



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale
in Psicologia Clinica dello Sviluppo

Tesi di laurea magistrale

**Il Neurofeedback come trattamento per l'ADHD in età
evolutiva: evidenze di efficacia e approccio personalizzato al
trattamento**

Neurofeedback as a treatment for ADHD in developmental age:
evidence of efficacy and a personalized treatment approach

Relatore

Prof. Giovanni Mento

Correlatrice

Dott.ssa Lisa Toffoli

Laureanda Zoni Sara

Matricola 2152729

Anno accademico: 2025/2026

SOMMARIO

<i>ABSTRACT</i>	3
<i>CAPITOLO 1: IL NEURO FEEDBACK NELL'ADHD</i>	4
1.1 DEFINIZIONE E CARATTERISTICHE DELL'ADHD	4
1.1.1 EVOLUZIONE DEL DISTURBO.....	6
1.1.2 PROFILO NEUROPSICOLOGICO.....	7
1.1.3 MODELLI EZIOPATOGENICI.....	8
1.2 PRINCIPI NEUROFISIOLOGICI E FUNZIONAMENTO DEL NEURO FEEDBACK	11
1.3 STORIA DEL NEUROFEEDBACK: ORIGINI TEORICHE E APPLICAZIONE CLINICA IN ETÀ EVOLUTIVA	17
1.4 EVIDENZE DI EFFICACIA	19
<i>CAPITOLO 2: NEURO FEEDBACK E TRATTAMENTO FARMACOLOGICO...</i>	24
2.1 METILFENIDATO E AMFETAMINA	26
2.2 ATOMOXETINA	27
2.3. VILOXAZINA	28
2.4 CONSEGUENZE E RISCHI DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	29
2.5 LIMITI NELLA RISPOSTA	30
2.5.1 ADHD FARMACORESISTENTE	31
2.6 COMBINAZIONE DI NEURO FEEDBACK E TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	34

<i>CAPITOLO 3: NEUROFEEDBACK E PSICOTERAPIA</i>	36
3.1 TRATTAMENTI PSICOTERAPEUTICI E PSICOEDUCATIVI PER L'ADHD IN ETÀ EVOLUTIVA	36
3.2 COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY	38
3.3 MINDFULNESS	40
3.4 BEHAVIORAL PARENT TRAINING	42
3.5 COGNITIVE TRAINING	44
3.6 COMBINAZIONE DEGLI INTERVENTI CON IL NEUROFEEDBACK	45
<i>CAPITOLO 4: L'INDIVIDUALIZZAZIONE DEI PROTOCOLLI</i>	49
4.1 ETEROGENEITÀ CLINICA DELL'ADHD	49
4.2 APPROCCIO MULTIMODALE E PERSONALIZZATO AL TRATTAMENTO	50
4.3 IL NEUROFEEDBACK IN UNA PROSPETTIVA PERSONALIZZATA	54
<i>CAPITOLO 5: CONCLUSIONI.....</i>	60
5.2 SPUNTI PER LA RICERCA FUTURA	61
5.3 PROSPETTIVA TRANSDIAGNOSTICA	62
5.4 IMPLICAZIONI CLINICHE E CONSIDERAZIONI FINALI.....	63
<i>BIBLIOGRAFIA.....</i>	65
<i>SITOGRAFIA:.....</i>	72

ABSTRACT

Il presente elaborato analizza il ruolo del neurofeedback nel trattamento del Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD) in età evolutiva, con l'obiettivo di valutarne l'efficacia e il possibile utilizzo in integrazione con altri approcci terapeutici, attraverso una revisione della letteratura esistente.

Dopo una prima parte dedicata alla definizione dell'ADHD, alla sua evoluzione e profilo neuropsicologico, vengono illustrati i principi neurofisiologici alla base del neurofeedback e le sue principali applicazioni cliniche.

Il neurofeedback è una tipologia di biofeedback basata sull'insegnamento dell'auto-regolazione dell'attività cerebrale attraverso la restituzione di feedback per rinforzare l'attività cerebrale desiderata e ridurre quella non adattiva (Marzbani et al., 2016).

