



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO DI PSICOLOGIA GENERALE**

**CORSO DI LAUREA IN SCIENZE PSICOLOGICHE COGNITIVE E  
PSICOBIOLOGICHE**

**TESI DI LAUREA TRIENNALE**

**DISTURBO DA *DEFICIT* DI ATTENZIONE E IPERATTIVITÀ (ADHD):  
LO SVILUPPO DEL DISTURBO NEUROCOMPORTAMENTALE IN  
BAMBINI E ADULTI**

*Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD): the development of a  
neurobehavioural disorder in children and adults*

**Relatrice: Prof.ssa Chiara Spironelli**

**Laureanda: Giulia Scacco**

**Matricola:1221164**

Anno Accademico 2021/2022



## INDICE

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>5</b>
<b>1. QUADRO CLINICO, CAUSE E PECULIARITA' DEL DISTURBO DI DEFICIT DI ATTENZIONE E IPERATTIVITA' (ADHD) .....</b>	<b>7</b>
1.1 <i>DIAGNOSI CLINICA.....</i>	7
1.2 <i>DIAGNOSI DIFFERENZIALE.....</i>	8
1.3 <i>COMORBILITÀ TRA ADHD E ALTRI DISTURBI .....</i>	9
1.4 <i>POSSIBILI CAUSE.....</i>	11
1.5 <i>TIPOLOGIE DI TRATTAMENTO.....</i>	13
<b>2. ANALISI NEUROPSICOLOGICA E TRATTAMENTO FARMACOLOGICO.....</b>	<b>15</b>
2.1 <i>ANALISI STRUTTURALE.....</i>	15
2.2 <i>ANALISI FUNZIONALE.....</i>	18
2.3 <i>ANALISI DEI CIRCUITI CEREBRALI IMPLICATI NELL'ADHD .....</i>	20
2.4 <i>ANALISI NEUROCHIMICA.....</i>	22
2.5 <i>TRATTAMENTO FARMACOLOGICO .....</i>	24
<b>3. CONSIDERAZIONI FINALI.....</b>	<b>27</b>
3.1 <i>UNA VISIONE INTEGRATA .....</i>	27
3.2 <i>CRITICITÀ' E UNO SGUARDO AL FUTURO.....</i>	30
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>35</b>
<b>APPENDICE .....</b>	<b>37</b>



## INTRODUZIONE

Il seguente elaborato ha lo scopo di analizzare, prima a livello clinico e poi dal punto di vista neuropsicologico, il Disturbo da *Deficit* di Attenzione e Iperattività. Ho deciso di affrontare tale disturbo sia perché, in *primis*, durante la mia esperienza di tirocinio ho potuto lavorare con alcuni bambini affetti da ADHD, sia perché volevo andare “oltre”, ovvero cercare di comprendere quali fossero le strutture interessate, come fossero implicate, quale relazione ci potesse essere tra di loro e quali potessero essere i trattamenti farmacologici in funzione del meccanismo d’azione del neurotrasmettitore dopamina. Insomma, non mi bastava conoscere il disturbo solo a livello clinico, senza considerare la parte neuropsicologica. In particolare, avendo avuto esperienza in un ambiente in cui i pazienti erano solo bambini, ho voluto confrontare tale categoria con gli adulti, soffermandomi principalmente sulle differenze strutturali tra le diverse fasce d’età, sui circuiti coinvolti, sul meccanismo d’azione della dopamina e sul trattamento farmacologico.

La mia ricerca, dunque, ha avuto inizio considerando la definizione di ADHD, per poi consultare i due manuali utilizzati in psicologia per eccellenza, ovvero il DSM-5 e l’ICD-11. Ho voluto studiare e ricercare le peculiarità e le criticità del disturbo, la comorbilità con altre patologie, le possibili cause e le diverse opzioni di trattamenti.

Il secondo capitolo, invece, si è articolato cercando di esplorare in modo abbastanza approfondito le differenze cerebrali a livello strutturale tra adulti e bambini, per poi procedere all’analisi funzionale collegata ai diversi circuiti implicati nell’ADHD, per concludere con un’analisi neurochimica connessa al trattamento farmacologico.

Il terzo e ultimo capitolo, invece, è da considerare come un’integrazione tra due prospettive, ovvero quella clinica e neuropsicologica, implicate entrambe nello studio del Disturbo da *Deficit* di Attenzione e Iperattività. Infine, l’elaborato si conclude considerando le criticità presenti nei diversi studi analizzati e volgendo con uno sguardo al futuro, ovvero proponendo perfezionamenti nelle metodologie di indagine e spunti per ricerche future.



# CAPITOLO 1

## QUADRO CLINICO, CAUSE E PECULIARITA' DEL DISTURBO DA *DEFICIT* DI ATTENZIONE E IPERATTIVITA' (ADHD)

### 1.1 DIAGNOSI CLINICA

Il Disturbo da *Deficit* di Attenzione e Iperattività (ADHD) è caratterizzato da difficoltà croniche riguardanti l'attenzione e il controllo degli impulsi, da comportamenti di iperattività inappropriati e da disregolazioni emotive (Sobanski, 2006). Tale disturbo potrebbe influire negativamente nei risultati scolastici, nel successo professionale e nello sviluppo sociale ed emotivo (Gupta and Kar, 2010). Il tasso di incidenza è del 3-5% nei bambini (Hall et al., 2020), mentre è del 4% negli adulti (Das Banerjee et al., 2007).

La diagnosi di tale disturbo si presenta circa 2.45 volte in più nei bambini maschi rispetto alle femmine. La bassa insorgenza di ADHD nelle femmine potrebbe essere causata dall'espressione differente di alcuni geni implicati nel *deficit* o dalle diverse manifestazioni dei sintomi, in particolare nei bambini di sesso maschile in cui il comportamento tende ad essere più dirompente. Ciò, comunque, suggerisce che potrebbero esserci delle difficoltà nella diagnosi e nel trattamento dell'ADHD nei soggetti femminili sia perché la loro condizione potrebbe non essere riconosciuta sia perché i sintomi talvolta possono non essere ritenuti abbastanza severi per poter fare diagnosi. Alcuni studi suggeriscono che i sintomi clinici dell'ADHD, pur avendo pari livello di intensità, variano in funzione del sesso: le femmine sono meno sintomatiche rispetto ai maschi per quanto concerne l'iperattività e i comportamenti esternalizzanti, mentre il livello di impulsività è comparabile a quello dei soggetti di sesso opposto (Kieling and Rohde, 2010). Tuttavia, i sintomi relativi all'inattenzione sono maggiormente presenti nelle femmine (Felt et al., 2014).

L'ADHD è presente come disturbo sia nel *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5) sia nell'*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, eleventh Edition* (ICD-11).

Il DSM-5 (APA, 2013) definisce l'ADHD, nei bambini con età inferiore ai 17 anni, attraverso la presenza di sei o più sintomi di inattenzione o iperattività o entrambi, persistenti per almeno sei mesi, e con intensità che provoca disadattamento. I sintomi

dovrebbero manifestarsi prima dei 12 anni e in almeno due contesti differenti, ad esempio a casa e a scuola, o al lavoro. Per i soggetti di 17 anni o di età superiore, invece, sono richiesti solo 5 sintomi di inattenzione e/o 5 sintomi di iperattività o impulsività per soddisfare i criteri di diagnosi.

Nel DSM-5 è stata cambiata l'età entro la quale sorgono i sintomi, spostandola a 12 anni per permettere una maggiore flessibilità di diagnosi. Il DSM-IV divideva l'ADHD in tre sottotipi in base alla sintomatologia predominante (inattenzione, iperattività o entrambi), l'ultima versione del DSM, invece, ha corretto il termine "sottotipi" con "presentazione" per sottolineare la mutabilità dei sintomi nel corso dello sviluppo e nei pazienti adulti (Posner et al., 2020).

L'ICD-11 (WHO, 2018) è stato aggiornato in modo da essere in linea con il DSM-5: l'ADHD è stato spostato dalla sezione "Disturbo da disregolazione dell'umore dirompente" a quella "Disturbo del neurosviluppo", il termine disturbo ipercinetico è stato cambiato con ADHD; l'inattenzione e iperattività sono stati inseriti tra i sintomi. A differenza del DSM- 5 e dell'ICD-10, l'ICD-11 descrive le caratteristiche essenziali del disturbo senza precisare un'età specifica di insorgenza, la durata o la quantità di sintomi richiesta per poter fare diagnosi (Posner et al., 2020).

## **1.2 DIAGNOSI DIFFERENZIALE**

La diagnosi differenziale per l'ADHD integra diversi strumenti come le interviste e le scale di valutazione con i genitori e gli insegnanti, l'osservazione diretta del comportamento e i successi scolastici. Vengono impiegati anche dei test che valutano le performance (Gupta and Kar, 2010).

In particolare, per la diagnosi dell'ADHD vengono impiegati i *Continuous Performance Test* (CPT), volti a misurare il livello di disattenzione e impulsività fornendo una rapida valutazione delle capacità di attenzione sostenuta. Esempi di tali strumenti sono: il *Gordon Diagnostic System* (GDS) oppure il Test delle variabili dell'attenzione (TOVA). I CPT consistono nella presentazione di stimoli a cui i soggetti devono rispondere. Tali test variano per durata, modalità sensoriale, tipologia di stimoli e natura dell'attività (Gupta and Kar, 2010).

Una scala di valutazione utilizzata nei bambini con ADHD è la *Strengths and Weaknesses of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Symptoms and Normal-Behavior Scale* (SWAN), che permette di misurare l'intera gamma di comportamento e non solo i segni patologici e i sintomi del disturbo. È costituita da 30 *item* e si cerca di



confrontare i risultati ottenuti da un giovane paziente affetto da ADHD con un bimbo della stessa età che vive nello stesso contesto sociale e frequenta gli stessi ambienti (Brites et al., 2015). Esistono altre scale di valutazione che considerano i sintomi descritti dal DSM, ma variano sulla misurazione dei disturbi in comorbidità. Ad esempio, la *Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scales* include la valutazione dei disordini esteriorizzanti e interiorizzanti (come l'umore e l'ansia) (Hall et al., 2020).

