

Il Disturbo da Deficit d'Attenzione con Iperattività (ADHD)

Sommario

1. Psicopatologia in età evolutiva: definizioni e principi generali.

2. ADHD: Definizioni e presentazioni cliniche

2.1. Definizione, classificazioni e Criteri diagnostici

2.2. Epidemiologia

2.3. Presentazioni cliniche

2.4. Procedure per la diagnosi

3. Eziologia e patogenesi

3.1. Genetica

3.2 Ruolo dei fattori ambientali e interazione tra geni e ambiente

3.3. Studi di *neuroimaging*

4. Modelli neuropsicologici

4.1. Disfunzione esecutiva

4.2. Disfunzione motivazionale

4.3. Avversione per l'attesa

4.4 Variabilità delle risposte

4.5 Velocità dei processi cognitivi e allerta: il modello energetico

4.6. Gli endofenotipi: implicazioni cliniche e terapeutiche

5. Le strategie terapeutiche

5.1. Gli interventi psicoeducativi

5.1.1. Il *parent training*

5.1.2. Interventi psicosociali in ambiente scolastico

5.1.3. Interventi comportamentali col bambino

5.2. Le terapie farmacologiche

5.2.1. Gli stimolanti

5.2.2. L'atomoxetina

1. Psicopatologia in età evolutiva: definizioni e principi generali.

In psicopatologia dell'età evolutiva, la definizione di disturbo sottintende una disfunzione dell'individuo: quando viene formulata la diagnosi di un disturbo specifici dell'apprendimento (DSA), si sottintende che il bambino non riesce a decodificare i segni o a collegarli in maniera adeguata, per una sua disfunzione, non perché triste o preoccupato, perché non dorme abbastanza o perché ha un insegnante inadeguato.

In età scolare, i DSA possono essere associati o possono essere confusi con altri disturbi psicopatologici relativamente frequenti in questa età della vita.

I disturbi psicopatologici dell'infanzia possono essere grossolanamente suddivisi in "internalizzanti" ed "esternalizzanti". I primi, quali i disturbi d'ansia (tendenza a preoccuparsi od ad aver paura in situazioni non pericolose e spesso "neutre") e dell'umore (difficoltà a provare piacere in situazioni gratificanti per i coetanei e per lo stesso bambino in differenti periodi di vita) sono percepiti "internamente" dal bambino, mentre l'adulto può intuirli, ma non direttamente provarli o "misurarli".

Poiché apprendere comporta "fatica" (definibile anche come "sforzo"), la fatica/ sforzo deve essere "compensata" dall'attesa di una gratificazione (è tale anche la soddisfazione di aver raggiunto un obiettivo): la difficoltà di provare piacere od una preoccupazione intensa, costante ed invalidante fa sì che tale fatica (sforzo) non venga messo in atto: il bambino appare "svogliato", non interessato o non concentrato sul compito / attività scolastica.

D'altra parte ripetuti insuccessi scolastici, possono far sì che il bambino tenda a preoccuparsi per l'insuccesso, concentrando le sue energie nella gestione di tale preoccupazione, ovvero sia convinto di non essere capace a svolgere tale compito e pertanto reputi inutile dedicare sforzi e fatica in tale attività ("demoralizzazione", talvolta non immediatamente distinguibile dalla "incapacità di provare piacere", caratteristico della depressione).

I disturbi "esternalizzanti" sono invece alterazioni del "funzionamento globale" (definibile come "capacità intrinseca di usufruire delle occasioni di vita dei propri coetanei") osservabile dall'"esterno" (dagli adulti), ma spesso percepiti come "normali" dal bambino stesso, in quanto uniche modalità di "funzionamento" conosciute dal bambino stesso. Sono esempio di disturbo esternalizzante tutti i disturbi dirompenti del comportamento, quali il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD), il Disturbo Oppositivo provocatorio, il Disturbo di Condotta

Questa lezione online si focalizzerà la natura e le strategie di intervento psicoeducativo e più in generale terapeutico, dell'ADHD, il più frequente disturbo esternalizzante spesso associato, talvolta confuso con i disturbi specifici dell'apprendimento. Nelle successive lezioni frontali, oltre a riconsiderare quanto esposto in questa lezione *on-line*, saranno illustrati e discussi gli altri disturbi esternalizzanti, i disturbi internalizzanti ed il loro rapporto (associazione e differenziazione) con i disturbi specifici dell'apprendimento.

2. Definizione e presentazioni cliniche

Il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD, acronimo per l'inglese *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) è uno tra i più frequenti disturbi neuropsichiatrici dell'età evolutiva. È caratterizzato da pattern persistenti di inattenzione, iperattività e/o impulsività, inappropriati per il livello di sviluppo raggiunto dal bambino/ adolescente, presenti pervasivamente nei diversi contesti di vita del bambino e tali da compromettere il funzionamento (sociale, scolastico e/o occupazionale) del bambino/adolescente

2.1. Definizione, criteri diagnostici e classificazioni

Secondo la quarta edizione rivista del Manuale di Diagnostica e Statistica dei Disturbi Mentali (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM- IV*), per fare diagnosi di ADHD occorre che almeno sei di nove sintomi di inattenzione e/o iperattività/impulsività siano osservabili in minimo due diversi contesti di vita del bambino, che tali sintomi siano esorditi prima dei sette anni e che durino da più di sei mesi.

Il DSM-IV distingue tre sottotipi di ADHD:

- 1) il sottotipo **prevalentemente inattentivo** in cui sono presenti almeno sei sintomi di inattenzione e cinque o meno di iperattività/impulsività;
- 2) il sottotipo **prevalentemente iperattivo** in cui sono presenti almeno sei sintomi di iperattività/impulsività e cinque o meno di inattenzione;
- 3) il sottotipo **combinato** in cui sono presenti almeno sei sintomi di inattenzione e altrettanti di iperattività/impulsività.

Per la formulazione della diagnosi, non solo dell'ADHD ma per tutti i disturbi mentali, entrambi i sistemi diagnostici richiedono la presenza di una significativa compromissione del funzionamento, sociale, scolastico o occupazionale. L'entità di tale compromissione funzionale è indispensabile per differenziare il disturbo da sintomi o variazioni del comportamento presenti nella gran parte della popolazione in età evolutiva. Un valido strumento per valutare la compromissione è la *Children's Global Assessment Scale* (C-GAS; Shaffer et al., 1983), scala di valori variabili da 0 (bambino con il massimo possibile di compromissione funzionale) a 100 (bambino con la migliore salute e totale assenza di ogni segno di compromissione funzionale).

Lo studio di validazione sulla popolazione generale dei criteri del DSM-IV per l'ADHD ha evidenziato che la presenza di almeno 5 sintomi di ADHD era necessaria per determinare valori di

C-GAS di 60 .Per limitare il numero di possibili falsi positivi, il DSM-IV fissa in 6 il numero minimo di sintomi necessari per la formulazione della diagnosi.

I criteri diagnostici dell'International Classification of Diseases (ICD-10) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per il Disturbo Ipercinetico, sebbene prevedano sintomi simili al tipo combinato del DSM-IV, descrivono un fenotipo più grave: per fare diagnosi occorre siano osservabili almeno 6 sintomi di inattenzione, 3 di iperattività e almeno uno di impulsività: tutti i sintomi devono compromettere il funzionamento globale in almeno due contesti e devono escludere diagnosi associate di disturbi quali mania, ansia o depressione che vengono invece considerate comorbidità dal DSM-IV. L'ICD-10 non prevede la categoria diagnostica dell'ADHD di tipo prevalentemente inattento, presente nel DSM-IV e differenzia la categoria del disturbo ipercinetico della condotta, che definisce pazienti con l'associazione di ADHD e disturbo oppositivo provocatorio o di condotta. L'applicazione dei criteri ICD-10 definisce un sottogruppo di pazienti con ADHD di tipo combinato con sintomatologia particolarmente grave.

L'asse sesto della classificazione multi assiale dell'ICD-10 permette di valutare il livello di compromissione funzionale con valori da 0 a 100 come la C-GAS del DSM-IV.

2.2. Epidemiologia

I tassi di prevalenza dell'ADHD riportati nei diversi studi, variano in maniera considerevole (da 0.9% a 20%) a seconda dei campioni considerati, dei metodi e delle fonti di informazione utilizzate per la diagnosi e dei criteri diagnostici applicati (DSM vs ICD).

Il DSM-IV riporta tassi di prevalenza intorno al 3-5% dei bambini in età scolare [APA 1994].

In Europa uno degli studi epidemiologici più importanti per numerosità del campione (n 10.438; età 5-15 anni) e rigore metodologico, in cui la diagnosi era formulata dal clinico solo se i sintomi causavano un significativa compromissione funzionale, ha evidenziato un tasso di prevalenza per l'ADHD del 2.2%. [Ford et al., 2003]. Studi epidemiologici condotti in Italia, riportano una percentuale compresa tra l'1,5% dei bambini in età scolare e il 7,1% [Gallucci et al., 1993; Mugnaini et al. 2006, Zuddas et al., 2006], non dissimile dalle stime Nord Americane e Nord-Europee [Swanson et al., 1998; Buitelaar et al., 2006].