L'efficacia del neurofeedback è spesso stata messa in discussione a causa dell'eterogeneità riscontrata rispetto agli effetti del trattamento. Si propone quindi un confronto tra neurofeedback, trattamento farmacologico e interventi psicoterapeutici per analizzare vantaggi e svantaggi di ciascuno in un'ottica di integrazione tra i diversi approcci, sottolineando come interventi personalizzati possano migliorare l'efficacia del trattamento, concentrandosi sulle caratteristiche specifiche della persona, che possono influenzare la risposta al trattamento.

In tale prospettiva il neurofeedback si configura come uno strumento promettente, soprattutto se inserito all'interno di percorsi terapeutici personalizzati e multimodali.

CAPITOLO 1: IL NEURO FEEDBACK NELL'ADHD

1.1 DEFINIZIONE E CARATTERISTICHE DELL'ADHD

Il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) è un disturbo del neurosviluppo caratterizzato da sintomi di iperattività, impulsività, disattenzione o dalla loro combinazione. Impatta profondamente le performance accademiche e le interazioni sociali, portando quindi conseguenze nel breve e lungo termine se non trattato (Li et al. 2025; American Psychiatric Association, 2013). Secondo il DSM-V (2013) l'esordio deve avvenire entro i 12 anni (rispetto ai 7 previsti in precedenza dal DSM-IV). Per poter fare diagnosi di ADHD negli adulti e adolescenti è necessario identificare almeno cinque sintomi su nove nei criteri A2 (iperattività-impulsività) e/o A1 (disattenzione); nei bambini invece è richiesta l'identificazione di un sintomo in più (sei su nove). Di seguito vengono elencati i criteri diagnostici per il disturbo da deficit di attenzione e iperattività secondo il DSM-V:

A. Un pattern persistente di disattenzione e/o iperattività-impulsività che interferisce con il funzionamento o lo sviluppo, come caratterizzato da (1) e/o (2)

1. Disattenzione: Sei (o più) dei seguenti sintomi sono persistiti per almeno sei mesi con un'intensità incompatibile con il livello di sviluppo e che ha un impatto negativo diretto sulle attività sociali e scolastiche/lavorative.

Nota: I sintomi non sono soltanto una manifestazione di comportamento oppositivo, sfida, ostilità o incapacità di comprendere i compiti o le istruzioni. Per gli adolescenti più grandi e per gli adulti (17 anni e oltre di età) sono richiesti almeno 5 sintomi.

- a. Spesso non riesce a prestare attenzione ai particolari o commette errori di distrazione nei compiti scolastici, sul lavoro o in altre attività.
- b. Ha spesso difficoltà a mantenere l'attenzione sui compiti o sulle attività di gioco.
- c. Spesso non sembra ascoltare quando gli/le si parla direttamente.
- d. Spesso non segue le istruzioni e non porta a termine i compiti scolastici, le incombenze o i doveri sul posto di lavoro.

e. Ha spesso difficoltà a organizzarsi nei compiti e nelle attività. f. Spesso evita, prova avversione o è riluttante a impegnarsi in compiti che richiedono sforzo mentale protratto. g. Perde spesso gli oggetti necessari per i compiti o le attività. h. Spesso è facilmente distratto/a da stimoli esterni. i. È spesso sbadato/a nelle attività quotidiane. 2. Iperattività-impulsività: sei (o più) dei seguenti sintomi persistono per almeno sei mesi con un'intensità incompatibile con il livello di sviluppo e che ha un impatto negativo diretto sulle attività sociali e scolastiche/lavorative: Nota: i sintomi non sono soltanto una manifestazione di comportamento positivo, sfida, ostilità o incapacità di comprendere i compiti o le istruzioni. Per gli adolescenti più grandi e per gli adulti (età di 17 anni e oltre) sono richiesti almeno 5 sintomi. a. Spesso agita o batte mani e piedi o si dimena sulla sedia. b. Spesso lascia il proprio posto in situazioni in cui si dovrebbe rimanere seduti. c. Spesso scorrazza e salta in situazioni in cui farlo risulta inappropriato. (Nota: Negli adolescenti e negli adulti può essere limitato al sentirsi irrequieti.) d. È spesso incapace di giocare o svolgere attività ricreative tranquillamente. e. È spesso “sotto pressione”, agendo come se fosse “azionato/a da un motore”. f. Spesso parla troppo. g. Spesso “spara” una risposta prima che la domanda sia stata completata. h. Ha spesso difficoltà nell'aspettare il proprio turno. i. Spesso interrompe gli altri o è invadente nei loro confronti.
B. Diversi sintomi di disattenzione o di iperattività-impulsività erano presenti prima dei 12 anni.
C. Diversi sintomi di disattenzione o di iperattività-impulsività si presentano in due o più contesti.
D. Vi è una chiara evidenza che i sintomi interferiscono con, o riducono, la qualità del funzionamento sociale, scolastico o lavorativo.
E. I sintomi non si presentano esclusivamente durante il decorso della schizofrenia o di un altro disturbo psicotico e non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale.