Uno dei questionari più utilizzati per l'ADHD è la *Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale* (SNAP-IV), il quale misura a livello comportamentale i sintomi dell'ADHD e del disturbo oppositivo provocatorio (Hall et al., 2020).

### **1.3 COMORBILITA' TRA ADHD E ALTRI DISTURBI**

In concomitanza all'ADHD possono presentarsi altri disturbi che variano in base alla fascia d'età, ovvero in base a se si è ancora bambini o se, invece, si è adulti.

Nei bambini e negli adolescenti si possono manifestare altri disturbi come il disturbo dell'umore, della condotta, di ansia e il disturbo oppositivo provocatorio (Thomas and Spencer, 2006).

ADHD e disturbo dell'umore, in alcuni casi, possono manifestarsi in concomitanza nei bambini e negli adolescenti. Il disturbo dell'umore è caratterizzato da periodi depressivi alternati ad altri di mania: quest'ultima è fondamentale per la diagnosi differenziale. Solitamente, i giovani pazienti che manifestano entrambi i disturbi, in particolare il disturbo dell'umore, possiedono un basso livello di funzioni cognitive, un alto tasso di ospedalizzazioni, e difficoltà nelle relazioni interpersonali e familiari (Thomas and Spencer, 2006).

Il disturbo d'ansia può presentarsi in soggetti con ADHD, in particolare in coloro che hanno disturbi di attenzione senza iperattività. A questi due disturbi si possono aggiungere altre psicopatologie, un incremento di trattamenti psichiatrici, funzioni psicosociali compromesse e una storia familiare di disturbi d'ansia (Thomas and Spencer, 2006).

Sia il disturbo oppositivo provocatorio (DOP) sia il disturbo della condotta (DC) sono correlati all'ADHD. Il DOP è caratterizzato da comportamenti ostili, ribelli e provocatori. Il DC, invece, è più grave e consiste nel rifiutare di seguire le regole tramite comportamenti aggressivi, di furto, distruzione. Quest'ultimo disturbo e il disturbo da *deficit* di attenzione e iperattività sono relati, ma includono differenti dimensioni.

Bambini con ADHD e DC sono più aggressivi, l'età di insorgenza del disturbo della condotta è precoce ed è più persistente. Il DC spesso è in comorbilità e/o è preceduto dal DOP. Inoltre, il disturbo della condotta è un efficace predittore del disturbo da uso di sostanze. Giovani pazienti con ADHD e disturbo oppositivo provocatorio manifestano una percentuale elevata di disfunzioni scolastiche (Thomas and Spencer, 2006).

Inoltre, i bambini con *deficit* di attenzione e iperattività potrebbero avere scarse prestazioni scolastiche. Solitamente ADHD e disturbi dell'apprendimento sono indipendenti, ma possono co-occorrere (Thomas and Spencer, 2006).

Negli adulti, invece, l'ADHD è in comorbilità con i disturbi dell'umore, depressione, di ansia, da uso di sostanze e da disturbi di personalità che possono complicare il quadro clinico in termini di diagnosi, trattamento e nel risultato finale (Sobanski, 2006).

Gli adulti con ADHD possono manifestare sintomi depressivi durante la loro vita. Alcuni studi hanno evidenziato la bassa risposta alla terapia stimolante in soggetti con ADHD e depressione, seppure sia risaputo che tali pazienti rispondano alla terapia farmacologica in condizioni non depressive. In questo caso specifico, ovvero quando un paziente è affetto sia da ADHD, sia da sintomi depressivi, si consiglia al clinico di trattare inizialmente il disturbo affettivo (Sobanski, 2006).

Il disturbo bipolare potrebbe presentarsi in concomitanza all'ADHD. Il tasso di incidenza dimostra che la comorbilità tra i due disturbi è presente ad un livello maggiore nei maschi rispetto alle femmine, manifestandosi in modo differente tra i due sessi. Questi pazienti manifestano il disturbo bipolare precocemente rispetto a coloro che sono affetti solamente da tale disturbo dell'umore. Gli individui che presentano ADHD e disturbo bipolare intraprendono un decorso del disturbo dell'umore più grave con un'elevata percentuale di giornate in cui sono irritabili, alternate da brevi periodi di benessere e presentando più di 20 episodi maniacali o depressivi nel decorso della malattia. Da alcuni studi è stato rilevato che la percentuale di pazienti diagnosticati con ADHD e disturbo di personalità è maggiore rispetto alla percentuale di soggetti affetti da ADHD. Probabilmente ciò è dovuto alla presenza di un sottogruppo di individui bipolari con sintomi simili al disturbo di *deficit* di attenzione e iperattività che si manifestano come precursori dell'insorgenza del disturbo di bipolare (Sobanski, 2006). Il disturbo d'ansia, invece, è presente nei pazienti con ADHD con una percentuale pari al 40-60%, in particolare se i soggetti considerati soffrono di ansia sociale. Alcuni studi hanno affermato che coloro che soffrono di ADHD e attacchi di panico dimostrano

maggiori difficoltà educative e sociali. Pazienti con questi due disturbi presentano dei danni all'attenzione, ma il loro livello di iperattività e impulsività è comparabile a quello di pazienti diagnosticati solamente con ADHD (Sobanski, 2006).

Adulti con ADHD potrebbero far abuso di sostanze utilizzando diverse tipologie di droghe in base alla loro varietà di sintomi: cocaina e nicotina possono essere scelte per migliorare le proprie capacità cognitive; alcol, marijuana e oppiacei possono essere assunti per ridurre le disregolazioni emotive, irrequietezza interiore ed eccitazione eccessiva. Gli adolescenti affetti da ADHD che non hanno mai ricevuto farmaci corrono il rischio di diventare dipendenti da sostanze di circa 4 volte in più rispetto agli adolescenti che seguono una terapia farmacologica fin dall'infanzia. Diversi studi hanno dimostrato che è presente comorbilità tra di DC o disturbi antisociali di personalità e disturbi da uso di sostanze in pazienti con ADHD. La priorità è di trattare prima il disturbo da uso di sostanze tramite psicoterapia, farmacoterapia e gruppi di sostegno (Sobanski, 2006).

Anche disturbi alimentari insorgono in pazienti con ADHD, in particolare la bulimia nervosa e il *binge eating* (Sobanski, 2006)

Infine, negli adulti con ADHD è presente comorbilità con i disturbi della personalità, in particolare con il disturbo antisociale. Iperattività, impulsività e problemi di condotta nell'infanzia predicono un livello elevato di delinquenza nei maschi adulti e non nelle femmine. Al contrario, bambini e adolescenti che non manifestano problemi di condotta o comportamenti antisociali corrono meno il rischio di manifestare comportamenti criminali e disturbi antisociali di personalità. Alcuni risultati da studi genetici affermano che l'ADHD e il disturbo antisociale di personalità in età adulta o il disturbo della condotta nell'infanzia rappresentano un sottotipo più grave di disturbo da *deficit* di attenzione e iperattività a livello genetico (Sobanski, 2006).

#### **1.4 POSSIBILI CAUSE**

Nel corso degli anni sono stati studiati i possibili fattori di rischio per l'ADHD includendo cause biologiche, psicologiche ed ambientali. Premettendo che l'ereditabilità dell'ADHD risulta pari al 77%, anche l'ambiente possiede un ruolo fondamentale per quanto riguarda la manifestazione e la gravità del disturbo (Das Banerjee et al., 2007).

A livello biologico è stato scoperto che, a differenza degli studi sui fattori dietetici, l'esposizione ad alcune tossine potrebbe influire sulla presentazione dell'ADHD. Sono stati considerati alcuni elementi chimici come il piombo, il mercurio, il manganese e i bifenili policlorurati (PCBs). Per quanto concerne il primo, non sono state trovate prove sufficienti che dimostrano che ADHD e piombo siano correlati, in quanto non tutti i bambini che sono stati esposti al piombo manifestano il disturbo e, viceversa, non tutti i pazienti con ADHD sono stati esposti a tale materiale (Das Banerjee et al., 2007).

Il mercurio, invece, è un elemento tossico per lo sviluppo neurologico e, solitamente, si trova sotto forma di metilmercurio dietetico. Uno studio ha dimostrato che piccole esposizioni prenatali dovute al consumo di pesci contaminati in Nuova Zelanda e nelle Isole Faroe ha influenzato negativamente il QI, lo sviluppo del linguaggio, le abilità visuo-spaziali, abilità motorie, la memoria e l'attenzione nei futuri figli.

Il manganese è stato individuato come possibile agente tossico negli ultimi anni e si è scoperto che la quantità di manganese rilevata nei capelli dei bambini è associata allo sviluppo di ADHD. Perfino negli animali da laboratorio l'esposizione al manganese è correlata all'iperattività (Das Banerjee et al., 2007).

I bifenili policlorurati (PCBs) sono una famiglia di 209 composti che venivano prodotti su larga scala soprattutto negli Stati Uniti per uso industriale. Se ingeriti, i PCBs possono persistere nel tessuto adiposo e anche nel latte materno umano. L'avvelenamento da tali componenti è caratterizzato da un ritardo della crescita intrauterina, colorazione marrone della pelle e delle mucose, denti natali, fontanelle aperte, suture sagittali e crescita eccessiva della gengiva. Diversi studi hanno suggerito che, sul piano neurologico, tali sostanze possono provocare una minore concentrazione, prestazioni meno accurate e tempi di reazioni più lenti. I PCBs diminuiscono i livelli di dopamina presenti nel cervello e ciò sarebbe la causa per cui chi è esposto a questi componenti potrebbe manifestare sintomi propri dell'ADHD (Das Banerjee et al., 2007).