In una recente revisione sistematica degli studi di prevalenza dell'ADHD in età evolutiva (102 studi; 171,756 soggetti studiati), la prevalenza del disturbo è risultata del 5.29, pari al 6.48% (95%

CI 4.62–8.35) nei bambini ed al 2.74% (95% CI 2.04–3.45) negli adolescenti. Come atteso, le differenze tra diversi studi erano dovute ai criteri diagnostici utilizzati (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV o ICD-10), alla fonte di informazione e alla valutazione dei criteri di compromissione funzionale [Polanczyk et al., 2007]. Come osservato anche in un' altra metanalisi [Faraone et al., 2003], dopo aver considerato tali variabili metodologiche, le differenze di prevalenza tra Nord America ed Europa non risultavano significative.

2.3. Presentazioni cliniche

La classica triade di sintomi che caratterizza l'ADHD include l'inattenzione, l'iperattività e l'impulsività. E' importante sottolineare che tutti e tre questi sintomi se considerati isolatamente, possono essere il risultato finale di molti problemi correlati a conflitti con i genitori e/o gli amici, di sistemi educativi inappropriati e caotici o possono anche essere associati ad altri disturbi comunemente osservati in età evolutiva.

L'*inattenzione* (o facile distraibilità) si manifesta soprattutto come scarsa cura per i dettagli ed incapacità a portare a termine le azioni intraprese. Sono compromesse sia le capacità di attenzione focale (prestare attenzione senza farsi distrarre da particolari irrilevanti) sia di attenzione sostenuta (mantenere l'attenzione attiva nel tempo: alcuni bambini sembrano avere una riserva attentiva di non più di 10 minuti). Di conseguenza, questi bambini tipicamente evitano o hanno forte avversione per attività che richiedono applicazione protratta e sforzo mentale o che richiedono capacità organizzative o particolare concentrazione. E' importante sottolineare che tale distraibilità compare in diversi contesti, quindi non solo nei compiti scolastici ma anche nel gioco o in banali situazioni di tutti i giorni. I bambini con questo disturbo sono facilmente distratti da stimoli irrilevanti e frequentemente interrompono compiti in corso di svolgimento per prestare attenzione a rumori senza importanza o ad eventi che di solito sono con tutta probabilità ignorati da altri (per es. il clacson di un'auto, una conversazione di sottofondo). E' spesso assente ogni capacità di auto-organizzazione, per attività anche non complesse. E' comunque possibile che alcune attività che attirano l'interesse e la motivazione del bambino siano compatibili con un tempo di applicazione maggiore (es. programmi televisivi o particolari giochi elettronici).

L'*impulsività* può essere definita come l'incapacità di procrastinare nel tempo la risposta ad uno stimolo esterno o interno, si manifesta con l'impazienza, la difficoltà a tenere a freno le proprie reazioni. E' tipico che questi bambini diano le risposte prima che le domande siano state

completate, hanno difficoltà ad attendere il proprio turno, e interrompono spesso gli altri o si intromettono nei fatti altrui fino al punto di causare difficoltà nell'ambiente sociale, scolastico, o lavorativo. Tale impulsività può portare al coinvolgimento in attività potenzialmente pericolose senza considerare le possibili conseguenze.

L'*iperattività* è spesso associata all'impulsività; questi bambini vengono descritti "come mossi da un motorino", tipicamente hanno difficoltà a rimanere seduti, si alzano frequentemente, e si dimenano sulla propria sedia; parlano di continuo, e fanno troppo rumore durante attività che dovrebbero comportare la calma (ad esempio a tavola o a scuola). A questo si accompagna una sensazione interna, soggettiva, di tensione, pressione, instabilità, che diventa prevalente negli adolescenti e negli adulti, compromettendo l'attitudine ad attività tranquille o sedentarie.

I bambini con ADHD mostrano, soprattutto in assenza di un supervisore adulto, un rapido raggiungimento di un elevato livello di "stanchezza" e di noia che si evidenzia con frequenti spostamenti da un'attività, non completata, ad un'altra, perdita di concentrazione e incapacità di portare a termine qualsiasi attività protratta nel tempo. Nella gran parte delle situazioni, questi bambini hanno difficoltà a controllare i propri impulsi ed a posticipare una gratificazione: non riescono a riflettere prima di agire, ad aspettare il proprio turno, a lavorare per un premio lontano nel tempo anche se consistente. Quando confrontati con i coetanei, questi bambini mostrano una eccessiva attività motoria (come muovere continuamente le gambe anche da seduti, giocherellare o lanciare oggetti, spostarsi da una posizione all'altra). L'iperattività compromette l'adeguata esecuzione dei compiti richiesti. Questi bambini sono visti, nella gran parte dei contesti ambientali, come agitati, irrequieti, incapaci di stare fermi, e sempre sul punto di partire. Un adulto può avere l'impressione che il bambino abbia difficoltà a comprendere le istruzioni e faccia un uso improprio delle abilità di memoria.

L'incapacità a rimanere attenti ed a controllare gli impulsi fa sì che, spesso, i bambini con ADHD abbiano una minore resa scolastica e sviluppino con maggiore difficoltà le proprie abilità cognitive: tale difficoltà può comportare un minor punteggio ai test di intelligenza. Frequentemente questi bambini mostrano scarse abilità nell'utilizzazione delle norme di convivenza sociale, in particolare in quelle capacità che consistono nel cogliere quegli indizi sociali non verbali che modulano le relazioni interpersonali. Questo determina una significativa interferenza nella qualità delle relazioni tra questi bambini ed il mondo che li circonda. Il difficoltoso rapporto con gli altri, le difficoltà scolastiche, i continui rimproveri da parte delle figure di autorità, il senso di inadeguatezza a

contrastare tutto ciò con le proprie capacità fanno sì che questi bambini sviluppino un senso di demoralizzazione e di ansia, che accentua ulteriormente le loro difficoltà. Mentre la normale iperattività, impulsività e instabilità attentiva non determinano significative conseguenze funzionali, il vero ADHD determina conseguenze negative a breve e lungo termine.

Studi di follow-up hanno dimostrato che l'ADHD può essere diagnosticato in ogni età della vita (fatto salvo, secondo il DSM-IV, il criterio di presenza di sintomi invalidanti prima dei 7 anni) e che la maggior parte dei bambini con ADHD continua a rispondere ai criteri diagnostici per il disturbo anche durante l'adolescenza. I sintomi possono manifestarsi in maniera diversa a seconda dell'età del bambino/adolescente e dello stadio complessivo di sviluppo. L'iperattività/impulsività di solito si manifesta più frequentemente e in maniera più evidente in età prescolare, età in cui la diagnosi di ADHD deve essere posta con estrema cautela (non tutti i bambini "iperattivi" in età prescolare lo sono anche in età scolare...). Nel passaggio dall'età prescolare all'adolescenza i sintomi cognitivi e l'inattenzione tendono a persistere mentre i sintomi di iperattività/impulsività tendono a diventare meno eclatanti. I dati sull'età adulta sono contrastanti e definire il numero di soggetti che continuano a mostrare compromissione funzionale in età adulta è reso difficile dal fatto che gli studi sono meno numerosi e caratterizzati da notevoli differenze metodologiche [Barkley et al., 2002].

Raramente i sintomi caratteristici dell'ADHD si presentano da soli. Gli studi epidemiologici mostrano un'alta prevalenza (fino al 50%) di *comorbidità* dell'ADHD con altri disturbi esternalizzanti del comportamento (disturbo di condotta e disturbo oppositivo provocatorio), con disturbi depressivi (15-20%), con disturbi d'ansia (25%) e con i disturbi specifici dell'apprendimento (10-25%). Inoltre, soprattutto in adolescenza e poi in età adulta, esiste una correlazione tra ADHD e disturbo da abuso di sostanze, in genere modulata dalla comorbidità con disturbo di condotta.

2.4. Procedure per la diagnosi

Non esistono test, esami di laboratorio o strumentali diagnostici per l'ADHD: la diagnosi di ADHD è clinica e deve essere posta da personale sanitario qualificato con una formazione specifica in psicopatologia dell'età evolutiva. Alla base delle procedure diagnostiche è la raccolta di informazioni da fonti multiple (genitori, insegnanti, educatori) utilizzando possibilmente strumenti standardizzati come interviste semistrutturate e/o questionari con lo scopo di valutare i sintomi di

ADHD e di eventuali disturbi associati, la loro pervasività (presenza in diversi contesti di vita), la loro gravità e i contesti nei quali si manifestano.