Tabella 1: Criteri diagnostici del disturbo da deficit di attenzione/iperattività secondo il DSM-V (American Psychiatric Association, 2013).

Sulla base dei sintomi individuati possono essere descritte tre manifestazioni prevalenti, terminologia che è stata sostituita alla precedente di “sottotipi” nel DSM-V, per evidenziare il carattere mutevole del disturbo; le manifestazioni possono infatti evolvere nel corso dello sviluppo. Le tre manifestazioni sono:

- Manifestazione combinata (sono soddisfatti i criteri A1 e A2)
- Manifestazione con disattenzione predominante (è soddisfatto solo il criterio A1)
- Manifestazione con iperattività/impulsività predominante (è soddisfatto solo il criterio A2) (American Psychiatric Association, 2013; Vicari & Castelli, 2017).

Vengono inoltre specificati tre livelli di gravità: lieve, moderata, grave. Il livello di gravità dipende dalla quantità di sintomi osservati e dall'impatto sul funzionamento sociale o lavorativo. È inoltre prevista la possibilità di remissione parziale dei sintomi (Vicari & Castelli, 2017).

1.1.1 EVOLUZIONE DEL DISTURBO

L'ADHD è un disturbo del neurosviluppo e come tale insorge in età precoce ma evolve durante il ciclo di vita dell'individuo. In età prescolare i sintomi principali sono: frequenti cambi di attività e gioco, difficoltà nel controllare le proprie azioni, scarsa consapevolezza del rischio e apparenti difficoltà nell'ascoltare le altre persone. Nonostante i sintomi compaiano già dalla prima infanzia, è difficile riconoscerli prima dell'età scolare. Con l'ingresso a scuola, le richieste poste al bambino aumentano: deve seguire regole, mantenere un'attenzione costante, rimanere fermo e seduto al posto. A causa quindi dell'aumento delle richieste, i sintomi dell'ADHD diventano ancora più evidenti.

In adolescenza si osservano principalmente difficoltà sociali con frequenti esclusioni dal gruppo dei pari. Le difficoltà nel portare a termine i compiti permangono ma iperattività

ed impulsività sembrano attenuarsi. Per gli adolescenti con ADHD, la probabilità di essere bocciati è molto più alta rispetto alla media: l'aumento della complessità delle richieste scolastiche è correlato infatti ad una maggiore difficoltà a causa delle criticità nella pianificazione e organizzazione (Vicari & Caselli, 2017).

Gli adulti con ADHD mostrano difficoltà di pianificazione, sono impazienti e spesso possono dimenticare i loro impegni. Si osserva inoltre una difficoltà nell'immaginare eventi futuri. L'iperattività e l'impulsività continuano a diminuire ma le difficoltà di concentrazione rimangono. In adolescenza e in età adulta è importante considerare anche il maggiore rischio di abuso di sostanze, il rischio dello sviluppo di un disturbo della condotta in adolescenza e di un disturbo di personalità antisociale in età adulta (Vicari & Caselli, 2017)

1.1.2 PROFILO NEUROPSICOLOGICO

L'ADHD è un disturbo eterogeneo e le relazioni tra sintomi e deficit funzionali sono molto complesse. È possibile individuare alcuni deficit neuropsicologici che riguardano memoria di lavoro, inibizione, attenzione e in generale le funzioni esecutive.