Complicanze durante la gravidanza o il parto possono predisporre il figlio a manifestare ADHD. Tali complicazioni potrebbero essere: tossiemia o eclampsia, bassi livelli di salute materna, età materna avanzata, durata del travaglio, post maturità fetale, sofferenza fetale, basso peso del neonato nel momento del parto, emorragia antepartum. Nei casi in cui si verificano episodi ipossici, la ganglia basale viene danneggiata e il soggetto potrebbe essere più predisposto all'ADHD, in quanto questa struttura cerebrale è la più attiva nel cervello a livello metabolico ed è implicata nel disturbo (Das Banerjee et al., 2007).

L'esposizione materna all'alcol e al fumo può influire sulla manifestazione dell'ADHD, ma non ne è la principale causa, perché è indipendente dal disturbo di attenzione e iperattività. La sindrome fetale alcolica è caratterizzata da ritardo mentale, testa di piccole dimensioni e caratteristiche facciali anormali. La struttura che viene danneggiata è soprattutto il cervelletto. L'esposizione alcolica prenatale può dare origine ad alcuni problemi comportamentali e cognitivi come iperattività, delinquenza, impulsività e ribellione (Das Banerjee et al., 2007).

L'esposizione materna al fumo, invece, può portare a morti fetali, problemi di comportamento e di sviluppo cognitivo in bambini e adolescenti. Il fumo delle sigarette influisce con il normale funzionamento della placenta, riducendone il flusso sanguigno. Il feto, quindi, viene privato dei nutrienti e dell'ossigeno provocando un danno ipossico-ischemico e malnutrizione. Tutto ciò può portare ad un ritardo cognitivo nel bambino. L'anidride carbonica e altri ingredienti del tabacco possono attaccare il cervello del feto (Das Banerjee et al., 2007).

Anche l'aspetto psicologico gioca un ruolo fondamentale nella comparsa dei sintomi di ADHD, pur sempre interagendo con gli aspetti biologici. Alcuni studi hanno dimostrato che i maltrattamenti e i traumi emotivi sono correlati ai disturbi mentali dell'infanzia. In particolare, i bambini abusati sessualmente potrebbero manifestare ADHD. I sintomi manifestati da tali bambini sono caratterizzati da problemi di concentrazione, ipervigilanza degli stimoli di paura, evitamento di stimoli associati al trauma e disturbi del sonno. Alcuni sintomi includono preoccupazione, rifiuto, rabbia e ritiro sociale. Altri studi hanno identificato delle variabili come disagio coniugale, ceto sociale basso, conflitto cronico, ridotta coesione familiare ed esposizione alla psicopatologia materna come fattori di rischio per l'insorgenza di disturbi infantili (Das Banerjee et al., 2007).

## **1.5 TIPOLOGIE DI TRATTAMENTO**

Esistono differenti trattamenti per l'ADHD che hanno degli obiettivi comuni, ovvero quelli di diminuire i sintomi, ottimizzare le prestazioni funzionali e migliorare il comportamento (Felt et al., 2014).

L'ADHD può anche essere di natura cronica, quindi in continuo sviluppo e, proprio per questo motivo, il trattamento potrebbe variare in base alla maturazione del paziente (Posner et al., 2020). A tal proposito, in seguito, verranno descritti i trattamenti utilizzati per i bambini e per gli adulti.

Solitamente per i bambini si utilizza la terapia comportamentale, in particolare per i pazienti di età inferiore ai 6 anni. Può essere utilizzata anche per i ragazzi più grandi, se questi ultimi manifestano una risposta scarsa o avversa ai farmaci. A lungo termine, il trattamento comportamentale fornisce, rispetto al solo uso di farmaci, una maggiore soddisfazione da parte dei genitori e degli insegnanti; ed è funzionale soprattutto nei bambini con uno status socio-economico inferiore. Le terapie comportamentali efficaci includono anche il coinvolgimento dei genitori e degli insegnanti per la formazione, la gestione della classe, gli interventi tra pari e la combinazione di questi interventi (Felt et al., 2014). Un altro trattamento non farmacologico è il *neurofeedback*, il quale consiste nell'utilizzare dei giochi interattivi al computer che stimolano il funzionamento attenzionale ed esecutivo in modo da migliorare le prestazioni in differenti compiti. Tuttavia, questo ambito è stato via via abbandonato nonostante i risultati positivi degli studi iniziali (Posner et al., 2020).

L'ADHD può essere trattata a livello farmacologico anche nei bambini di età superiore ai 6 anni, se non rispondono in modo adeguato alla terapia comportamentale. Principalmente vengono utilizzati i farmaci psicostimolanti, i quali sono ritenuti i più sicuri, agiscono sulle vie dopaminergiche del sistema nervoso centrale e riducono i sintomi, migliorando il rendimento scolastico in bimbi con ADHD. Le controindicazioni per i farmaci stimolanti sono dose-dipendenze, riduzione dell'appetito, fastidio addominale, mal di testa, irritabilità, ansia, problemi di sonno, una piccola riduzione della velocità di crescita (Felt et al., 2014), in particolare sull'altezza e sul peso (Posner et al., 2020). Si possono assumere anche farmaci di seconda scelta per diversi motivi: la preferenza da parte dei genitori di un farmaco non stimolante, preoccupazione per la diversione del farmaco, condizioni di comorbilità che potrebbero essere gestite con l'assunzione di un solo farmaco. Esempi di altri farmaci utilizzati sono: antidepressivi, atipici antipsicotici e stabilizzatori dell'umore (Felt et al., 2014).

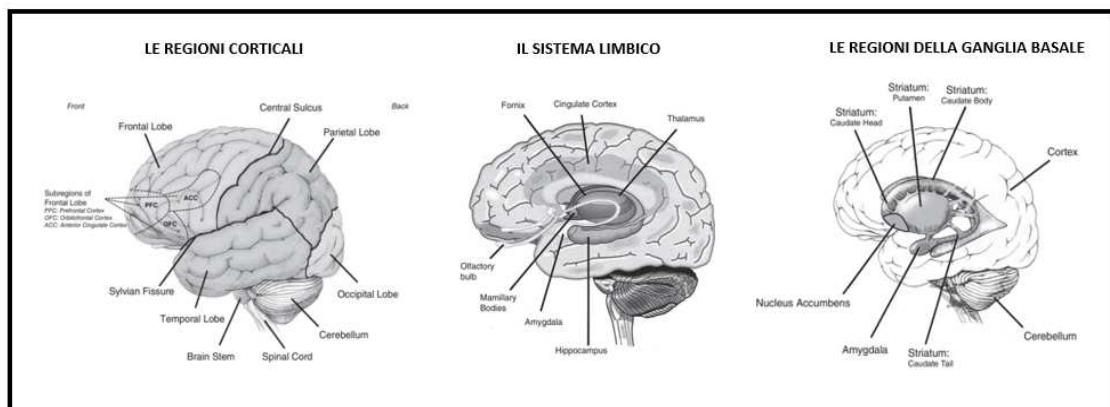
Anche per gli adulti vengono utilizzati gli psicostimolanti per ridurre i sintomi di ADHD, e gli effetti collaterali incidono in modo meno grave nella salute del paziente adulto rispetto ai bambini. L'efficacia di tali farmaci è stata dimostrata per quanto riguarda gli effetti a breve termine, anche se a lungo termine può presentarsi il rischio di sviluppare tolleranza al dosaggio cronico del farmaco e quindi i sintomi potrebbero ripresentarsi (Posner et al., 2020). Esistono, inoltre, dei trattamenti non farmacologici implicati negli adulti come la terapia cognitivo-comportamentale e il *coaching* occupazionale (Posner et al., 2020).

## CAPITOLO 2

# ANALISI NEUROPSICOLOGICA E TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

### 2.1 ANALISI STRUTTURALE

L'ADHD è un disturbo neurocomportamentale che può essere studiato analizzando anche le strutture anatomiche del cervello e le aree cerebrali coinvolte a livello funzionale. Solitamente si considerano sia pazienti affetti da ADHD sia adulti per poterli confrontare rilevando per quali strutture e funzioni differiscono. In passato venivano applicati dei confronti tra gli encefali di persone sane e affette solo post-mortem, mentre negli ultimi decenni si utilizzano le tecniche di *neuroimaging* per studiare le differenze cerebrali. La metodologia utilizzata a livello strutturale è la Risonanza Magnetica Strutturale (MRI), la quale non è invasiva e si basa sulle differenti concentrazioni di molecole d'acqua nelle cellule, solitamente raffigurate con un colore grigio. Tale strumento ha lo scopo di analizzare la posizione, la forma e la dimensione delle differenti sottoregioni presenti nel cervello. La MRI è utilizzata anche per studiare l'ADHD e, nonostante siano state trovate differenze minime a livello strutturale, sono risultate statisticamente significative (Chandler, 2010). Di seguito verranno pertanto descritte le regioni cerebrali anomale coinvolte nell'ADHD (Figura 1, V. Appendice).



**Figura 1:** vengono presentate le diverse regioni alterate a livello strutturale nell'ADHD (Fonte: Chandler, 2010).

A livello cerebrale è stata riscontrata una riduzione del volume pari al 3.2% nei pazienti affetti da ADHD (Krain and Castellanos, 2006), in particolare nell'emisfero destro, tipicamente: sede dei domini della decisione, produzione verbale, controllo inibitorio e

attenzione selettiva (Schneider et al., 2006). Alcuni studi hanno riportato una riduzione pari a 4 mm in entrambi gli emisferi nelle corteccie temporali laterali anteriori e nella porzione inferiore delle corteccie prefrontali dorsolaterali. Anche nella corteccia parietale destra è stata osservata una riduzione di volumi nei bambini. Tale diminuzione può essere causata da una crescita locale minore rispetto al normale sviluppo cerebrale (Krain and Castellanos, 2006).