L'intervista ai genitori, condotta dal clinico esperto, dovrebbe permettere di chiarificare in maniera sistematica la natura dei sintomi riferiti, la presenza di altri possibili sintomi di psicopatologia, le modalità della loro comparsa e la loro evoluzione. A tal fine è importante raccogliere in maniera sistematica informazioni sulla storia di sviluppo (gravidanza e parto, incluse le patologie materne e l'uso di alcool, nicotina e sostanze d'abuso, tappe dello sviluppo motorio, cognitivo ed emotivo del bambino, ciclo sonno veglia, alimentazione etc.), sulle patologie pregresse (es. tics, epilessia, etc.), uso di farmaci (es. antiepilettici, antistaminici, simpaticomimetici, steroidi etc.), sulla storia psichiatrica precedente del bambino. Occorre inoltre raccogliere informazioni sulla presenza di altri familiari con ADHD e sul funzionamento generale (problemi finanziari, conflitti tra genitori), sullo stile parentale (calore, ostilità, emozioni espresse) e sulle relazioni sociali della famiglia (vedasi interventi psicoeducativi). L'utilizzo di questionari per i genitori può essere un utile supplemento ma non può mai sostituire l'intervista: i questionari permettono di ottenere informazioni sistematiche, ma hanno il limite dell'incertezza sulle modalità di valutazione da parte del genitore e presentano spesso sia effetto di alone (i compilatori non sempre riescono a differenziare i comportamenti) che di adattamento (variazione nel tempo delle valutazioni dello stesso comportamento).

Poiché per formulare la diagnosi occorre verificare non un comportamento, ma la compromissione funzionale presente in diversi contesti di vita del bambino, appare evidente che, con il consenso dei genitori, è essenziale ottenere ***informazioni dagli insegnanti*** sul comportamento del bambino/adolescente a scuola, sul suo funzionamento sociale e scolastico, sulle sue modalità di adattamento, su possibili sintomi di comorbidità.. I limiti delle informazioni ottenibili dai questionari per gli insegnanti sono simili a quelli descritti prima per i questionari per i genitori. La discordanza tra la valutazione dei genitori e quella degli insegnanti è quasi la norma, piuttosto che l'eccezione. Ognuno descrive il bambino in uno specifico contesto di vita: sebbene l'uso di questionari sia particolarmente utile, è spesso indispensabile una comunicazione verbale diretta per aver un quadro completo del funzionamento scolastico e dello stile didattico dell'insegnante e delle loro relazioni con il bambino. La concordanza delle valutazioni tra genitori ed insegnanti è presente in genere solo nei casi più gravi, in cui "chiunque", anche chi non lo conosce, si accorge delle difficoltà del bambino.

Oltre all'intervista diagnostica con le figure di riferimento, è importante, in particolare dopo i 7 anni, condurre un colloquio (esame psichico) o *un'intervista col bambino/adolescente*. Tale valutazione sarà focalizzata più sul funzionamento familiare, scolastico e con i coetanei, sulla presenza di problemi emotivi (ansia, capacità di provare piacere) e sull'autostima (comorbidità) che sui sintomi specifici dell'ADHD: al contrario dei genitori, il bambino è un'ottima fonte di informazione per i sintomi internalizzanti, ma in genere non accurata per i sintomi "esternalizzanti". Dopo gli 8 anni, per la valutazione di tali problemi emotivi (ansia, depressione) possono essere utilizzati questionari di autovalutazione.

L'*osservazione* durante la valutazione può essere particolarmente utile, ma occorre considerare che i sintomi di inattenzione e impulsività/iperattività potrebbero essere non evidenti in un ambiente nuovo e "non-ecologico" e in senso positivo o negativo, particolarmente "stimolante" quale un ambulatorio od uno studio professionale. L'osservazione a scuola è particolarmente utile, ma molto più difficilmente realizzabile da parte del clinico.

Sebbene non esitano *test diagnostici* per l'ADHD, è sempre indispensabile valutare il livello cognitivo (per valutare il comportamento riferito osservato rispetto alle capacità cognitive, ma anche per differenziare il rendimento scolastico dalle potenzialità del bambino) e di sviluppo del linguaggio. Può spesso essere utile valutare specifiche funzioni cognitive: nella pratica clinica l'uso dei test dovrebbe essere guidato oltre che dalle caratteristiche psicometriche (validità, affidabilità, norme stratificate per sesso ed età e, possibilmente, l'esistenza di versioni parallele), dalle evidenze disponibili di attivazione di specifiche aree o circuiti (validati da Risonanza Magnetica Nucleare funzionale o altre tecniche di neuroimmagine); è in genere utile l'utilizzo di questionari per seguire il decorso di inattenzione ed impulsività/iperattività: l'efficacia di tale misurazione dipende dall'affidabilità del compilatori e dalle proprietà psicometriche del questionario (es. entità dell'errore standard nella taratura dei singoli item del questionario). Occorre infine ricordare che i test neuropsicologici per l'ADHD sono tuttora strumenti di ricerca, non standardizzati per specifiche diagnosi (vedasi oltre), anche se possono essere talvolta utili per indagare la natura di specifici problemi in singoli pazienti.

Oltre alle interviste ed ai questionari sono sempre raccomandati un esame medico e neurologico e la valutazione dell'apprendimento scolastico [Hill&Taylor 2001; SINPIA 2004, Academy of Pediatrics, Taylor al. 2004, AACAP 2007;]

3. Etiologia e patogenesi

La patogenesi dell'ADHD è complessa. Sempre più evidenze supportano un modello in cui differenti fattori, genetici e ambientali, interagiscono durante le fasi precoci dello sviluppo creando una vulnerabilità neurobiologica al disturbo. Inoltre, negli ultimi anni è diventato sempre più chiaro che esistono marcate differenze individuali e un'ampia eterogeneità all'interno della popolazione ADHD.

3.1. Genetica

I geni giocano un ruolo molto importante nel determinare la vulnerabilità all'ADHD. I bambini con un genitore o un parente affetto da ADHD hanno un rischio maggiore di sviluppare il disturbo; gli studi sui bambini adottati hanno dimostrato che tale rischio è collegato alla componente biologica e non ambientale. Infine gli studi condotti su gemelli suggeriscono una stima di ereditabilità tra il 60 e 90 %.

Gli studi di genetica molecolare indicano però che l'ADHD non è un disturbo genetico nel senso mendeliano del termine ma che i meccanismi coinvolti siano più complessi. Gli studi familiari di linkage hanno identificato varie regioni cromosomiche contenenti potenziali loci che predispongono all'ADHD, alcuni replicati in uno o più studi, tra cui 5p, 6q, 7p, 11q, 12q e 17p ma le scansioni del genoma condotte finora non hanno fornito informazioni conclusive. Gli studi sui geni candidati, focalizzati in particolare sui geni che regolano i neurotrasmettitori implicati nell'ADHD, hanno identificato un numero di associazioni replicabili. Alcuni esempi di ciò sono gli specifici aplotipi dei geni che codificano per i recettori dopaminergici tipo 4 (DRD4 allele con 7 ripetizioni), e tipo 5 (DRD5 allele 148bp), e per il trasportatore della dopamina (DAT allele con 10 ripetizioni), per i recettori DRD1 e il gene SNAP-25, coinvolto nella plasticità neuronale e nella regolazione del rilascio dei neurotrasmettitori. Appare svolgere un importante ruolo il polimorfismo genico dell'enzima dopamina- β -idrossilasi (DBH), del recettore α 2a della norepinefrina (ADRA 2A), implicato soprattutto nella sintomatologia inattentiva: modelli animali suggeriscono che il blocco dei recettori α 2a possa determinare una riduzione della memoria di lavoro e l'aumento dell'impulsività e dell'iperattività motoria.

L'alta ereditabilità dell'ADHD rivelata dagli studi familiari e sui gemelli da una parte e in generale le scarse evidenze provenienti dagli studi di genetica molecolare dall'altra possono essere interpretati in vari modi. In primo luogo, appare evidente che non esiste uno specifico gene responsabile del disturbo in una fetta consistente della popolazione (e.g., >5% degli affetti). E' invece verosimile che specifiche varianti di diversi geni, di per sé di scarso effetto, possano, in combinazione essere implicati nella eziopatogenesi del disturbo. In secondo luogo, fattori ambientali possono giocare un ruolo importante nell'eziologia dell'ADHD interagendo con fattori genetici nel creare la vulnerabilità per il disturbo. Considerata l'ampia variabilità fenotipica, è ipotizzabile un'ampia eterogeneità eziologica del disturbo con singoli pazienti in cui differenti fattori genetici e ambientali interagiscono in modi differenti [Franke et al. 2009; Banaschewski et al. 2010, Poelmans et al. 2011].

3.2 Ruolo dei fattori ambientali e interazione tra geni e ambiente

Fattori ambientali pre-, peri- e post-natali possono avere un ruolo nella genesi dell'ADHD. Lo stile di vita della madre durante la gravidanza sembra essere implicato nell'eziologia del disturbo. L'esposizione del feto al fumo di nicotina, l'uso da parte della madre di farmaci o droghe, lo stress e la salute mentale della madre sono tutti fattori risultati importanti. Tra i fattori perinatali chiamati in causa, il basso peso alla nascita sembra raddoppiare il rischio di ADHD. I fattori ambientali che agiscono dopo la nascita sono rappresentati dalla dieta e dall'esposizione a livelli tossici di piombo.

