartis per prendere parte all'incontro annuale AACAP 2016. Olayinka Omigbodun, Manfred Gerlach e Yi Zheng non hanno conflitti di interesse da divulgare.

BIBLIOGRAFIA

1. Khan MU, Kohn M, Aslani P. The need for a paradigm shift in adherence research: the case of ADHD. *Res Social Adm Pharm.* 2018. pii: S1551-7411(18)30374-7. [Epub ahead of print].
2. Ponnou S, Gonon F. How French media have portrayed ADHD to the lay public and to social workers. *Int J Qual Stud Health Well-being.* 2017;12(sup1):1298244.
3. Timimi S, Timimi L. The social construction of attention deficit hyperactivity disorder. In: O'Reilly M, Lester JN, editors. *The Palgrave handbook of child mental health.* Basingstoke: Palgrave Macmillan, 2015. p. 139-157.
4. McLennan JD. Understanding attention deficit hyperactivity disorder as a continuum. *Can Fam Physician.* 2016;62(12):979-982.
5. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention- - deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15020.

6. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, 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(4):310-319.
7. Berridge KC, Kringelbach ML. Pleasure systems in the brain. *Neuron*. 2015;86(3):646-64.
8. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(6):463-75.
9. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2016;387(10024):1240-50.
10. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for ADHD. *BioRxiv*. 2017. [Epub ahead of print].
11. Victor MM, Silva BS, Kappel DB, Bau CH, Grevet EH. Attention-deficit hyperactivity disorder in ancient Greece: The Obtuse Man of Theophrastus. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(6):509-513.
12. Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
13. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):434-42.
14. Rydell M, Lundström S, Gillberg C, Lichtenstein P, Larsson H. Has the attention deficit hyperactivity disorder phenotype become more common in children between 2004 and 2014? Trends over 10 years from a Swedish general population sample. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59(8):863-871.
15. Geschwind DH, Flint J. Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*. 2015;349(6255):1489-94.
16. Rohde LA, Szobot C, Polanczyk G, Schmitz M, Martins S, Tramontina S. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a diverse culture: do research and clinical findings support the notion of a cultural construct for the disorder? *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1436-41.
17. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2017;9(1):47-65.
18. Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV, Rohde LA. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(6):568-78.
19. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington: APA; 2013.
20. Michielsen M, Semeijn E, Comijs HC, van de Ven P, Beekman AT, Deeg DJ, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in older adults in The Netherlands. *Br J Psychiatry*. 2012;201(4):298-305.
21. Caye A, Spadini AV, Karam RG, Grevet EH, Rovaris DL, Bau CH, et al. Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016;25(11):1151-1159.
22. Brown TE, Reichel PC, Quinlan DM. Executive function impairments in high IQ adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2009;13(2):161-7.
23. Serra-Pinheiro MA, Coutinho ES, Souza IS, Pinna C, Fortes D, Araújo C, et al. Is ADHD a risk factor independent of conduct disorder for illicit substance use? A meta-analysis and metaregression investigation. *J Atten Disord*. 2013;17(6):459-69.
24. Groenman AP, Janssen TWP, Oosterlaan J. Childhood psychiatric disorders as risk factor for subsequent substance abuse: a meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(7):556-569.
25. Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse NN, Franke B, Greven CU, Hoekstra PJ, et al. Stimulant treatment for attention-deficit hyperactivity disorder and risk of developing substance use disorder. *Br J Psychiatry*. 2013;203(2):112-9.
26. Arnold LE, Hodgkins P, Caci H, Kahle J, Young S. Effect of treatment modality on long-term outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116407.

SOMMARIO

AUTORI.....	5
PREFAZIONE	7
INDICE	9
ADHD: CAUSE	1
CAUSE GENETICHE	1
EPIDEMIOLOGIA	1
GENETICA MOLECOLARE	5
CONCLUSIONE: CAUSE GENETICHE	8
FATTORI AMBIENTALI	9
EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE	9
INTERAZIONE TRA FATTORI GENETICI e AMBIENTALI.....	11
CONCLUSIONE: FATTORI AMBIENTALI	12
DISCUSSIONE.....	13
BIBLIOGRAFIA.....	16
ADHD: FATTORI NEUROBIOLOGICI	19
NEUROCHIMICA E METABOLOMICA.....	19
DOPAMINA	20
NOREPINEFRINA/NORADRENALINA	21
SEROTONINA	22
GLUTAMMATO	23
ISTAMINA	24
SISTEMA ACETILCOLINERGICO NICOTINICO	25
COGNIZIONE.....	25
FUNZIONI ESECUTIVE	26
INIBIZIONE DELLA RISPOSTA COMPORTAMENTALE	26
MEMORIA DI LAVORO	28
SENSIBILITA' ALLA RICOMPENSA.....	28
ALTRI DEFICIT COGNITIVI.....	29
L'ADHD E DIFFERENZE INTERINDIVIDUALI.....	30
TECNICHE DI NEURO-IMAGING.....	31