La materia bianca, ricca di assoni mielinizzati, e quella grigia, formata dal corpo dei neuroni, dai dendriti e dagli assoni non mielinizzati, sono presenti in modo ridotto in adulti e bambini con ADHD (Chandler, 2010). La materia bianca è presente in quantità inferiori soprattutto nell'emisfero sinistro nei bambini (Krain and Castellanos, 2006) ed è ridotta nel corpo calloso sia in adulti sia in bambini (Chandler, 2010). La materia grigia, invece, è inferiore nell'emisfero destro nei bambini (Krain and Castellanos, 2006), mentre negli adulti è ridotta soprattutto nelle aree prefrontali, frontali, occipitali e parietali (Saenz et al., 2018). In generale sia il globus pallidus sia il putamen presentano un ridotto volume di sostanza grigia in pazienti affetti da ADHD (Chandler, 2010). In alcuni studi, invece, si è notato che le due materie aumentano in alcune regioni negli encefali di pazienti con ADHD. In particolare, nei bambini si è riscontrato un aumento della sostanza grigia nel lobo occipitale destro (Krain and Castellanos, 2006). I circuiti in cui la materia grigia e quella bianca sono coinvolte sono collegati tra loro, la maggior parte grazie alla dopamina. *Deficit* della materia bianca e grigia potrebbero essere indicativi di un sistema dopaminergico ipofunzionante (Chandler, 2010).

Il lobo frontale, importante per il controllo di alcuni movimenti volontari, è ridotto in regioni differenti durante il corso della vita in pazienti con ADHD. Nei bambini, il lobo frontale presenta quantità inferiori di materia grigia nelle aree ricche di dopamina e noradrenalina (Schneider et al., 2006) e non è presente l'asimmetria destra della corteccia prefrontale (PFC) tipica nei soggetti sani (Krain and Castellanos, 2006). Negli adulti, invece, i volumi cerebrali orbitofrontali sinistri sono ridotti (Schneider et al., 2006) a causa della diminuzione della sostanza grigia e bianca (Krain and Castellanos, 2006). È presente, inoltre, una diminuzione del volume della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), la quale occupa un ruolo fondamentale per l'attenzione, la memoria di lavoro, la pianificazione e l'organizzazione di compiti (Schneider et al., 2006). La corteccia prefrontale (PFC) svolge un ruolo cardine perché è interconnessa ad altre aree vitali come il cervelletto e i nuclei caudati coinvolti, a loro volta, nella regolazione dell'attenzione e



del comportamento. È stata rilevata una maturazione più lenta di tale regione nei pazienti affetti da ADHD. Tale ritardo potrebbe essere correlato alla presenza del disturbo in età adulta. In alcuni studi è stata riscontrata una maturazione più lenta della PFC in adolescenti con scarso controllo degli impulsi (Mehta et al., 2019).

La corteccia cingolata anteriore (ACC) presenta una riduzione di volume nel giro cingolato posteriore destro (dACC) nei bambini affetti da ADHD, comportando difficoltà nel funzionamento esecutivo, nel controllo inibitorio, nel rilevamento del *target*, nell'elaborazione degli errori e nell'apprendimento basato sulla ricompensa (Schneider et al., 2006).

Il lobo temporale, regione chiave per la comprensione del linguaggio, per la memoria verbale, per i processi attentivi, per il riconoscimento e l'interpretazione di suoni e stimoli visivi, è ridotto nei bambini con ADHD (Schneider et al., 2006). A tale circuito appartiene anche l'amigdala, la quale appare atrofica, e per questo associata ad una difficoltà nella regolazione emotiva (Saenz et al., 2018).

Il corpo striato, regione importante per la pianificazioni e la modulazione dei movimenti, ma anche per lo svolgimento di alcune funzioni esecutive, ha un volume ridotto dei gangli alla base, in particolare dei corpi caudati, fino ai 16 anni di età e presenta una simmetria irregolare nei bambini (Krain and Castellanos, 2006). Anche il globus pallidus è ridotto nei pazienti più giovani (Mehta et al., 2019). Negli adulti, invece, il nucleus accumbens presenta delle dimensioni maggiori (Mehta et al., 2019) e non è stata rilevata una diminuzione del nucleo caudato (Krain and Castellanos, 2006).

Il corpo calloso, grazie al quale avviene il trasferimento di informazioni tra i due emisferi, presenta una riduzione del suo volume nelle aree posteriori nei bambini con ADHD (Schneider et al., 2006).

Il lobo parietale, importante per l'elaborazione di informazioni sensitive e tattili e di alcune capacità logiche, di memoria e di orientamento spaziale, ha un volume maggiore a livello posteriore nei bambini con ADHD (Mehta et al., 2019). Tale aumento diminuisce con il passare del tempo: infatti, negli individui adulti affetti si nota una riduzione di tale regione rispetto ai bambini che presentano il disturbo (Mehta et al., 2019).

Il lobo occipitale, sede dell'elaborazione delle informazioni visive, presenta una riduzione del volume nell'emisfero sinistro nei bambini (Schneider et al., 2006), anche se alcuni

studi hanno riportato un aumento delle dimensioni nei pazienti più giovani (Saenz et al., 2018).

Il cervelletto, importante per la coordinazione dei movimenti volontari, la postura, l'equilibrio e la parola, presenta volumi degli emisferi cerebellari ridotti nei bambini, in particolare a livello del verme e i lobuli VIII-X (Krain and Castellanos, 2006).

## 2.2 ANALISI FUNZIONALE

Per studiare il cervello a livello funzionale viene utilizzata tipicamente la Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI), la quale non è invasiva e si basa sulla quantità di ossigeno presente nelle aree del cervello per determinare l'intensità dell'attività di quella regione: più ossigeno è presente, più la zona sarà coinvolta in quella funzione (Chandler, 2010).

Alcuni studi sull'ADHD hanno evidenziato quanto sia cruciale soffermarsi sul funzionamento dell'attenzione. Le reti attenzionali possono essere suddivise in tre componenti distinte. La prima componente è quella di eccitazione e di allerta localizzata a livello sottocorticale costituita dal sistema di attivazione reticolare ascendente, che proietta nel tronco encefalico e nel talamo fino a raggiungere il sistema limbico. La principale funzione di questa componente è la sincronizzazione della corteccia cerebrale durante il comportamento e la motivazione. La seconda rete è di orientamento e coinvolge le zone miste cortico-sottocorticali. È importante per rilevare nuovi stimoli, filtrare gli stimoli irrilevanti o disattivare il *focus* dell'attenzione (corteccia parietale posteriore). La terza rete attenzionale, chiamata anche *network* esecutivo, coinvolge l'attenzione selettiva, la quale è corticale ed è costituita dalle regioni cerebrali frontali. Questo *network* è rilevante per indurre l'intenzione motoria (corteccia premotoria), è legato alla memoria di lavoro (corteccia prefrontale dorso laterale) e modula la parte anteriore della corteccia cingolata. A quest'ultima rete appartiene anche la parte dorsale dell'ACC, connessa alle strutture cerebrali frontali ricche di componenti serotoninergiche e dopaminergiche. La corteccia parietale svolge un ruolo fondamentale nella mediazione delle funzioni sensoriali, in particolare la parte posteriore ha il ruolo di disimpiegare il focus attenzionale su un bersaglio, mentre il lobulo parietale superiore si occupa degli spostamenti volontari dell'attenzione. È stata rilevata una dominanza dell'emisfero destro sia per la rete dell'orientamento, sia per l'attenzione selettiva. Utilizzando l'fMRI su bambini con ADHD, è stato indagato il livello di attivazione delle tre reti attentive e si è scoperto che i bimbi hanno avuto una minore attivazione del lato destro nel giro cingolato anteriore

nella fase di allerta, una maggiore attivazione fronto-striatale- insulare durante il riorientamento e una minore attivazione fronto-striatale per il controllo esecutivo. Studi recenti dimostrano che nell'ADHD sono interessate più le reti funzionali rispetto alle regioni cerebrali specifiche (Schneider et al., 2006).

Partendo dal presupposto che l'attenzione selettiva nei pazienti con ADHD è compromessa, è stato studiato il livello di attivazione della corteccia cingolata anteriore (ACC) dimostrando che quest'ultima è ipoattivata negli adulti. Le differenti ricerche riportano che i pazienti con ADHD compensano l'ipoattivazione dell'ACC utilizzando la rete fronto-striatale coinvolgendo diverse regioni, ovvero: corteccia prefrontale laterale, corteccia insulare, attivazione unilaterale di caudato, putamen e talamo. Il dACC è coinvolto anche nel processo decisionale basato sulla ricompensa: maggiore è il guadagno, maggiore è l'attività dell'ACC nella fase di decisione. Nei pazienti con ADHD sono state riscontrate delle differenze di comportamenti motivazionali soprattutto per quanto concerne le ricompense a lungo termine. Si è notato che la dACC è più attivata in pazienti con il disturbo da *deficit* di attenzione e iperattività rispetto ai controlli sani (Schneider et al., 2006).

Anche i lobi frontali sono stati analizzati dal punto di vista funzionale, le corteccie prefrontale ventrolaterale (VLPFC) e dorsolaterale (DLPFC) subiscono variazioni di attivazione nel corso della vita di pazienti con ADHD. Queste regioni del cervello controllano anche l'attenzione, la pianificazione, la memoria di lavoro e il controllo esecutivo, oltre al controllo inibitorio. È stato riscontrato che gli adolescenti presentano un'ipoattivazione della VLPFC destro nel caudato sinistro, mentre altri studi hanno riportato un'attivazione nelle regioni frontostriatali. I bambini hanno dimostrato un'attivazione nelle regioni prefrontali posteriori e dorsolaterali. Negli adulti, invece, è stato scoperto che, come per i controlli sani, vengono attivate la corteccia prefrontale ventrale e dorsolaterale durante una presa di decisione. Tuttavia, l'attivazione del dACC, sottoposto a processi emotivi e di memoria, è più estesa in pazienti con ADHD rispetto ai controlli sani. Questi risultati potrebbero essere interpretati come base per problemi di comportamento motivato nell'ADHD (Schneider et al., 2006).