Anche fattori sociali possono giocare un ruolo importante nel contribuire a causare o, più verosimilmente, mantenere l'ADHD. Alcuni studi britannici su bambini adottati dopo aver trascorso i primi anni di vita in orfanotrofi in Romania, hanno mostrato un'alta prevalenza di forme severe di pervasiva e persistente iperattività e inattenzione [Rutter et al., 2007]. Così come per i fattori genetici, anche quelli ambientali, presi singolarmente inducono effetti modesti nella patogenesi dell'ADHD.

Più recentemente il ruolo limitato che i fattori ambientali e genetici sembrano svolgere nell'eziologia dell'ADHD è stato rivalutato alla luce delle evidenze di interazione tra geni ed ambiente.

Il rischio ambientale per il bambino può essere mediato dalla presenza di specifici geni trasmessi dai genitori: l'effetto del fumo o dell'uso materno di alcool in gravidanza è moderato da specifici

aplotipi dei geni per le monoammino ossidasi, per DAT1 e per DRD, in maniera simile all'interazione dei geni per il sistema serotoninergico (es. 5-HTT-LPR) sulle avversità sociali nel determinare comparsa di sintomi di ADHD in soggetti con disturbo di condotta. E' possibile che l'esposizione a determinati fattori ambientali possa indurre l'attivazione o l'inibizione di specifici geni o, al contrario che specifici geni possano modulare il grado di esposizione a fattori ambientali e/o la maniera in cui tali eventi vengano percepiti dal soggetto (es. "resilienza"). La comprensione di tali meccanismi costituisce una delle priorità di ricerca nell'ADHD e potrà costituire una premessa importante nella definizione di più efficaci strategie terapeutiche.

3.3. Studi di *neuroimaging*

Gli studi che utilizzano tecniche di *imaging* funzionale e strutturale, l'elettrofisiologia e la stimolazione magnetica transcranica hanno mostrato varie anomalie in regioni della corteccia frontale, temporale e parietale, nei gangli della base (striato), nel corpo calloso e nel cervelletto. Nei bambini con ADHD sono state misurate riduzioni di volume di specifiche aree cerebrali quali cervelletto, corpo calloso, caudato destro e specifiche regioni frontali. Sono state evidenziate differenze nella sostanza grigia nel putamen/globus pallidus e assottigliamento corticale nella regione della corteccia prefrontale dorso laterale. Studi sulla sostanza bianca hanno mostrato anomalie nelle fibre frontali e cerebellari, vie che si pensano implicate nelle funzioni cognitive compromesse nell'ADHD. E' interessante notare come alcune varianti geniche per il recettore DRD4 possano modulare lo spessore di specifiche regioni corticali. Tali alterazioni morfologiche tendono a normalizzarsi durante lo sviluppo e svolgono un ruolo importante nel decorso del disturbo [Shaw et al., 2007, 2011; Durston et al., 2010; Nakao et al. 2011; Arnsten & Rubia 2012, Cortese et al. 2012].

4. Modelli neuropsicologici

Negli ultimi venti anni sono stati elaborati diversi modelli nel tentativo di spiegare i sintomi e le compromissioni funzionali caratteristiche dell'ADHD. Tradizionalmente, le spiegazioni dell'ADHD si sono basate sul modello causale semplice in cui esiste un'unica disfunzione chiave del disturbo. In realtà, numerose evidenze indicano che diverse strutture e circuiti cerebrali possono essere implicati nella fisiopatologia dell'ADHD, suggerendo che in realtà l'ADHD sia un disturbo

eterogeneo, con multipli fattori etiologici, multipli meccanismi patogenetici e manifestazioni cliniche differenziate. Ciò spiega anche l'eterogeneità dei meccanismi neuropsicologici coinvolti e l'apparente contraddittorietà dei risultati dei numerosi studi finora effettuati.

4.1. Disfunzione esecutiva

In un modello semplificato di controllo cognitivo delle scelte comportamentali, le funzioni esecutive rappresentano un meccanismo di facilitazione delle decisioni basato sull'inibizione delle informazioni irrilevanti e sul mantenimento e manipolazione delle informazioni significative (memoria di lavoro) riguardo alle diverse possibilità di successo, al fine di guidare un'azione. Sebbene i processi di controllo esecutivo coinvolgano diversi circuiti cerebrali, studi su specifiche lesioni e di neuroimaging sull'uomo e su primati non umani indicano che le principali regioni coinvolte in tali processi includono il talamo, i nuclei della base e la corteccia prefrontale dorso laterale e ventrolaterale.

Diversi modelli teorici hanno considerato la nozione di controllo esecutivo come singolo costrutto unificato che comprende diverse funzioni cognitive separabili [Pennington & Ozonoff 1996]. Numerose evidenze sia di neuroimmagine che di analisi fattoriale suggeriscono invece che le funzioni esecutive possono essere caratterizzate da un insieme di funzioni distinte e singolarmente misurabili, comprendenti i processi di inibizione della risposta (*response inhibition*), la memoria di lavoro, la flessibilità (*set-shifting*), dimensioni separabili di vigilanza (*arousal*), pianificazione e controllo dell'interferenza [Willcutt et al., 2005].

Sulla base di tale approccio, Barkley ha elaborato un modello che identifica in uno specifico deficit a carico dei processi di inibizione della risposta, il principale fattore responsabile di tutte le manifestazioni cognitive e comportamentali tipiche dell'ADHD. Tale deficit inibitorio innescherebbe a cascata gli altri deficit esecutivi (in particolare della memoria di lavoro verbale e visuo-spaziale) e le difficoltà di autoregolazione motoria (iperattività e impulsività) ed emotiva [Barkley, 1997]. In realtà, nei soggetti con ADHD risultano alterate la capacità di inibizione per intervalli relativamente lunghi tra segnali di attivazione/ inibizione ed il tempo di reazione al segnale di stop (elaborazione matematica della capacità di inibizione misurata durante il test): l'associazione dell'ADHD con tali deficit appare statisticamente più significativa di quella con altre alterazioni delle funzioni esecutive. I bambini con ADHD mancano inoltre di flessibilità attentiva e strategica, mostrano spesso scarse capacità di pianificazione e di memoria di lavoro e non riescono a monitorare in maniera efficace il loro comportamento. Quando confrontati con bambini di controllo o con disturbo della lettura, i bambini con ADHD presentano specifiche alterazioni del

controllo dell'interferenza (bloccare una risposta automatica non più opportuna in quanto è cambiato il contesto cui rispondere), della memoria di lavoro verbale, della flessibilità cognitiva, della capacità di pianificare e della fluenza verbale [Nigg, 2005; Marzocchi et al., 2008].

E' interessante notare che deficit delle funzioni esecutive non sono specifici per l'ADHD: bambini con autismo ad alto funzionamento mostrano una significativa compromissione delle capacità di pianificazione e di flessibilità cognitiva, soggetti con schizofrenia ad esordio molto precoce alterazioni nelle misure di *set-shifting*, memoria di lavoro e vigilanza, con minime alterazioni nelle misure di inibizione. Gli stessi disturbi specifici dell'apprendimento, considerati tradizionalmente come causati principalmente da alterazioni della capacità di processamento fonologico, presentano spesso alterazioni significative delle funzioni esecutive quali memoria di lavoro, flessibilità cognitiva oltre che fluenza verbale [Marzocchi et al., 2008].

4.2. Disfunzione motivazionale

Numerose evidenze hanno suggerito il ruolo della percezione dei rinforzi e delle gratificazioni nella fisiopatologia dell'ADHD [Castellanos, 2006]. In realtà i risultati dei singoli studi sono contrastanti: in alcuni studi le modalità di punizione/gratificazione sono apparse in grado di modulare le performance in soggetti con ADHD, in altri apparivano modulare le risposte ai test in tutti i gruppi senza differenza tra ADHD e controlli, in altri modulavano solo l'impulsività ma non le performance, in altri ancora la modulazione delle ricompense appariva efficace solo in soggetti con disturbo oppositivo-provocatorio o di condotta.

4.3. Avversione per l'attesa

Una variante della disfunzione motivazionale è costituita dal modello dell'avversione per l'attesa (*delay aversion*): i bambini con ADHD mostrano spesso uno stile motivazionale caratterizzato dalla scelta di situazioni rapidamente gratificante anche quando l'eventualità di un'attesa comporti gratificazioni significativamente maggiori, percependo l'attesa come estremamente avversa [Sonuga-Barke 1992; 2005]; in assenza di possibilità di scelta (in classe o in situazioni di durata prefissata) l'avversione per l'attesa si manifesta come iperattività e/o inattenzione. Tale modello si basa sul coinvolgimento dei circuiti catecolaminergici della ricompensa (*reward*), differenti da quelli del controllo esecutivo: la *delay aversion* appare regolata principalmente dalle connessioni tra striato ventrale (in particolare il nucleo accumbens) e corteccia frontale (giro del cingolo e

regioni orbito frontali), coinvolgendo il pallido ventrale e specifiche strutture del talamo. L'amigdala appare implicata in tale sistema, soprattutto nella modulazione della salienza motivazionale degli incentivi [Cardinal 2001; Robbins & Everitt, 1996; Wightman 2002]. Tale modello è supportato da studi di neuroimmagine che mostrano, in soggetti con ADHD un'ipoattivazione nello striato ventrale durante il processo di ricompensa e un'iperattivazione nell'amigdala quando le ricompense vengono posticipate.