Con funzioni esecutive ci riferiamo ad una serie di processi cognitivi che consentono di iniziare e compiere con successo azioni finalizzate ad uno scopo (Vicari & Caselli, 2017).

Nell'ADHD la memoria di lavoro risulta deficitaria. Le maggiori difficoltà si riscontrano nel dominio visuo-spaziale e in misura ancora maggiore nei compiti che richiedono un mantenimento attivo delle informazioni. Si osservano inoltre difficoltà nell'inibire stimoli irrilevanti e nell'applicare strategie rivolte a migliorare la quantità di stimoli da rievocare. Sonuga-Barke (1996) ha individuato uno stile motivazionale tipico dei bambini con ADHD, da lui denominato *delay aversion* ovvero una preferenza per ricompense piccole

ma immediate rispetto a ricompense maggiori ma ritardate, dovuta ad una difficoltà nel tollerare l'attesa (Vicari & Caselli, 2017).

L'attenzione può essere definita come un processo che permette di selezionare determinati stimoli e di ignorarne altri. Possiamo distinguere tre tipologie di attenzione: orientamento spaziale, attenzione selettiva e attenzione sostenuta (vigilanza). Nell'ADHD risulterebbe compromesso il sistema di vigilanza con deficit a livello dell'attenzione sostenuta che si manifesta con un eccessivo decremento di questa (Vicari & Castelli, 2017).

Sonuga-Barke, Bitsakou e Thompson (2010) hanno teorizzato un modello che prevede l'esistenza di tre vie, ossia di tre circuiti cerebrali che nell'ADHD possono risultare compromessi e risultano correlati ai deficit neuropsicologici osservabili. Il primo circuito è il corticodorsale striatale, che controllerebbe l'inibizione. Il secondo circuito è il corticoventrale striatale, responsabile della motivazione e dell'intolleranza all'attesa. Il terzo circuito è invece il corticocerebellare, responsabile dell'integrazione sensomotoria temporale e quindi delle difficoltà nella sincronizzazione motoria (Vicari & Castelli, 2017; Sonuga-Barke et al., 2010).

1.1.3 MODELLI EZIOPATOGENICI

Le cause dell'ADHD sono riconducibili a fattori genetici, ambientali e alla loro interazione. Per quanto riguarda i fattori genetici, la maggior parte degli studi ha analizzato il sistema dopaminergico in quanto i farmaci che hanno successo nel trattamento dell'ADHD agiscono principalmente su di esso. Sono stati individuati due geni responsabili delle disfunzioni riscontrate in questo sistema: DAT1 e DRD4. Il gene DAT1 agisce sul trasportatore della dopamina; il gene DRD4 controlla il recettore della

dopamina. La letteratura è però concorde nel considerare l'ADHD come un disturbo poligenico ossia dipendente dall'effetto cumulativo di più geni che può essere esacerbato o limitato dall'esperienza. I fattori di rischio ambientali riguardano l'esposizione prenatale ad alcol e nicotina, lo stress prenatale, il basso peso alla nascita (LBW) e la tossicità dell'ambiente (Vicari & Caselli, 2017). Come anticipato, non è possibile considerare esclusivamente gli effetti dei fattori genetici o gli effetti dei fattori ambientali: è necessario considerare l'interazione geni-ambiente. Secondo la prospettiva epigenetica l'espressione dei geni può essere infatti modulata dall'esperienza.

Lo studio di Gallo e Posner (2016) ha evidenziato alcune differenze nella conformazione cerebrale dell'ADHD: una riduzione del volume totale del cervello e di alcune aree cerebrali specifiche. Le regioni coinvolte sono: corpo calloso, cervelletto, gangli della base e corteccia prefrontale. L'utilizzo della risonanza magnetica strutturale e funzionale, unitamente alle analisi di connettività ha permesso di individuare un'associazione del disturbo con disfunzioni in diversi circuiti neurali coinvolti nel controllo inibitorio, nella motivazione, regolazione emotiva e attenzione sostenuta. I circuiti coinvolti sarebbero: frontostriataledorsale, mesocorticolimbico, frontoparietale.