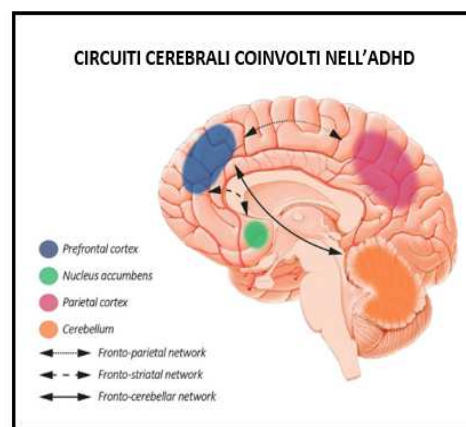
Anche il cervelletto, sede dell'elaborazione delle emozioni e del controllo comportamentale, è alterato nell'individuo affetto da ADHD. Questa struttura è infatti connessa con la corteccia prefrontale e danni ai collegamenti tra queste due regioni potrebbero portare a delle anomalie cognitive ed emotive tipiche dell'ADHD. Alcuni

studi hanno evidenziato che il cervelletto ha effetti modulatori sulla fuoriuscita di dopamina dal cervello. Tramite l'fMRI, è stata registrata un'attività del cervelletto maggiore negli adolescenti con ADHD, mentre negli adulti è stata rilevata una diminuzione dell'attività sia nel cervelletto sia nel lobo occipitale (Schneider et al., 2006).

Infine, la corteccia parietale è inclusa nel sistema attenzionale che coinvolge le strutture di rete fronto-parietali. Insieme alle aree cerebrali frontali, la rete attenzionale di allerta attiva la corteccia parietale e le aree talamiche suscettibili all'azione dell' noradrenalina. Le regioni parietali superiori e medie sono coinvolte nell'elaborazione visuospatiale. Alcuni studi hanno riportato che i pazienti con ADHD potrebbero presentare delle disfunzioni parietali e del sistema fronto-striatale. Negli adolescenti con ADHD sono presenti dei danni significativi nella loro capacità di indirizzare e allocare le risorse attenzionali (Schneider et al., 2006).

### 2.3 ANALISI DEI CIRCUITI CEREBRALI IMPLICATI NELL'ADHD

Nel Disturbo da *Deficit* di Attenzione e Iperattività sono coinvolti alcuni circuiti (Figura 2) con funzionamento alterato che potrebbero causare i sintomi di questo disturbo o essere stati alterati a causa dei diversi sintomi presentati. Solitamente vengono utilizzate tre tecniche per poter studiare i circuiti cerebrali: la risonanza magnetica a diffusione (dMRI), la quale esamina la diffusione delle molecole d'acqua come indicatore dell'architettura dei tessuti e dell'orientamento della sostanza bianca; la connettività funzionale in stato di riposo, la quale esamina la correlazione dell'attività neurale nel tempo in regioni cerebrali differenti in uno stato di riposo; e la connettività funzionale basata sull'attività, la quale utilizza delle richieste cognitive per poter misurare la connettività delle varie aree cerebrali (Gallo and Posner, 2016).



**Figura 2:** sono rappresentati i diversi circuiti cerebrali coinvolti nell'ADHD (Fonte: Caye et al., 2019).

Il *Default Mode Network* (DMN), che comprende cingolato posteriore, corteccia mediale prefrontale e corteccia parietale laterale e inferiore, ha un ruolo critico nell'ADHD, in particolare per quanto riguarda i processi mentali, come l'introspezione e i pensieri. Tramite gli studi di *neuroimaging*, è stato infatti rilevato un miglioramento dell'attività cerebrale quando gli individui sono a riposo o impegnati in compiti retrospettivi, come il recupero di ricordi autobiografici e valutazione delle prospettive altrui. Al contrario, quando i pazienti con ADHD passano da cognizioni focalizzate internamente a quelle focalizzate esternamente, il DMN viene disattivato soprattutto all'aumentare di richieste di attenzione. L'alterazione di tale circuito potrebbe interferire con l'attenzione sostenuta, manifestando lacune o errori comportamentali in compiti in cui è presente un obiettivo da raggiungere. Studi sulla connettività funzionale in condizione di riposo hanno evidenziato che i pazienti con ADHD presentano una connettività più debole all'interno del DMN (Gallo and Posner, 2016).

È stato studiato anche l'*Attention and Cognitive Control Network* (CCN), che comprende cingolato dorsale anteriore, area motoria supplementare (SMA), corteccia prefrontale dorsolaterale e corteccia parietale posteriore. Questo circuito è coinvolto nelle funzioni esecutive, quali la memoria di lavoro e il controllo inibitorio. È stato rilevato che DMN e CCN lavorano tra di loro in direzioni opposte in base alle richieste attenzionali ricevute: quando esse aumentano, l'attivazione del CCN accresce, mentre il DMN si disattiva con il passare del tempo. Invece, durante periodi di cognizioni focalizzate internamente, l'attivazione del CCN diminuisce e il DMN aumenta la sua attività. Il rapporto tra DMN e CCN, quindi, può essere etichettato come attività neurale inversamente correlata, o anti-correlazionale. Studi con bambini, adolescenti e adulti affetti da ADHD hanno dimostrato che le anti-correlazioni tra DMN e CCN sono ridotte o assenti (Gallo and Posner, 2016).

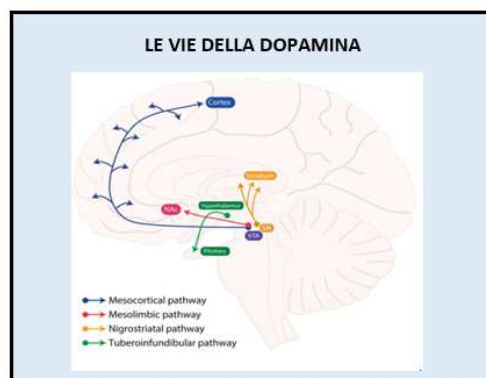
Altri studi, invece, hanno riportato che anche i circuiti mesocorticolimbici sono implicati nell'ADHD con connettività alterata tra nucleo accumbens e corteccia orbitofrontale, e tra ippocampo e corteccia orbitofrontale (Gallo and Posner, 2016). Altre ricerche hanno riportato una connettività funzionale ridotta all'interno dei circuiti frontostriatali dorsali e DMN durante i compiti che richiedono funzioni esecutive (Gallo and Posner, 2016).

Anche il *Reward System*, che è costituito dalle aree frontostriatali e mesocorticolimbiche, sembrerebbe implicato nell'ADHD. Tale circuito è coinvolto nel comportamento motivazionale, nell'anticipazione e nell'apprendimento con rinforzo. Nei pazienti con ADHD accade che, rispetto al gruppo di controllo, venga sovrastimato il valore di una

ricompensa a breve termine rispetto a quelle a lungo termine, influenzando l'organizzazione e le prese di decisione. In un adulto sano, questo sistema include le aree preposte al rilascio di dopamina, la quale è alterata a livello di quantità o di neurotrasmettitori nei pazienti ADHD (Gallo and Posner, 2016).

## 2.4 ANALISI NEUROCHIMICA

L'ADHD è associata ad una disfunzione dopaminergica del cervello in particolare nelle vie mesocorticali, mesolimbiche e nigrostriatali (Figura 3). Disturbi in queste vie compromettono alcune capacità cognitive complesse. Alterazioni dopaminergiche nella via mesocorticale sono associate a *deficit* di tipo cognitivo, mentre ipoattività della dopamina nella via mesolimbica potrebbe comportare difficoltà motivazionali. Quest'ultima via è fondamentale anche per il circuito della "ricompensa", compromesso in pazienti con ADHD.



**Figura 3:** sono illustrate le diverse zone in cui la dopamina è presente nel cervello (Fonte: Caye et al., 2019).

La via nigrostriatale, invece, svolge un ruolo chiave nella segnalazione della dopamina coinvolta nel funzionamento cognitivo e nei movimenti volontari. È stato riscontrato che la ridotta attenzione, l'irrequietezza e l'apprendimento alterato dei pazienti con ADHD derivano dalla riduzione della dopamina a causa dell'aumentata ricaptazione di tale catecolamina, che si traduce in una diminuzione dei livelli di dopamina extracellulare (Mehta et al., 2019).

I circuiti neurali, che stanno alla base del rinforzo e della ricompensa, e sono stanziati prevalentemente nel mesencefalo, utilizzano la dopamina come neurotrasmettitore di segnale (Tripp and Wickens, 2009).

La dopamina è un neurotrasmettitore che appartiene alla classe delle catecolammine. Affinché la dopamina possa entrare in azione, dovrà essere immagazzinata nelle vescicole

sinaptiche che si trovano nel terminale presinaptico, finché non verranno rilasciate nella fessura sinaptica. Solitamente il rilascio di dopamina avviene attraverso l'esocitosi causata da cambiamenti nel potenziale di membrana. La dopamina viene rilasciata per trasmissione di volume, ovvero tende a diffondersi in un'area sempre più ampia. Dal momento in cui la dopamina entra nello spazio extracellulare, si lega ai recettori postsinaptici situati sui dendriti o sugli autorecettori presinaptici (recettori D2 e D3) situati nel neurone presinaptico. Dopo che il neurone postsinaptico produce un potenziale d'azione, la dopamina si libera e viene ripresa dal trasportatore della dopamina (DAT) o dai trasportatori di monoammina (MAT) (Klein et al., 2018).

Nei pazienti con ADHD sono presenti delle alterazioni genetiche o delle disfunzioni riguardanti il funzionamento di alcuni recettori della dopamina. Alcuni studi, infatti, affermano che polimorfismi sul gene codificante il trasportatore della dopamina 1 (DAT 1) regolano la densità di tali trasportatori nel nucleo striato aumentando la probabilità che l'individuo possa sviluppare il disturbo da *deficit* di attenzione e iperattività. Pertanto, i polimorfismi genici in pazienti con ADHD potrebbero causare una funzione o un'espressione alterata dei trasportatori della dopamina, regolando i livelli di dopamina extracellulare (Mehta et al., 2019). Altri studi, invece, hanno riportato la presenza di polimorfismi in DRD4 e nei geni dei recettori della dopamina DRD5 associati all'ADHD nell'infanzia (Klein et al., 2019).