Numerosi studi hanno valutato questo modello misurando quanto spesso i bambini con e senza ADHD scelgono una piccola ricompensa immediata piuttosto che una maggiore dilazionata nel tempo [Sonuga Barke et al., 2008]. Sebbene pochissimi studi abbiano verificato l'eventuale ruolo della *delay aversion* in altri disturbi psicopatologici dell'età evolutiva, tale costrutto, sebbene non indispensabile e non sufficiente per spiegare da solo patogenesi dell'ADHD, permette, se combinato con la disfunzione esecutiva di definirne l'intrinseca eterogeneità: Solanto e collaboratori [2001] hanno dimostrato che la *delay aversion* e disfunzione esecutiva sono costrutti indipendenti, ciascuno implicato nel disturbo e presenti, da soli o associati, in specifici sottogruppi di individui ADHD; occorre peraltro considerare che circa un quarto dei soggetti non presenta nessuna di due disfunzioni

4.4 Variabilità delle risposte

I bambini con ADHD mostrano una notevole variabilità intra-individuale nell'organizzazione temporale delle loro attività motorie, responsabile a sua volta della alterata sincronizzazione senso-motoria [Castellanos e Tannock, 2002]. I soggetti ADHD mostrano un'incapacità di mantenere un lieve ma continuo sforzo mentale nell'anticipazione dello stimolo, la preparazione motoria alla risposta, la velocità del processamento dello stimolo e dell'abilità di ricordare le istruzioni nel corso del compito [Willcutt et al., 2005].

La maggiore lentezza e l'estrema variabilità di tempi medi di reazione (*response variability*) costituisce una delle variabili maggiormente replicate negli studi su soggetti con ADHD: le differenze nella variabilità dei tempi di risposta tra ADHD e controlli appaiono simili o maggiori di quelli osservati con le prove di disfunzione esecutiva. Occorre peraltro considerare che in test prolungati con alta ripetizione delle prove, l'aumentata variabilità appare dovuta ad un numero relativamente piccolo di prove con tempi di reazione prolungata, suggestiva di interruzioni attentive momentanee, piuttosto che ad un rallentamento dei tempi di reazione generalizzato.

Studi di connettività funzionale cerebrale hanno evidenziato come durante l'esecuzione di attività cognitive che richiedano attenzione vengono comunemente osservate due opposti tipi di attività cerebrale: l'attivazione di specifici gruppi di regioni frontali e parietali e l'inibizione di un differente set di regioni che include il cingolato posteriore, le regioni parietali mediali e laterali e la corteccia prefrontale mediale. Quest'ultimo network, definito anche *default-mode network*, viene maggiormente attivato nei momenti di riposo o di introspezione: durante l'esecuzione di compiti cognitivi l'attivazione dei due sistemi avviene in successione (opposizione di fase) per cicli che durano diversi secondi; l'aumento del carico cognitivo comporta un'ulteriore riduzione dell'attivazione del *default-mode network*. Tale alternanza comporta variazioni cicliche di una serie di variabili biologiche, dalla frequenza cardiaca del tempo medio di reazione agli stimoli durante test cognitivi. Numerose recenti evidenze suggeriscono che l'ADHD possa essere considerato come l'espressione clinica di un'alterazione dell'alternanza di attività dei due network sopra descritti (es. relativo aumento di predominanza del default network), misurabile oltre che mediante *neuroimaging* funzionale anche come aumento di variabilità dei tempi medi di reazione agli stimoli [Sonuga-Barke & Castellanos, 2007; Di Martino et al., 2008; Adamo et al., 2012].

Altri modelli suggeriscono che tale aumentata variabilità possa essere correlata ad una persistente ipovigilanza, ad un deficit dei processi di estinzione od ad un'alterata percezione del tempo [Sergeant, 2005; Castellanos & Tannock, 2002; Toplak 2006]. Un modello particolarmente elaborato, basato su dati neuropsicologici, farmacologici e neurocomputazionali suggerisce che la disfunzione esecutiva possa essere correlata ad un deficit di funzione dopaminergica nello striato, mentre l'estrema variabilità dei tempi di reazione sia da attribuire ad un meccanismo indipendente correlato ad una disfunzione noradrenergica.

4.5 Velocità dei processi cognitivi e allerta: il modello energetico

Un tentativo di ridefinizione unitaria è costituito dal modello cognitivo-energetico sviluppato nell'ultimo decennio da Sergeant [Sergeant, 2000]. Tale modello si basa sulla definizione di tre livelli cognitivi: i meccanismi cognitivi di elaborazione ed esecuzione della risposta, i meccanismi energetici di sforzo/attivazione ed il sistema di controllo costituito dalle funzioni esecutive. Il livello di sforzo/attivazione, definibile come prontezza comportamentale tonica alla risposta o capacità di allocare uno sforzo adeguato all'attività mentale richiesta, è modulato da vari fattori quali condizioni ambientali (per es. rumori), dalla fatica o mancanza di sonno e soprattutto, dall'intervallo

tra gli stimoli. Nei bambini con ADHD, le performance peggiorano in presenza di lunghi intervalli tra gli stimoli (intervallo preparatorio) ovvero quando l'intervallo temporale tra avviso (*cue*) ed obiettivo (*target*) aumenta [Sergeant, 2000, 2005], suggerendo un'alterazione della capacità di autoregolazione per difficoltà di allocare uno sforzo adeguato (“risorse energetiche”) alle richieste.

Evidenze chiave a supporto di questo modello provengono dalle scoperte sull'impatto della velocità di presentazione degli stimoli e che le performance degli ADHD peggiorano in condizioni di “event rate” più lento. In tale contesto possibili alterazioni nella percezione del tempo appaiono giocare un ruolo importante; la capacità di percepire e rappresentare il tempo è una complessa funzione cognitiva che permette di percepire e organizzare gli eventi e le azioni e di anticipare o predire quando eventi futuri capiteranno. Studi di neuroimmagine indicano il coinvolgimento di cervelletto, nuclei della base e regioni prefrontali nella modulazione di tali funzioni.

4.6 Gli Endofenotipi: implicazioni cliniche e terapeutiche

La tassonomia della psicopatologia dello sviluppo si basa in genere su definizioni “a priori” delle sindromi, verificate in parte mediante analisi fattoriale delle aggregazioni dei sintomi: solo recentemente si sta cercando di definire meccanismi neuropsicologici e neurobiologici alla base di tali sindromi. Considerati singolarmente, i modelli sopra descritti non permettono di differenziare in maniera specifica le singole entità cliniche. Ad esempio, il modello basato sulla centralità del deficit del controllo inibitorio elaborato da Barkley non appare specifico, in quanto il deficit del controllo inibitorio può essere osservato anche in soggetti autistici ad alto funzionamento. D'altra parte, il modello della *delay aversion* non spiega in che cosa i bambini con ADHD possano differenziarsi, dal punto di vista neuropsicologico da quelli con Disturbo Oppositivo provocatorio o con Disturbo di condotta.

Sulla base dei quanto riportato sopra, appare inverosimile l'ipotesi che l'ADHD sia una singola entità fisiopatologica caratterizzata da un unico deficit neuropsicologico. I risultati di diverse meta-analisi e di singoli studi indicano inoltre come ogni costrutto neuropsicologico possa essere associato a diversi disturbi psicopatologici. Considerando la presenza di specifiche varianti di numerosi geni, di per sé di scarso effetto eziologico ma che in combinazione possono svolgere un ruolo importante nell'eziopatogenesi del disturbo, è possibile ipotizzare che ogni disturbo psichiatrico sia dovuto ad un unico insieme di multipli fattori di rischio, tutti legati a caratteristiche neuropsicologiche specifiche per tale disturbo. E' verosimile che alcuni di tali fattori di rischio e

delle corrispondenti caratteristiche neuropsicologiche siano comuni a diversi disturbi, alcuni possano essere addirittura comuni a tutti i disturbi, coinvolgendo numerose funzioni cognitive (fattori di rischio per la psicopatologia generale), altri possano invece compromettere specifiche funzioni ed essere implicati un numero più limitato di specifici disturbi (ad esempio nella compromissione dei circuiti fronto striatali specifiche per alcune, ma non altre funzioni esecutive) e che posano costituire un componente fondamentale per un'eziologia multifattoriale complessa.

La variabilità dei risultati di genetica formale e molecolare, la modesta significatività statistica dell'associazione dei geni candidati individuati, il possibile ruolo di fattori ambientali precoci e la necessità di definire in termini statistici tale interazione ha portato a identificare possibili *endofenotipi* che hanno la caratteristica di poter essere definiti come misure continue (dimensionali), di poter predire il disturbo in termini probabilistici, di essere maggiormente esplicativi dei fattori causali (sia genetici sia ambientali) rispetto alle classiche categorie diagnostiche, di avere solide basi neurobiologiche, di poter spiegare la variabilità clinica e genetica dei soggetti affetti e, in prospettiva, di comprendere meglio come gli effetti molecolari dei farmaci efficaci nella terapia del disturbo (es. capacità degli psicostimolanti di attivare sistemi catecolaminergici ipofunzionanti e di inibire quelli iperfunzionanti) si traducano in effetti clinici [Castellanos e Tannock 2002]. La *delay aversion*, il deficit delle capacità di inibizione e l'alterazione delle capacità di attivazione/arousal e di percezione del tempo, la stessa variabilità delle risposte sono stati proposti quali endofenotipi più promettenti.