Un'ipotesi molto recente riguarda la disfunzione di un *network* specifico: il *default mode network* (DMN). Il DMN fa parte dei *resting state networks* (RSNs): specifiche aree del cervello che mostrano un'attività sincronizzata durante la risonanza magnetica funzionale se effettuata in condizioni di riposo. Il DMN può essere distinto dagli altri RSNs in quanto la sua attività diminuisce durante le attività finalizzate ad uno scopo (Ahmed et al., 2023). Il DMN è composto da due sottosistemi e da un nucleo centrale. I due sottosistemi sono: sistema della corteccia prefrontale dorsomediale (DMPFC) e sistema del lobo temporale mediale (MTL). Il nucleo centrale è invece composto dalla corteccia cingolata posteriore

(PCC) e dalla corteccia prefrontale mediale anteriore (aMPFC). Il sistema DMPPFC è coinvolto nei processi di mentalizzazione, il sistema MTL è coinvolto nei processi mnestici, in particolare con il recupero delle informazioni in memoria al fine di creare una simulazione mentale strutturata. Il nucleo centrale risulta invece coinvolto nei processi mentali auto-riferiti. Tutte queste sottocomponenti interagiscono tra loro e contribuiscono alla cognizione sociale e al pensiero auto-referenziale. Alterazioni in una regione cerebrale o in un sottosistema possono quindi influenzare l'intero DMN, portando a cambiamenti nella sua funzionalità (Ahmed et al., 2023).

Lo studio di Kumar e collaboratori (2021) ha rilevato differenze nella connettività del DMN in bambini con ADHD, che risultava maggiormente dispersa rispetto ai bambini con sviluppo tipico. Nel dettaglio, la corteccia cingolata anteriore dorsale (dACC) mostrava un'alterata connettività con il DMN. La dACC è una regione coinvolta in processi emotivi, esecutivi e motori; è inoltre una regione fondamentale nel *salience network*. Kumar e colleghi hanno osservato una maggiore connettività tra la dACC e alcune regioni frontali e motorie; questa alterazione nella connettività potrebbe riflettere un'elaborazione disfunzionale di molteplici aspetti cognitivi (Kumar et al., 2021). In linea con tali risultati, lo studio di Ahmed e collaboratori (2023) ha rilevato un'associazione tra le difficoltà sociali riscontrate nei bambini con ADHD e una disfunzione del *default mode network*. In particolare si è osservata un'alterazione della connettività funzionale dinamica nel lobo temporale mediale e nel nucleo centrale del DMN (corteccia cingolata posteriore e corteccia prefrontale mediale anteriore). Il lobo temporale mediale comprende l'ippocampo e la corteccia para ippocampale. L'alterata connettività rilevata potrebbe quindi spiegare le difficoltà osservate nella memoria di lavoro nei pazienti con ADHD.

1.2 PRINCIPI NEUROFISIOLOGICI E FUNZIONAMENTO DEL NEURO FEEDBACK

Quando i neuroni sono attivati, producono impulsi elettrici, che possono essere registrati posizionando degli elettrodi sullo scalpo (EEG). Durante la registrazione possono essere riconosciuti diversi *pattern* di attività elettrica sulla base dell'ampiezza e della frequenza. Questi *pattern* vengono denominati onde cerebrali. Con frequenza indichiamo la velocità di oscillazione delle onde cerebrali, misurata sulla base della quantità di onde per secondo espressa in hertz (Hz); con ampiezza invece intendiamo la potenza delle onde cerebrali, misurata in microvolt (μV) (Marzbani et al., 2016)

Sulla base della frequenza le onde cerebrali possono essere classificate in diverse categorie:

- Delta: meno di 4 Hz
- Theta: tra 4 e 8 Hz
- Alpha: tra 8 e 13 Hz
- Beta: tra 13 e 30 Hz
- Gamma: tra 30 e 100 Hz