Alcune ricerche evidenziano una forte associazione tra i recettori D4 e D5 e il disturbo da *deficit* di attenzione e iperattività. I recettori D4 si trovano nelle regioni frontali del cervello e sono compromessi in pazienti con ADHD (Klein et al., 2019), si trovano inoltre, a bassi livelli, nello striato, e in modo moderato nella corteccia prefrontale (Tripp and Wickens, 2009). I recettori D5, invece, si trovano nella corteccia, nell'ippocampo e nello striato; in particolare abbondano in quest'ultima regione che è sede dell'apprendimento legato alla ricompensa (Tripp and Wickens, 2009).

Anche la noradrenalina (NA) svolge un ruolo importante nel disturbo di ADHD: il suo trasportatore (NET) ne è implicato. Infatti, a causa di alcuni polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) che coinvolgono diverse regioni del NET, in particolare l'allele T, potrebbe manifestarsi l'ADHD in pazienti che sono affetti da tali alterazioni. Al contrario, in altri studi, è stato rilevato che alterazioni all'allele A del NET presentano un rischio più elevato di sviluppare l'ADHD rispetto a danni all'allele T. Altri studi suggeriscono che l'aumento dei livelli di NA extracellulare comporti un miglioramento dei sintomi di

questo disturbo (Mehta et al., 2019). Ulteriori ricerche hanno dimostrato che la ricaptazione della dopamina può verificarsi tramite l'azione del NET. Inoltre, anche le fibre noradrenergiche dell'ippocampo possono rilasciare la dopamina contribuendo all'omeostasi extracellulare (Klein et al., 2018).

## **2.5 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO**

Il trattamento farmacologico è utilizzato prevalentemente per curare l'ADHD. I farmaci più utilizzati sono due psicostimolanti: il metilfenidato (MPH) e le anfetamine (AMP). Farmaci di seconda linea includono l'atomoxetina (ATX), la guanfacina (GFC) e la clonidina (CLO), utilizzati solitamente dopo la mancata risposta, intolleranza o controindicazione agli psicostimolanti. Coloro che non rispondono al trattamento con gli psicostimolanti sono circa un terzo; questa eterogeneità potrebbe essere causata da fattori genetici (Caye et al., 2019).

La maggior parte dei farmaci pensati per trattare l'ADHD agisce sulle vie delle catecolamine. A livello sinaptico, tali farmaci sembrano essere degli agonisti delle catecolamine, aumentando la disponibilità di dopamina o noradrenalina. Tuttavia, c'è discordanza sulla densità dei trasportatori della dopamina negli individui affetti da ADHD: alcuni studi suggeriscono un aumento del trasportatore con un rapido riciclaggio della dopamina sinaptica, alla base di alcuni *deficit*; altri sostengono, invece, un basso livello di dopamina rilasciato collegato ad una bassa densità dei recettori. Alcune ricerche indicano che la densità del trasportatore aumenta dopo il trattamento cronico tramite gli psicostimolanti (Caye et al., 2019).

Ogni farmaco agisce con un meccanismo differente. Gli psicostimolanti fungono da inibitori della ricaptazione della dopamina e della norepinefrina, aumentando la neurotrasmissione, in particolare nelle regioni dello striato e della corteccia prefrontale. Anche se i differenti farmaci hanno un meccanismo d'azione diverso tra di loro, gli effetti raggiunti sono medesimi, ovvero l'aumento della disponibilità di dopamina e/o norepinefrina. La maggiore disponibilità di tali catecolamine modula la neurotrasmissione di altri circuiti cerebrali che controllano alcune funzioni cognitive, come il funzionamento esecutivo, la risposta alla ricompensa, la memoria e il tempismo. Gli effetti immediati di tali farmaci non spiegano, però, altri aspetti del trattamento, come le differenze di latenza iniziale e l'efficacia del farmaco (Caye et al., 2019).



Considerando le anfetamine, il loro funzionamento nei pazienti con ADHD può avvenire tramite tre meccanismi diversi: si legano ai trasportatori delle monoammine dopamina e norepinefrina riuscendo a diminuirne la ricaptazione a livello sinaptico; possono rilasciare tracce di recettori associati all'ammina 1 (TAAR1) per fosforilare la dopamina, la quale viene interiorizzata nel neurone presinaptico e termina o inverte l'efflusso di dopamina; gli psicostimolanti entrano nella vescicola presinaptica della monoammina, causando la fuoriuscita dei neurotrasmettitori dalla vescicola e aumentando l'uscita verso la sinapsi. Questi meccanismi sono quelli più studiati per la dopamina, ma si pensa che i processi siano simili anche per la noradrenalina (Caye et al., 2019).

Il metilfenidato si lega al trasportatore della noradrenalina (NET) e al trasportatore della dopamina (DAT), inibendo la ricaptazione di entrambe (Caye et al., 2019). Nei bimbi con ADHD il metilfenidato è efficace al 70%. Anche solo l'assunzione di questo farmaco per una settimana può portare a dei benefici in ambito scolastico. Misurando l'efficacia del metilfenidato, si è scoperto che in alcuni casi può condurre ad effetti positivi, negativi o nulli; infatti, circa il 30% dei bimbi con ADHD non risponde a tale trattamento. L'efficacia è stata misurata solo a breve termine, mentre a lungo termine sembrerebbe che il farmaco non abbia risvolti così positivi (Bonati and Zuddas, 2007).

L'atomoxetina, invece, si lega al NET, inibendo la ricaptazione della noradrenalina. Nella corteccia prefrontale, in cui c'è meno espressione del DAT, la ricaptazione della dopamina da parte del NET è inibita (Caye et al., 2019). Questo farmaco viene utilizzato soprattutto se i pazienti presentano comorbidità con il disturbo oppositivo provocatorio, tic e disturbi riconducibili all'autismo. Sembra essere più efficace a lungo termine rispetto ad altri farmaci permettendo di evitare recidive e di diminuire i sintomi (Bonati e Zuddas, 2007).

Nella maggior parte dei paesi avanzati, vengono utilizzati questi farmaci, sebbene negli Stati Uniti la cura per eccellenza consiste nel trattamento farmacologico esteso anche ai bambini, in Europa si predilige la terapia psicosociale, soprattutto con i pazienti più giovani (Bonati e Zuddas, 2007). Nel Vecchio Continente, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha deciso di somministrare ai pazienti con età compresa tra i 6 e i 17 anni la guanfacina (GFC), ovvero un farmaco meno aggressivo rispetto agli psicostimolanti. L'assunzione della GFC deve essere affiancata dalla terapia comportamentale (EMA, 2015).



## CAPITOLO 3

### CONSIDERAZIONI FINALI

#### 3.1 UNA VISIONE INTEGRATA

Questo paragrafo si pone come obiettivo l'integrazione di quanto è stato affrontato nei capitoli precedenti, combinando le diverse nozioni tra di loro, in modo da ottenere un quadro d'insieme del Disturbo da *Deficit* di Attenzione e Iperattività.

L'ADHD, come approfondito in precedenza, è un disturbo comportamentale diffuso in prevalenza tra i bambini, ma può prolungarsi fino all'età adulta. È caratterizzato da sintomi come disattenzione, impulsività, iperattività e oppositività (Felt et al., 2014). Tale disturbo è presente in percentuale maggiore nei bambini maschi rispetto alle femmine (Kieling and Rohde, 2010). Viene diagnosticato in base alla pervasività e alla presenza di almeno 6 o più sintomi di inattenzione e/o iperattività nei bambini con età inferiore ai 17 anni, mentre gli adulti devono presentare almeno 5 sintomi (APA, 2013).

L'ADHD può presentarsi in concomitanza con altre patologie. Oltre a questo *deficit*, i bambini possono manifestare disturbo dell'umore, disturbo d'ansia, disturbo oppositivo provocatorio (DOP) e il disturbo della condotta (DC) (Thomas and Spencer, 2006). Negli adulti, invece, è più comune l'insorgenza di altre patologie, come i disturbi del tono dell'umore, depressione, disturbi d'ansia, da uso di sostanze e disturbi di personalità. Nella maggior parte dei casi, solitamente, viene trattato inizialmente il disturbo affettivo e, solo in seguito, ci si sofferma sulla cura dell'ADHD (Sobanski, 2006).

Sono state considerate anche le cause che potrebbero provocare l'insorgenza dell'ADHD. Oltre a prendere in esame i fattori ambientali e sociali che potrebbero contribuire o meno alla manifestazione di tale patologia, è stato rilevato che l'esposizione ad alcune tossine, complicità durante la gravidanza o il parto, l'esposizione materna all'alcol o al fumo possono contribuire all'espressione del Disturbo da *Deficit* di Attenzione e Iperattività. È da considerare anche il fattore psicologico, in quanto maltrattamenti e traumi emotivi possono predisporre maggiormente all'insorgenza di disturbi mentali dell'infanzia (Das Benerjee et al., 2007).

A livello clinico, vengono utilizzati dei *test* per svolgere la diagnosi differenziale in modo da individuare una determinata patologia rispetto ad un'altra. Per diagnosticare l'ADHD, vengono somministrati i *Continuous Performance Test (CPT)* per misurare il livello di disattenzione e iperattività valutando rapidamente l'attenzione sostenuta (Gupta and Kar, 2010). Per i bimbi vengono impiegati prevalentemente due strumenti: *Strengths and Weaknesses of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Symptoms and Normal-Behavior Scale (SWAN)*, il quale misura l'intera gamma dei comportamenti, e non solo i sintomi o i segni critici del disturbo (Brites et al., 2015); e il *Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale (SNAP-IV)*, che si occupa della misurazione a livello comportamentale dei sintomi dell'ADHD e del disturbo oppositivo provocatorio (Hall et al., 2020).