Riconoscere l'eterogeneità dell'ADHD e la possibilità che esistano differenti sottotipi neuropsicologici può rappresentare il punto di partenza per identificare e trattare efficacemente il disturbo. Se i numerosi studi in corso permetteranno di confermare tale approccio, le informazioni sul contesto in cui si manifestano i sintomi potrebbero permettere di distinguere tra bambini caratterizzati essenzialmente da uno stile motivazionale tipo *delay aversion* e bambini con disfunzione inibitoria. Per esempio i sintomi di inattenzione/iperattività che si manifestino esclusivamente in ambienti con alte richieste di attesa e di prestazioni prolungate (*delay-rich*) potrebbero essere indicativi del sottotipo tipo *delay-aversion*, mentre comportamenti e sintomi più pervasivi potrebbero essere l'espressione di deficit cognitivi più importanti come quelli associati ad una disfunzione inibitoria. L'uso dei test neuropsicologici presuppone il loro scarso valore diagnostico categoriale, ma al tempo stesso, la potenziale utilità nella definizione fenotipica: i sottotipi neuropsicologici identificati potrebbero essere utilizzati per mettere in atto strategie terapeutiche più personalizzate, farmacologiche e non. I farmaci che hanno come target circuiti

fronto-striatali sono più efficaci nei sottotipi con disfunzione inibitoria e *delay aversion*. La modulazione cognitiva e psicoeducativa della capacità di sopportare l'attesa potrebbero portare ad una desensibilizzazione al ritardo, mentre training cognitivi e attentivi potrebbero essere valutati per bambini con discontrollo esecutivo [Sonuga-Barke, 2005].

5. Le strategie terapeutiche

Il trattamento più efficace per l'ADHD prevede la combinazione di interventi psicoeducativi, comportamentali ed eventualmente farmacologici. In ogni caso, il piano terapeutico deve essere altamente personalizzato, deve tener conto della gravità dei sintomi chiave dell'ADHD così come dei disturbi associati (comorbidità) e delle risorse familiari, sociali e personali del singolo individuo.

5.1. Gli interventi psicoeducativi

Indipendentemente dall'eziologia e dalle alterazioni neuropsicologiche specifiche del singolo bambino/adolescente, i meccanismi prima citati possono essere utili per valutare gli ingredienti fondamentali per definire programmi terapeutici efficaci.

La prima tappa per un adeguato intervento terapeutico è costituito da una corretta diagnosi. Poiché diverse caratteristiche dei bambini e adolescenti con ADHD possono essere osservati anche in bambini con altri disturbi psicopatologici, che talvolta possono peraltro associarsi all'ADHD (vedi fig. 2), l'accurata raccolta di informazioni da fonti multiple (genitori, insegnanti, adulti significativi, lo stesso bambino) e l'attenta osservazione del bambino in diverse situazioni (gioco libero e attività strutturate da solo e con coetanei, attività scolastiche, etc.) costituiscono procedure ormai ben codificate [Taylor 2004, SINPIA 2004]. Le strategie terapeutiche per l'ADHD comprendono interventi psicoeducativi rivolti ai genitori ed al bambino e terapie farmacologiche, con farmaci stimolanti quali il metilfenidato, la destro-amfetamina, o con farmaci noradrenergici come l'atomoxetina [Taylor et al. 2004; NICE 2009]. La maggior parte dei bambini con ADHD presenta diversi disturbi associati, rendendo indicato un approccio multimodale che combina più tipi di interventi.

Gli interventi psicoeducativi dovrebbero costituire la base di ogni intervento terapeutico. Dopo aver formulato una diagnosi accurata [SINPIA 2004; Taylor et al. 2004, NICE 2009], il clinico dovrebbe

conoscere la percezione che il bambino, i suoi genitori e possibilmente i suoi insegnanti hanno sia del disturbo che del bambino e dovrebbe informarli sulla natura del disturbo (eziologia, sintomi, decorso) sulla prognosi e sulle diverse strategie terapeutiche. Ad esempio, è in genere utile considerare la velocità con cui vengono presentate le informazioni da mantenere ed analizzare per guidare un comportamento, o la capacità di scomporre richieste complesse in azioni semplici tra loro correlate, la cui esecuzione possa comportare rapidamente un'adeguata gratificazione. Sulla base di quanto esposto, appare evidente come, per i bambini con ADHD, la rapidità della ricompensa sia significativamente più importante della sua entità ("meglio in premio piccolo subito che uno grande dilazionato nel tempo"). In genere, è possibile ridurre gli atteggiamenti negativi ed aumentare quelli positivi, pianificando e mettendo in atto opportune (rapide) conseguenze ai comportamenti del bambino.

I comportamenti soggetti a rinforzo solitamente riguardano lo svolgimento di un compito, l'esecuzione delle attività assegnate, l'uso di efficaci strategie cognitive e il controllo dei propri impulsi. I comportamenti che determinano la perdita dei rinforzi, ed eventualmente l'utilizzo di punizioni, riguardano generalmente le manifestazioni di oppositività, la distruttività o l'impulsività. I bambini richiedono frequenti ed immediate informazioni sull'accettabilità dei loro comportamenti. I premi e le punizioni possono perdere rapidamente il loro potere e vanno quindi selezionate e gestite. Genitori e insegnanti possono, inoltre, anticipare gli eventi al posto dei bambini, scomponendo i compiti in azioni semplici ed offrendo piccoli premi ed incentivi. Devono imparare ad analizzare ciò che accade al bambino prima, durante e dopo il comportamento inadeguato e rendere comprensibile al bambino il tempo, le regole e le conseguenze delle azioni. Tutto ciò al fine di permettere ai bambini iperattivi di ampliare il proprio repertorio interno di informazioni, regole e motivazioni.

5.1.1. Il *parent training*.

Il *parent training*, costituisce uno dei principali strumenti di intervento psicosociale per l'ADHD: fornisce esplicitamente ai genitori tecniche di modificazione comportamentale basate su principi di apprendimento sociale. Ai genitori viene insegnato come identificare e manipolare gli antecedenti e le conseguenze del comportamento del proprio figlio, stabilire e monitorare i comportamenti problematici, rinforzare i comportamenti positivi attraverso lodi, attenzioni e premi, e diminuire i comportamenti non desiderati ignorandoli sistematicamente, con tecniche di time out e altre tecniche di disciplina non corporali. Di solito i programmi durano 8-12 sessioni.

L'efficacia del *parent training* è stata dimostrata in differenti contesti sia individuali sia di gruppo.

Nonostante gli studi in età prescolare sono relativamente pochi e a volte con risultati contrastanti, è verosimile che il parent training sia efficace in bambini di tutte le età sia in età scolare sia in adolescenti.

Una recente revisione sottolinea come alcuni fattori parentali (depressione materna, ADHD genitoriale, abuso di sostanze da parte del genitore e problemi coniugali) e riguardanti il bambino (stadio dello sviluppo e comorbidità, soprattutto) possano influire in maniera decisiva sull'efficacia del parent training.

5.1.2. Interventi psicosociali in ambiente scolastico.

Insegnare agli insegnanti che cos'è l'ADHD e quali possono essere le strategie terapeutiche è un altro degli interventi psicosociali importanti nel piano terapeutico di questo disturbo.

I principali componenti di questi interventi sono la discussione della struttura della classe e delle richieste da parte dell'insegnante, l'individuazione delle situazioni e dei comportamenti problematici, l'analisi di conseguenze positive e negative e le contingenze in cui si verificano i comportamenti appropriati e quelli problematici. L'integrazione del bambino come membro attivo in questo processo terapeutico è importante.

5.1.3. Interventi comportamentali col bambino.

La terapia comportamentale col bambino (*child training*) ha l'obiettivo di promuovere l'autocontrollo attraverso il miglioramento di strategie di problem-solving [Hinshaw & Erhardt, 1991]. Le ricerche finora condotte non hanno però confermato l'efficacia di questo tipo di intervento. Per essere efficaci e generalizzabili ai diversi ambienti di vita del bambino, le strategie volte a migliorare le abilità sociali insieme a interventi di problem-solving dovrebbero essere parte di un più completo e intensivo programma comportamentale.

5.2. Le terapie farmacologiche

La terapia farmacologica si basa su farmaci psicostimolanti e non psicostimolanti.

I farmaci psicostimolanti più comunemente utilizzati sono il *Metilfenidato* e la *Destroamfetamina*.

La Destroamfetamina (a seconda dei sali di esterificazione) ha una emivita più lunga rispetto al metilfenidato, ma non è attualmente in commercio in Italia.