RISONANZA MAGNETICA STRUTTURALE	31
MORFOMETRIA BASATA SUI VOXEL	32
IMAGING DEL TENSORE DI DIFFUSIONE (DTI).....	33
RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE (fMRI)	33
RISONANZA MAGNETICA A RIPOSO	35
STUDI NEUROFISIOLOGICI. ELETTROENCEFALOGRAFIA (EEG) E POTENZIALI EVOCATI (ERP)	35
MAGNETOENCEFALOGRAFIA.....	36
SPETTROSCOPIA PROTONICA DI RISONANZA MAGNETICA.....	36
IMAGING DEL <i>RADIOTRACER</i>	37
SOMMARIO E CONCLUSIONE.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	39
DIAGNOSI CLINICA DELL'ADHD IN BAMBINI E ADULTI	45
VALUTAZIONE E SISTEMI DI CLASSIFICAZIONE.....	46
PREAMBOLO.....	46
CRITERIO A - LISTA DI SINTOMI	47
CRITERIO B - ETA' DI ESORDIO.....	49
CRITERIO C - PERVASIVITA'	50
CRITERIO D - DISABILITA'	50
CRITERIO E - CRITERI DI ESCLUSIONE.....	51
VALUTAZIONE CLINICA E FASE DI SVILUPPO.....	52
IL RUOLO DELLE FONTI DI INFORMAZIONE NELLA VALUTAZIONE CLINICA	54
ADHD: UN DISTURBO ETEROGENEO.....	55
LA RILEVANZA DELLA COMORBIDITÀ	56
APPROCCI DIAGNOSTICI ALTERNATIVI.....	58
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	59
RIASSUNTO DELLE PROCEDURE DI VALUTAZIONE E DIAGNOSI DELL'ADHD	60
INFORMAZIONI COMPLEMENTARI DALLE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	62
BIBLIOGRAFIA.....	64
INTERVENTI PSICO-SOCIALI PER LA GESTIONE DELL'ADHD	67
EDUCARE I PAZIENTI E I GENITORI SULL'ADHD	68

L'ADHD È UN DISTURBO COMPLESSO DEL SISTEMA DI CONTROLLO COGNITIVO DEL CERVELLO.....	68
LE PERSONE CON ADHD SI CONCENTRANO BENE IN ALCUNE SITUAZIONI, MA NON IN ALTRE	70
L'ADHD È DI SOLITO EREDITARIO E PASSA DA FAMILIARE A FAMILIARE.....	71
L'ADHD SI TROVA IN RAGAZZI, RAGAZZE, UOMINI E DONNE A TUTTI I LIVELLI DI INTELLIGENZA	71
LE PERSONE CON ADHD HANNO SPESSO ULTERIORI PROBLEMI NELL'APPRENDIMENTO O NELLA REGOLAZIONE DELLE EMOZIONI	71
L'EDUCAZIONE SULL'ADHD DEVE ESSERE UN PROCESSO CONTINUO	71
FONTI ONLINE DI INFORMAZIONI SULL'ADHD.....	72
AMBIENTE DI SUPPORTO E ROUTINE NELLA VITA FAMILIARE	72
L'ATTITUDINE NELLE PERSONE CON ADHD	74
SUGGERIMENTI PER AIUTARE I GENITORI A SVILUPPARE UN'ATTITUDINE EFFICACE PER I BAMBINI DA 2 A 12 ANNI.....	74
SUGGERIMENTI PER GENITORI E PROFESSIONISTI CHE SI RELAZIONANO CON ADOLESCENTI E TEENAGER	76
EMOZIONI E CONFLITTI NELLE PERSONE CON ADHD E I LORO FAMILIARI	77
DIVERSI GENITORI HANNO DIVERSI APPROCCI NEL RELAZIONARSI CON I BAMBINI CON ADHD.....	78
SUPPORTO GENITORIALE A STUDENTI DELLA SCUOLA PRIMARIA E MEDIA	78
SCUOLA E UNIVERSITA': SUPPORTO AGLI STUDENTI CON ADHD.....	81
SUPPORTO PER ADULTI CON ADHD NEL POSTO DI LAVORO.....	82
SELF-MANAGEMENT E RESILIENZA IN ADULTI CON ADHD.....	83
AIUTARE GLI ADOLESCENTI E I GIOVANI ADULTI A MIGLIORARE LE ABILITA' SOCIALI.....	84
INTERVENTI PER GENITORI E ADOLESCENTI PER MIGLIORARE LE FUNZIONI ESECUTIVE E TRATTARE L'ADHD	85
ULTERIORI RISORSE E COMMENTO CONCLUSIVO.....	85
RISORSE ONLINE	86
BIBLIOGRAFIA.....	87
ORGANIZZARE GLI INTERVENTI E IL TRATTAMENTO PER L'ADHD	89
GESTIRE L'ADHD.....	91