Per poter analizzare l'ADHD a livello neuropsicologico si utilizzano tecniche di *neuroimaging*, in particolare la Risonanza Magnetica Strutturale (MRI) e la Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI). Tramite tali tecniche sono state evidenziate le aree cerebrali che, a livello strutturale e funzionale, presentano alcune anomalie rilevanti che sembrano essere la causa o l'effetto dei sintomi dell'ADHD (Chandler, 2010). Durante il corso della vita, il lobo frontale ha volume ridotto in questi pazienti. In particolare, nei bambini non è presente un'asimmetria nell'emisfero destro tipica dei sani. Ciò potrebbe essere collegato con la riduzione del volume dell'emisfero destro negli individui con ADHD (Krain, Castellanos, 2006).

La corteccia prefrontale (PFC) presenta volume ridotto, matura tardivamente in pazienti con ADHD ed è direttamente connessa a cervelletto e nuclei caudati, coinvolti nella regolazione dell'attenzione e del comportamento (Krain, Castellanos, 2006). Quest'area sembrerebbe coinvolta nei circuiti di *Attention and Cognitive Control Network (CCN)*, di *Default Mode Network (DMN)* e di *Reward System* (Gallo and Posner, 2016). Probabilmente anomalie strutturali, funzionali e di rilascio di dopamina della PFC causano, assieme a irregolarità di altre regioni coinvolte, dei *deficit* in questi circuiti.

Sia la corteccia cingolata anteriore (ACC), in particolare la parte posteriore destra (Shneider et al., 2006), sia l'amigdala, la quale si trova nel lobo temporale (Saenz et al., 2018), sono fondamentali nella regolazione delle emozioni. Entrambe sono implicate nel *Reward System* (Gallo and Posner, 2016). Anomalie di tali strutture potrebbero comportare delle irregolarità al circuito della ricompensa. Negli adulti affetti da ADHD si è scoperto che la ACC, essendo ipoattivata, riesce a compensare il ridotto

funzionamento implementando l'attività delle aree fronto-striatali (Schneider et al., 2006).

Nei bimbi con ADHD il cervelletto sembra presentare volume ridotto, mentre negli adulti non è stato rilevato alcun malfunzionamento. Questa struttura è connessa alla corteccia prefrontale e ha un ruolo cardine per quanto riguarda la regolazione del rilascio di dopamina (Mehta et al., 2019). Sembra, quindi, che la riduzione volumetrica del cervelletto comporti una diminuzione della diffusione di dopamina.

Considerando le zone in cui la dopamina è presente in quantità ridotte, rientrano proprio le aree mesocorticali, mesolimbiche e nigrostriatali (Mehta et al., 2019). Sembra, quindi, che nei pazienti con ADHD tali aree risultate deficitarie comportino poi delle difficoltà a livello cognitivo ed emotivo. Infatti, alterazioni dopaminergiche nella via mesocorticale portano a difficoltà a livello cognitivo, e quindi potrebbero influire nel CCN, mentre l'ipoattività della catecolamina nella via mesolimbica potrebbe comportare delle difficoltà motivazionali e, quindi, potrebbe essere collegata al *Reward System*. La via nigrostriatale, invece, svolge un ruolo cardine nella segnalazione della dopamina coinvolta a livello cognitivo e motorio, e potrebbe essere implicata nel circuito CCN, ma anche nel *Reward System* (Gallo and Posner, 2016), in quanto nello striato sono presenti i recettori D5, malfunzionanti nell'ADHD, che svolgono un ruolo chiave nell'apprendimento legato alla ricompensa (Tripp and Wickens, 2009). Si è scoperto che la ridotta attenzione, l'irrequietezza e l'apprendimento alterato dei pazienti con ADHD derivano dalla riduzione della dopamina causata dall'aumento della ricaptazione di tale catecolamina, che si traduce in una diminuzione dei livelli di dopamina extracellulare. Oltre alla dopamina, anche la norepinefrina è coinvolta nell'ADHD e può, in alcuni casi, rilasciare e/o ricaptare la dopamina tramite l'azione del NET (Mehta et al., 2019). Per poter diminuire i sintomi dell'ADHD si è intervenuti con il trattamento farmacologico, che ha lo scopo di ripristinare i livelli della dopamina e della norepinefrina aumentandone la disponibilità. Non tutti i farmaci, però, agiscono tramite il medesimo meccanismo. Gli psicostimolanti, come il metilfenidato (MPH) e le anfetamine (AMP), ad esempio, hanno lo scopo di inibire la ricaptazione della dopamina e della norepinefrina. Nel caso in cui il paziente risulta essere farmaco-resistente, allora si cerca di prescrivere dei farmaci di seconda linea come l'atomoxetina, la guanfacina e la clonidina (Caye et al., 2019).

Il trattamento farmacologico viene utilizzato come cura regia negli Stati Uniti, mentre in Europa si consiglia di affiancarlo a trattamenti psicosociali, senza dimenticare che, comunque, esistono delle regole ferree per quanto concerne la tipologia di farmaco da somministrare, in particolare nel caso in cui si prescrive nella fascia tra i 6 e i 17 anni (EMA, 2015).

Considerate le peculiarità del Disturbo da *Deficit* di Attenzione e Iperattività, si potrebbe concludere affermando che i sintomi rilevati a livello clinico sono riconducibili a delle anomalie strutturali, funzionali, dei circuiti cerebrali e neurochimiche. In particolare, il sintomo di inattenzione potrebbe essere ricondotto alla disfunzione del circuito *Attention and Cognitive Control Network* (CCN) e anche del *Default Mode Network* (DMN), i quali presentano delle anomalie nelle regioni che ne sono coinvolte. Il sintomo di iperattività potrebbe essere ricondotto ad un'atipicità del funzionamento del circuito nell'*Attention and Cognitive Control Network* (CCN). Infine, il sintomo di disregolazione emotiva potrebbe essere correlato ad un *deficit* del *Reward System*. Come è stato spiegato in precedenza, tali circuiti sono collegati tra loro, e sono accumulati dal neurotrasmettitore tipicamente ipoattivato nell'ADHD, ovvero la dopamina.

Nei pazienti adulti, tuttavia, non sempre sono presenti i sintomi tipici dell'ADHD, pur essendo stati diagnosticati fin da bambini. Ciò potrebbe essere ricondotto al fatto che, come è stato dimostrato, tale disturbo comporta un ritardo maturativo di alcune strutture cerebrali nei bambini. Questo potrebbe essere il caso del nucleo caudato che nei bambini fino ai 16 anni presenta una riduzione volumetrica, mentre negli adulti non si trova (Krain and Castellanos, 2006). Tale maturazione potrebbe ridurre la presenza di alcuni sintomi negli adulti, come la disregolazione emotiva o l'iperattività. In altri casi, invece, a causa della mancanza di studi o di metodologie inappropriate, non è possibile poter mettere in relazione diversi risultati tra di loro. È da considerare, inoltre, che non sono ben chiari alcuni meccanismi di azione di tale disturbo e, quindi, al momento si possono trarre solo alcune conclusioni senza essere certi del meccanismo di azione di alcuni circuiti. Sicuramente le ricerche future ci aiuteranno a definire meglio tali processi.

### **3.2 CRITICITA' NELLA RICERCA E SGUARDO AL FUTURO**

Durante la ricerca delle informazioni raccolte nei capitoli precedenti, si è incappati in alcuni limiti e criticità per quanto concerne lo studio dei pazienti con ADHD. Non tutti gli studi concordano su quanto è stato scoperto e, talvolta, non sono ancora stati rilevati i principi di causa-effetto del disturbo o quali circuiti specifici sono coinvolti e come.

Utilizzando tecniche come la MRI, infatti, risulta difficoltoso discernere se la connettività anomala tra le diverse aree del cervello porta a sintomi, o se i sintomi che si manifestano a livello comportamentale e neurale portano ad una connettività compromessa. In futuro, mappare le vie causali dei geni e dei circuiti neurali potrebbe essere essenziale per comprendere come intervenire e quali strategie preventive utilizzare per evitare che i sintomi di ADHD si manifestino in modo dirompente (Gallo e Posner, 2016).

Nel corso della ricerca, sono stati trovati più studi sui bambini e meno sugli adulti. Tale fenomeno potrebbe essere dovuto al fatto che le strutture cerebrali dei bambini con ADHD maturano dopo rispetto ai controlli, e quindi le anomalie sono più evidenti sia a livello clinico, sia neuropsicologico. Gli adulti con ADHD, di conseguenza, vengono studiati meno perché, grazie allo sviluppo cerebrale, regioni che prima erano immature, con l'età diventano mature, e quindi alcuni sintomi sono meno evidenti o, addirittura, sembrano scomparire. Di certo sono presenti studi con adulti affetti da ADHD, ma il campione è inferiore rispetto a quello dei giovani pazienti proprio perché in alcuni casi, maturando, scompaiono i sintomi, ma non si è così certi che a livello neurologico non siano presenti anomalie (Bell, 2011).

Sono presenti, inoltre, pochi articoli in cui i soggetti femminili con ADHD sono stati studiati. Le motivazioni potrebbero essere di carattere sociale, in quanto ci si aspetta che i sintomi presenti nelle ragazze debbano essere più marcati, perché nei ragazzi si manifestano in modo evidente, benché in realtà possono presentare le caratteristiche tipiche del Disturbo da *Deficit* di Attenzione e Iperattività (Kieling e Rohde, 2010). Negli studi futuri ci si potrebbe concentrare maggiormente nell'analisi di soggetti femminili affetti da ADHD, in modo da poter scoprire le differenze e le somiglianze tra maschi e femmine.

La presenza di altri disturbi in concomitanza all'ADHD negli adulti è abbastanza caratteristica. Solitamente, il trattamento suggerisce di creare una gerarchia in base alla pervasività della malattia, e cercare di fronteggiare quella più invadente. Tipicamente il disturbo da uso di sostanze e il disturbo depressivo vengono trattati prima rispetto al *deficit* di attenzione e iperattività, ma non è presente una linea comune da seguire per quanto riguarda la comorbilità tra ADHD e altre sindromi. In futuro potrebbe essere utile sviluppare delle strategie efficaci per il trattamento negli adulti, in particolare in presenza di altri disturbi (Sobanski, 2006).