5.2.1. Gli stimolanti

Numerosi studi controllati e randomizzati [Santosh & Taylor, 2000; Taylor et al., 2004, Banschewski et al. 2006], effettuati su bambini e adolescenti, confermano la capacità degli psicostimolanti di migliorare in maniera consistente, rapida e duratura i sintomi dell'ADHD quali impulsività, inattenzione e iperattività; inoltre migliorano la qualità delle relazioni sociali, riducono l'aggressività e aumentano l'aderenza agli interventi adottati. Il 90% dei bambini trattati risponde positivamente alla terapia farmacologica, senza la comparsa di significative reazioni avverse, che nella maggior parte dei casi sono di lieve entità e gestibili tramite l'aggiustamento della dose.

Tra gli stimolanti il metilfenidato è il più utilizzato; esso influenza il meccanismo di rilascio e ricattura delle monoamine (dopamina e noradrenalina), modulando la quantità di tali trasmettitori presente nello spazio inter-sinaptico, [Zuddas et al. 2009]. Considerato il ruolo del deficit corticale prefrontale nell'ADHD, diversi studi hanno mostrato l'efficacia del Metilfenidato nel migliorare le prestazioni nelle attività che richiedono memoria di lavoro e inibizione della risposta e altre funzioni cognitive modulate dalla corteccia prefrontale sia in soggetti sani sia in bambini e adulti ADHD. E' stato recentemente confermato che il metilfenidato svolge la sua attivazione terapeutica limitando l'ampiezza delle regioni cerebrali attivate durante specifiche azioni (risposta cognitiva e motoria a specifici stimoli), permettendo una migliore focalizzazione dell'attenzione in soggetti con ADHD; in presenza di normali capacità attentive (controlli sani) tale iper-focalizzazione può invece risultare come sfavorevole e potenzialmente invalidante [Volkow et al., 2008].

Molti studi hanno riportato l'efficacia a lungo termine e la tollerabilità delle formulazioni a rilascio immediato del Metilfenidato. Pur essendo questo il farmaco di prima scelta per la terapia dell'ADHD, alcuni pazienti non rispondono adeguatamente o presentano effetti collaterali che ne precludono l'uso. Il maggior limite delle preparazioni standard del metilfenidato è però costituito dalla sua breve emivita (3-4 ore) che costringe spesso a somministrazioni multiple nella giornata, anche in orario scolastico e la possibilità di diversione "non terapeutica" del farmaco (uso incongruo da parte di adolescenti o di adulti non ADHD). Gli psicostimolanti possono infatti presentare un effetto euforizzante dovuto ad un'attivazione dopaminergica del nucleo accumbens, meccanismo comune a tutte le sostanze d'abuso: tale effetto appare correlato con la velocità di aumento delle concentrazioni cerebrali del farmaco e quindi con la via di somministrazione. Poiché dopo somministrazione orale gran parte del metilfenidato viene metabolizzato dal fegato al "primo passaggio", l'aumento delle concentrazioni cerebrali è relativamente lento e non tale da causare un effetto euforizzante, che viene invece riportato dopo assunzione per via venosa o intra-nasale [Volkow & Swanson, 2003].

Gli effetti indesiderati del metilfenidato in genere sono modesti e facilmente gestibili: i più comuni sono diminuzione di appetito, insonnia, irrequietezza e mal di stomaco. In alcuni individui, gli psicostimolanti possono indurre o peggiorare movimenti involontari, tic ed idee ossessive, variazioni rapide del tono dell'umore con aumento o diminuzione dell'eloquio, ansia, eccessiva euforia, irritabilità, tristezza (disforia). Effetti meno comuni sono: rash cutanei, nausea, vertigine, cefalea, calo ponderale e variazioni della pressione arteriosa. I risultati a 3 e 5 anni dello studio "Multimodal treatment of ADHD (MTA)" suggeriscono che l'uso cronico di stimolanti può rallentare la crescita. Per tale motivo, durante il trattamento con tali farmaci è raccomandato monitorare costantemente peso e altezza. Inoltre, in seguito alla pubblicazione di una revisione che ha analizzato tutti gli effetti avversi dovuti all'uso di psicostimolanti, è emerso un potenziale rischio cardiovascolare associato all'uso di questi farmaci. Per tale motivo prima di iniziare il trattamento è raccomandato effettuare un accurato esame obiettivo, un'anamnesi cardiovascolare personale e familiare dettagliata, la misurazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Il metilfenidato deve essere utilizzato con estrema prudenza nei bambini con ADHD d'età inferiore ai sei anni e nei bambini ed adolescenti che presentano sintomi o storia familiare di tic o di sindrome di Gilles de la Tourette, ipertiroidismo o tireotossicosi, angina o aritmie cardiache, glaucoma. Deve essere, inoltre, prescritto con cautela nei bambini ed adolescenti con epilessia, disturbo bipolare, e precedenti di dipendenza da alcool o da sostanze psicotrope.

Negli ultimi anni sono state sviluppate diverse preparazioni di metilfenidato, tali da permettere un'unica somministrazione giornaliera (e quindi con maggior controllo dei genitori) e per le quali diventa particolarmente difficile l'uso parenterale (preparazione in matrici osmotiche o in microsferi). Per le caratteristiche, l'efficacia e le modalità d'uso di tali preparazioni, attualmente non in commercio in Italia, si rimanda a Banaschewski et al. 2006.

5.2.2. L'atomoxetina

Tra i non stimolanti, l'atomoxetina, primo farmaco sviluppato specificamente per l'età evolutiva si è mostrato ben tollerato ed efficace. Unico farmaco studiato esplicitamente per la terapia dell'ADHD negli ultimi 40 anni, l'atomoxetina è un inibitore selettivo della ricattura della noradrenalina. Questa sostanza possiede alcuni vantaggi potenziali rispetto ai farmaci utilizzati comunemente nel trattamento dell'ADHD, sebbene abbia un'efficacia talvolta inferiore agli stimolanti. È efficace anche se somministrato una volta al giorno, evitando di somministrarla a scuola ed è priva di potenziale d'abuso o diversione. A differenza degli psicostimolanti, la cui

efficacia è evidenziabile già dalla prima dose, sono necessarie 6-8 settimane perché si possano vedere gli effetti dell'atomoxetina. Gli effetti indesiderati più comuni dell'atomoxetina sono nausea, sedazione e perdita di appetito, la maggior parte dei quali tendono scomparire dopo il primo mese di trattamento. Anche durante il trattamento con atomoxetina è indispensabile il monitoraggio di parametri cardiaci quali frequenza e pressione arteriosa. Tra gli effetti collaterali meno comuni, ma di maggior rilievo per gravità, sono stati riportati casi di convulsioni, eventi idiosincrasici a carico del fegato, aumento dell'ideazione suicidaria. Per questi ultimi effetti avversi è però ancora in discussione il nesso causale con l'assunzione del farmaco. L'assenza di effetti sulla dopamina nel nucleo accumbens spiega l'assenza di fenomeni d'abuso: l'atomoxetina è raccomandata come prima scelta nel trattamento dell'ADHD nei pazienti che presentano problemi di abuso di sostanze, disturbi d'ansia, tic o che abbiano presentato eventi avversi durante trattamento con stimolanti [Zuddas 2009].

In Italia, l'intervento per l'ADHD si basa su un programma multimodale (interventi psicoeducativi e farmacoterapia) definito sulla base delle procedure operative descritte nella "Gazzetta Ufficiale" n. 95 del 24 aprile 2007]. Sono stati approvati per l'immissione in commercio solo il metilfenidato a rilascio immediato e l'atomoxetina: la prescrizione di tali farmaci deve essere preceduta dalla stesura di un piano terapeutico presso centri di riferimento regionali e seguita da un follow-up semestrale. Per garantire l'uso appropriato di tali farmaci, è stato istituito un Registro Nazionale dei bambini ed adolescenti in terapia farmacologica, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco [Panei et al. 2004; GU 24-04.2007].

BIBLIOGRAFIA

- Adamo N, Di Martino A, Esu L, Petkova E, Johnson K, Kelly S, Castellanos FX, Zuddas A. Increased Response-Time Variability Across Different Cognitive Tasks in Children With ADHD. *J Atten Disord*. 2012 Apr 16. [Epub ahead of print]
- American Academy Child & Adolescent Psychiatry [2007], Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, in “*J Am Acad Child Adolescent Psychiatry*”, 2007, n. 46, pp. 894-921.
- American Psychiatric Association [1994], *Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders* (4th edn). Washington, DC: American Psychiatric Association
- 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: 356-67
- Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 19:237-57.
- Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, Danckaerts M, Dopfner M, Faraone SV, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke EJ, and Taylor E (2006) Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15: 476-495
- Barkley R.A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997; 121: 65-94.
- Buitelaar, J.K., Barton, J., Danckaerts, M., Friedrichs, E., Gillberg, C., Hazell, P.L., Helleman, H., Johnson, M., Kalverdijk, L.J., Masi, G., Michelson, D., Revol, O., Sebastian, J.S., Zhang, S. & Zuddas, A. (2006) A comparison of North American versus non-North American ADHD study populations. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 15, 177-181.
- Cardinal, R.N., Pennicott, D.R., Sugathapala, C.L., Robbins, T.W. & Everitt, B.J. (2001) Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science*, 292, 2499-2501.
- Castellanos F.X. and Tannock R. [2002], Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes, in “*Nat Rev Neurosci*”, 2002, n. 3, pp. 617-628.
- Castellanos F.X., Sonuga-Barke, E.J., Scheres, A., Di, M.A., Hyde, C. & Walters, J.R. (2005) Varieties of attention-deficit/hyperactivity disorder-related intra-individual variability. *Biol Psychiatry*, 57, 1416-1423.

- Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, Castellanos FX. Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies. *Am J Psychiatry*. 2012 Apr.[Epub ahead of print]
- Di Martino A., Scheres,A., Margulies,D.S., Kelly,A.M., Uddin,L.Q., Shehzad,Z., Biswal,B., Walters,J.R., Castellanos,F.X. & Milham,M.P. (2008) Functional connectivity of human striatum: a resting state FMRI study. *Cereb.Cortex*, 18, 2735-2747.
- Durston,S. (2008) Converging methods in studying attention-deficit/hyperactivity disorder: what can we learn from neuroimaging and genetics? *Dev.Psychopathol.*, 20, 1133-1143.
- Durston S. Imaging genetics in ADHD. *Neuroimage*. 2010; 53: 832-8.
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Attention-deficit/hyperactivity disorder. The NICE guideline on diagnosis and managemnet of ADHD in children, young people and adults. London, NICE, 2009 pp. 1-664.
- National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study [2004] of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder, in "Pediatrics" 113, pp. 754-761
- Ford T., Goodman R., and Meltzer H. [2003], The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders, in "J Am Acad Child Adolesc Psychiatry", 2003, n. 42, pp. 1203-1211.
- Franke B, Neale BM, Faraone SV [Genome-wide association studies in ADHD](#). *Hum Genet*. 2009; 126: 13-50.
- Gallucci F., Bird H.R., Berardi C., Gallai V., Pfanner P., and Weinberg A. [1993], Symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in an Italian school sample: findings of a pilot study, in "J Am Acad Child Adolesc Psychiatry", 1993, n. 32, pp. 1051-1058.
- Johnson,K.A., Kelly,S.P., Bellgrove,M.A., Barry,E., Cox,M., Gill,M. & Robertson,I.H. (2007) Response variability in attention deficit hyperactivity disorder: evidence for neuropsychological heterogeneity. *Neuropsychologia*, 45, 630-638.
- Marzocchi,G.M., Oosterlaan,J., Zuddas,A., Cavolina,P., Geurts,H., Redigolo,D., Vio,C. & Sergeant,J.A. (2008) Contrasting deficits on executive functions between ADHD and reading disabled children. *J.Child Psychol.Psychiatry*, 49, 543-552.
- Martinussen R and Tannock R (2006) Working memory impairments in children with attention-deficit hyperactivity disorder with and without comorbid language learning disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 28: 1073-1094

- MTA Cooperative Group. [1999], A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder of Children with ADHD. Multimodal Treatment Study, in “Arch Gen Psychiatry”, 1999, n. 56, pp. 1073-1086.
- MTA Cooperative Group [1999], Moderators and mediators of treatment response for children with attention deficit/hyperactivity disorder, in “Archives General Psychiatry”, 1999, n. 56, pp. 1088-1096.
- Mugnaini D, Masi G, Brovedani P, Chelazzi C, Matas M, Romagnoli C, and Zuddas A (2006) Teacher reports of ADHD symptoms in Italian children at the end of first grade. *Eur Psychiatry* 21: 419-426
- Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. [Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication.](#) *Am J Psychiatry.* 2011; 168:1154-63.
- Nigg,J.T. (2005) Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol.Psychiatry*, 57, 1424-1435.
- Panei P, Arcieri R, Vella S, Bonati M, Martini N, Zuddas A. Italian attention deficit/ hyperactivity disorder registry. *Pediatrics*.114: 514 (Letter), 2004
- Pennington BF and Ozonoff S (1996) Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 37: 51-87
- Plichta,M.M., Vasic,N., Wolf,R.C., Lesch,K.P., Brummer,D., Jacob,C., Fallgatter,A.J. & Gron,G. (2009) Neural hyporesponsiveness and hyperresponsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol.Psychiatry*, 65, 7-14.
- Poelmans G, Pauls DL, Buitelaar JK, Franke B. [Integrated genome-wide association study findings: identification of a neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder.](#) *Am J Psychiatry.* 2011; 168:365-77.
- Polanczyk G., Lima M.S., Horta B.L., Biederman J., Rohde L.A. [2007], The worldwide prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-regression analyses, in “Am J Psychiatry”, 2007, n. 164, pp. 942–948.
- Robbins,T.W. & Everitt,B.J. (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr.Opin.Neurobiol.*, 6, 228-236.
- Sergeant J The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000; 24:7-12.
- Sergeant JA. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biol Psychiatry.* 2005; 57: 1248-55.

- Shaffer,D., Gould,M.S., Brasic,J., Ambrosini,P., Fisher,P., Bird,H. & Aluwahlia,S. (1983) A children's global assessment scale (CGAS). *Arch.Gen.Psychiatry*, 40, 1228-1231.
- Shaw,P., Eckstrand,K., Sharp,W., Blumenthal,J., Lerch,J.P., Greenstein,D., Clasen,L., Evans,A., Giedd,J. & Rapoport,J.L. (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 104, 19649-19654.
- Shaw P, Gilliam M, Liverpool M, Weddle C, Malek M, Sharp W, Greenstein D, Evans A, Rapoport J, Giedd J. Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2011; 168:143-51.
- Shaw P, Gornick M, Lerch J, Addington A, Seal J, Greenstein D, Sharp W, Evans A, Giedd JN, Castellanos FX, Rapoport JL. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64: 921-31.
- Solanto MV, Abikoff H, Sonuga-Barke E, Schachar R, Logan GD, Wigal T, Hechtman L, Hinshaw S, Turkel E: The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *J Abnorm Child Psychol* 2001;29:215–228.
- Sonuga-Barke,E.J. & Taylor,E. (1992) The effect of delay on hyperactive and non-hyperactive children's response times: a research note. *J.Child Psychol.Psychiatry*, 33, 1091-1096.
- Sonuga-Barke,E.J., Sergeant,J.A., Nigg,J. & Willcutt,E. (2008) Executive dysfunction and delay aversion in attention deficit hyperactivity disorder: nosologic and diagnostic implications. *Child Adolesc.Psychiatr.Clin.N.Am.*, 17, 367-84, ix.
- Sonuga-Barke EJ: Causal models of attention deficit/ hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry* 2005;57:1231–1238.
- Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007; 31: 977-86.
- Swanson J.M., Sergeant J.A., Taylor E., Sonuga-Barke E.J., Jensen P.S., and Cantwell D.P. [1998], Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder, in “Lancet”, 1998, n. 351, pp. 429-433.
- Swanson, J.M., Elliott,G.R., Greenhill,L.L., Wigal,T., Arnold,L.E., Vitiello,B., Hechtman,L., Epstein,J.N., Pelham,W.E., Abikoff,H.B., Newcorn,J.H., Molina,B.S., Hinshaw,S.P., Wells,K.C., Hoza,B., Jensen,P.S., Gibbons,R.D., Hur,K., Stehli,A., Davies,M., March,J.S., Conners,C.K., Caron,M. & Volkow,N.D. (2007) Effects of stimulant medication on growth

- rates across 3 years in the MTA follow-up. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, 46, 1015-1027.
- Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, and Zuddas A (2004) European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 Suppl 1: I7-30
- Toplak,M.E., Dockstader,C. & Tannock,R. (2006) Temporal information processing in ADHD: findings to date and new methods. *J.Neurosci.Methods*, 151, 15-29.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Telang F, Logan J, Wong C, Ma J, Pradhan K, Benveniste H, Swanson JM. Methylphenidate decreased the amount of glucose needed by the brain to perform a cognitive task. *PLoS One*. 2008; 3: e2017.
- Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry*. 2003; 160:1909-18.
- Wightman,R.M. & Robinson,D.L. (2002) Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with 'reward'. *J.Neurochem.*, 82, 721-735.
- Willcutt E.G., Doyle A.E., Nigg J.T., Faraone S.V., and Pennington B.F. [2005], Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review, in "Biol Psychiatry", 2005, n. 57, pp. 1336-1346.
- World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*, 10th revision. Geneva: World Health Organisation; 1992.
- Zuddas A., Marzocchi G.M., Oosterlaan J., Cavolina P., Ancilletta B., and Sergeant J. [2006], Factor structure and cultural factors of disruptive behaviour disorders symptoms in Italian children, in "Eur Psychiatry", 2006, n. 21, pp. 410-418.
- Zuddas A. Pharmacological therapies. In: Banaschewski T, Coghill D, Dankers M, Döpfner M, Rohde L, Sergeant JS, Sonuga-Barke EJS, Taylor E, Zuddas A, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, Oxford Psychiatry Library, Oxford University Press, pp. 57-76, 2009.