FARMACI DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DELL'ADHD	91
COME FUNZIONANO I FARMACI PER L'ADHD E COME USARLI IN MODO EFFICACE.....	92
RECETTORI DOPAMINERGICI	94
RECETTORI NORADRENERGICI.....	95
LA RILEVANZA DELLA FARMACOCINETICA DELLE PREPARAZIONI FARMACEUTICHE.....	96
DECIDERE GLI OBIETTIVI INIZIALI PER IL TRATTAMENTO.....	97
INIZIARE IL TRATTAMENTO CON I FARMACI	99
SCELTA DEL PRIMO FARMACO	99
TITOLAZIONE DEI FARMACI PER L'ADHD - PRINCIPI GENERALI	100
TITOLAZIONE DEL METILFENIDATO	102
TITOLAZIONE DELLA DEXAMFETAMINA	105
TITOLAZIONE DELLA LISDEXAMFETAMINA	105
TITOLAZIONE DELL'ATOMOXETINA	105
TITOLAZIONE DELLA GUANFACINA A RILASCIO PROLUNGATO E DELLA CLONIDINA.....	106
MONITORARE IL TRATTAMENTO E GLI EFFETTI COLLATERALI.....	107
EFFETTI AVVERSI DEI FARMACI.....	108
MODIFICARE E CAMBIARE IL TRATTAMENTO	109
CIRCOSTANZE SPECIALI.....	111
ADHD + DEPRESSIONE	111
ADHD + ANSIA	112
ADHD + TIC.....	112
ADHD + DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO	113
ADHD + ABUSO DI SOSTANZE.....	113
FARMACI OFF-LABEL USATI PER IL TRATTAMENTO DELL'ADHD	113
BUPROPIONE	113
ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI.....	114
ANTIPSIKOTICI ATIPICI.....	114
BIBLIOGRAFIA	115
PARLARE DI ADHD CON I PAZIENTI E LE LORO FAMIGLIE	117
I 10 MITI/DUBBI PIU' FREQUENTI RIGUARDO ALL'ADHD	118

L'ADHD NON È UN VERO E PROPRIO DISTURBO, TUTTI NE HANNO UN PO'!	118
NON CI SONO ANOMALIE O DISFUNZIONI CEREBRALI NELL'ADHD ...	120
COME PUÒ UN BAMBINO CHE PASSA ORE CONCENTRATO SU UN VIDEOGIOCO AVERE L'ADHD? L'ADHD NON È SOLO UN NUOVO NOME PER LA PIGRIZIA O LA MANCANZA DI FORZA DI VOLONTÀ?.....	122
L'ADHD È UN DISTURBO CAUSATO DALLE ESIGENZE DELLA SOCIETÀ MODERNA	123
COME PUÒ MIO FIGLIO AVERE L'ADHD SE NON È IPERATTIVO?	124
L'ADHD È COLPA MIA PER NON AVER DATO ABBASTANZA DISCIPLINA A MIO FIGLIO?.....	126
L'ADHD SI VERIFICA SOLO NEI BAMBINI.....	126
E IL FUTURO? MIO FIGLIO AVRÀ SEMPRE L'ADHD?.....	127
I BAMBINI CON ADHD SONO MENO INTELLIGENTI.....	127
I BAMBINI CHE ASSUMONO FARMACI PER L'ADHD HANNO MAGGIORI PROBABILITÀ DI ABUSARE DI DROGHE QUANDO DIVENTANO ADOLESCENTI.....	128
COME SPIEGARE L'ADHD ALLE FAMIGLIE?	128
CONCLUSIONE	130
BIBLIOGRAFIA.....	130
SOMMARIO.....	132