Un'altra criticità presente nel Disturbo da *Deficit* di Attenzione e Iperattività è l'eterogeneità dei sintomi, delle caratteristiche neuropsicologiche e dei trattamenti. Nei diversi studi effettuati non sempre le regioni cerebrali coinvolte nell'ADHD sono le medesime nei diversi pazienti, anzi sembrerebbero cambiare in base alla gravità, all'intensità e al sintomo prevalente. È fondamentale considerare anche la possibilità che, oltre all'eterogeneità tipica dell'ADHD, in alcuni casi gli studi sono discordanti tra di loro a causa di metodologie diverse o del basso potere statistico (Krain and Castellanos, 2006).

Un'altra difficoltà riscontrata a livello sociale è la mancata conoscenza del Disturbo da *Deficit* di Attenzione e Iperattività. Nelle scuole, spesso, non si conoscono le modalità d'intervento e d'aiuto per gli alunni che presentano tale disturbo. Un miglioramento auspicabile in futuro potrebbe essere l'aumento di corsi di formazione per gli educatori e gli insegnanti in tale ambito, sia per possedere maggiori strumenti d'aiuto, sia per integrare e accettare maggiormente i bambini con ADHD (Hinshaw, 2017).

Per quanto concerne il trattamento, diversi studi affermano che i farmaci presenti per l'ADHD agiscono specialmente a breve termine, mentre a lungo termine non sono presenti farmaci che funzionino in modo ottimale, o non si conoscono gli effetti collaterali che potrebbero presentarsi nel tempo. Non sempre, però, si può prevedere l'efficacia del farmaco assunto da un paziente, in quanto può accadere che non solo la quantità del farmaco non sia sufficiente, ma talvolta che questo non agisca come sperato. In tal caso, si somministrano farmaci non psicostimolanti di seconda linea, eppure circa un terzo della popolazione risulta farmaco-resistente. Per i medici e per i clinici non sono ancora ben chiare le motivazioni per cui per ogni paziente agisce in modo più efficace un farmaco rispetto ad un altro. In un futuro, aiutandoci anche con lo studio tramite modelli animali, si potrebbe comprendere al meglio tale meccanismo e capire quali farmaci sono più adatti ad alcuni pazienti in base ai sintomi presentati o ad alcune caratteristiche genetiche possedute. Al trattamento farmacologico è importante affiancare una terapia psicosociale o comportamentale, anche se potrebbe essere potenziata maggiormente (Caye et al., 2018).

Un'altra criticità che riguarda il trattamento farmacologico consiste nella somministrazione di psicostimolanti ai bambini negli Stati Uniti, mentre in Europa tale pratica non è consentita. Sebbene sia fondamentale considerare le differenze culturali di ambedue le aree geografiche, non si è ancora ben compreso se effettivamente i farmaci



provocano effetti collaterali a lungo termine nei bambini o meno. In Europa, i farmaci di seconda linea sono comunque utilizzati nei bambini dai 6 anni di età, ma si predilige soprattutto la terapia psicosociale (EMA, 2016). Un buon obiettivo futuro potrebbe consistere nel trovare una linea comune o, perlomeno, scoprire gli effetti collaterali che tali farmaci possono provocare a lungo termine nei bambini, e capire se la terapia psicosociale sia più efficace in giovane età o meno, rispetto al trattamento farmacologico.



## BIBLIOGRAFIA

- Albajara Sáenz, A., Villemonteix, T., & Massat, I. (2019). Structural and functional neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 61(4), 399–405. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14050>
- Banerjee, T. D., Middleton, F., & Faraone, S. V. (2007). Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica*, 96(9), 1269–1274. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00430.x>
- Bell, A. S. (2011). A Critical Review of ADHD Diagnostic Criteria: What to Address in the DSM-V. *Journal of Attention Disorders*, 15(1), 3–10. <https://doi.org/10.1177/1087054710365982>
- Brites, C., Salgado-Azoni, C. A., Ferreira, T. L., Lima, R. F., & Ciasca, S. M. (2015). Development and applications of the SWAN rating scale for assessment of attention deficit hyperactivity disorder: A literature review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 48(11), 965–972. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20154528>
- Caye, A., Swanson, J. M., Coghill, D., & Rohde, L. A. (2019). Treatment strategies for ADHD: An evidence-based guide to select optimal treatment. *Molecular Psychiatry*, 24(3), 390–408. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0116-3>
- Chandler, C. (2010). The Neuroscience of ADHD. In *The Science of ADHD* (pagg. 130–145). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781444328172.ch6>
- EMA. *EMA raccomanda l'approvazione di un trattamento per il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD)*. Recuperato 10 maggio 2022, da <https://www.aifa.gov.it/-/ema-raccomanda-l-approvazione-di-un-trattamento-per-il-disturbo-da-deficit-attentivo-con-iperattivita-adhd>
- Felt, B. T., & Biermann, B. (2014). *Diagnosis and Management of ADHD In Children*. 90(7), 9.
- Gallo, E. F., & Posner, J. (2016). Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: Overview of neural and genetic mechanisms. *The Lancet Psychiatry*, 3(6), 555–567. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00096-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00096-1)
- Gupta, R., & Kar, B. R. (2010). Specific Cognitive Deficits in ADHD: A Diagnostic Concern in Differential Diagnosis. *Journal of Child and Family Studies*, 19(6), 778–786. <https://doi.org/10.1007/s10826-010-9369-4>
- Hall, C. L., Guo, B., Valentine, A. Z., Groom, M. J., Daley, D., Sayal, K., & Hollis, C. (2020). The Validity of the SNAP-IV in Children Displaying ADHD Symptoms. *Assessment*, 27(6), 1258–1271. <https://doi.org/10.1177/1073191119842255>
- Kieling, R., & Rohde, L. A. (2010). ADHD in Children and Adults: Diagnosis and Prognosis. In C. Stanford & R. Tannock (A c. Di), *Behavioral Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Its Treatment* (Vol. 9, pagg. 1–16). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2010\\_115](https://doi.org/10.1007/7854_2010_115)
- Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. (2019). Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 39(1), 31–59. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>

- Krain, A. L., & Castellanos, F. X. (2006). Brain development and ADHD. *Clinical Psychology Review*, 26(4), 433–444. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.01.005>
- Maurizio Bonati, A. Z. (s.d.). *Il Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività—Informazioni sui farmaci*. Informazioni sui farmaci. Recuperato 10 maggio 2022, da <http://www.informazionisuifarmaci.it/il-disturbo-da-deficit-di-attenzione-con-iperattivita>
- Mehta, T. R., Monegro, A., Nene, Y., Fayyaz, M., & Bollu, P. C. (2019). Neurobiology of ADHD: A Review. *Current Developmental Disorders Reports*, 6(4), 235–240. <https://doi.org/10.1007/s40474-019-00182-w>
- Posner, J., Polanczyk, G. V., & Sonuga-Barke, E. (2020). Attention-deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 395(10222), 450–462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33004-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33004-1)
- Schneider, M., Retz, W., Coogan, A., Thome, J., & Rösler, M. (2006). Anatomical and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)—A neurological view. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(1), i32–i41. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-1005-3>
- Sobanski, E. (2006). Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(S1), i26–i31. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-1004-4>
- Spencer, T. J. (2006). *ADHD and Comorbidity in Childhood*. 5.
- Stephen P. Hinshaw. (s.d.). *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Controversy, Developmental Mechanisms, and Multiple Levels of Analysis | Annual Review of Clinical Psychology*. Recuperato 14 maggio 2022, da <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-clinpsy-050817-084917>
- Tripp, G., & Wickens, J. R. (2009). Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*, 57(7–8), 579–589. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.026>

## APPENDICE

**Tabella 1:** nella tabella sono illustrate in modo schematico come si sviluppano le diverse aree cerebrali anomale nell'ADHD dall'infanzia all'età adulta.

STRUTTURA CEREBRALE INTERESSATA	BAMBINI	ADULTI
Materia bianca	Riduzione soprattutto nell'emisfero sinistro (Krain, Castellanos, 2006) e del corpo calloso (Chandler, 2010)	Riduzione del corpo calloso (Chandler, 2010)
Materia grigia	Riduzione in entrambi gli emisferi, in particolare quello destro con aumento di sostanza nel lobo occipitale destro (Krain, Castellanos, 2006). Riduzione del putamen e globus pallidus (Chandler, 2010)	Riduzione in aree prefrontali, frontali, occipitali e parietali (Saenz et al., 2018) e nel putamen e globus pallidus (Chandler, 2010)
Lobo frontale	Riduzione del lobo frontale in regioni ricche di dopamina e noradrenalina (Shneider et al., 2006) e della corteccia prefrontale (PFL) con mancata asimmetria destra (Krain, Castellanos, 2006)	volumi cerebrali orbito-frontali sinistri ridotti (Shneider et al., 2006)
Corteccia cingolata anteriore (ACC)	Riduzione del volume del giro cingolato posteriore destro (dACC). (Shneider et al., 2006)	
Lobo temporale	Ridotto (Shneider et al., 2006). L'amigdala, facente parte di tale regione, è ridotta (Saenz et al., 2018).	
Corpo striato	Riduzione dei gangli alla base (Shneider et al., 2006), in particolare dei corpi caudati fino ai 16 anni con simmetria irregolare (Krain, Castellanos, 2006) e del globus pallidus (Mehta et al., 2019).	Nucleus accumbens con dimensioni maggiori (Mehta et al., 2019), non è presente una riduzione del nucleo caudato (Krain, Castellanos, 2006)
Corpo calloso	Riduzione in particolare nelle zone posteriori (Shneider et al., 2006)	
Lobo parietale	Aumento della corteccia del lobo parietale inferiore (Mehta et al., 2019)	Diminuzione della corteccia parietale inferiore (Mehta et al., 2019)
Lobo occipitale	Riduzione del volume nel lobo sinistro (Shneider et al., 2006), in altri casi aumento del volume (Saenz et al., 2018)	
Cervelletto	Volumi degli emisferi cerebellari ridotti, in particolare il verme cerebellare e i lobuli VIII-X (Krain, Castellanos, 2006)	