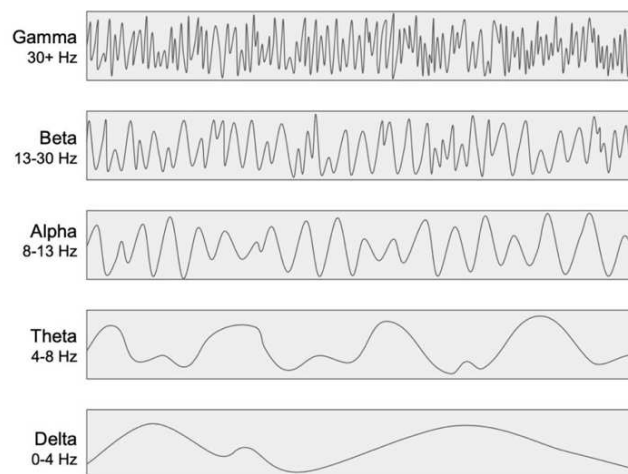


Figura 1. Rappresentazione grafica delle bande di frequenza nell'EEG (Treves et al., 2024).

Ogni tipologia di onda cerebrale rappresenta un diverso stato di attivazione: le onde delta sono predominanti durante il sonno, le theta negli stati di sonnolenza; le onde alfa lo sono quando si è svegli ma in uno stato di rilassamento, le onde beta predominano quando siamo in uno stato di allerta e infine, le onde gamma durante attività come la risoluzione di problemi (Marzbani et al., 2016).

Il neurofeedback (NF) è una tipologia di biofeedback che si basa sull'insegnamento dell'auto-regolazione dell'attività cerebrale attraverso un monitoraggio in tempo reale del tracciato EEG e delle onde cerebrali con la restituzione di feedback audio o visivi per promuovere le attività cerebrali desiderabili e ridurre quelle non adatte. Grazie ai feedback in tempo reale, il paziente diventa consapevole dei cambiamenti che avvengono nel corso del trattamento e può usarli come riferimento per ottenere performance sempre migliori (Marzbani et al., 2016). Il riferimento teorico per tale intervento è da ricondurre ai principi del condizionamento operante (Kee et al. 2025).

La registrazione dell'attività cerebrale avviene attraverso il piazzamento di elettrodi sullo scalpo. Il metodo standard utilizzato è denominato “Sistema 10-20” e consiste nella suddivisione del cranio in aree standardizzate.

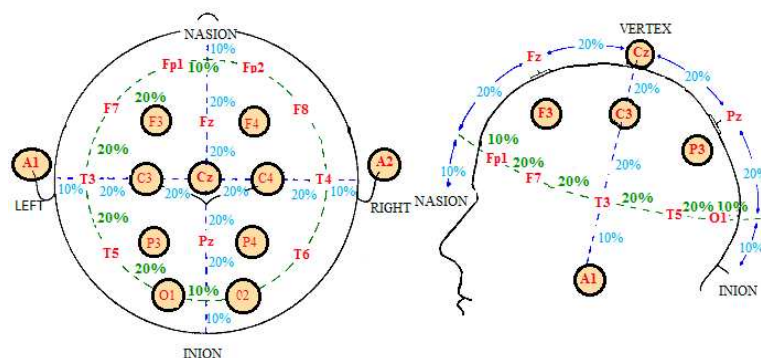


Figura 2. Il posizionamento degli elettrodi secondo il sistema 10-20. (Marzbani et al. 2016)

Questo metodo individua 19 elettrodi che vengono utilizzati per registrare le frequenze delle aree corticali e 2 elettrodi che vengono denominati referenza e sono posizionati in altri luoghi (es. lobi auricolari) (Marzbani et al. 2016). Le regioni cerebrali individuate da questo metodo sono identificate utilizzando lettere e numeri: le lettere corrispondono alla regione, i numeri invece all'emisfero del cervello (Marzbani et al. 2016).

Nel trattamento con il neurofeedback vengono solitamente impiegate due tipologie principali di montaggio degli elettrodi: montaggio unipolare e montaggio bipolare.

Nel montaggio unipolare un elettrodo chiamato “attivo” viene posizionato sullo scalpo e registra il segnale, che viene poi confrontato con la registrazione di un secondo elettrodo chiamato referenza. Il risultato della sottrazione tra i due segnali rappresenta l'attività elettrica effettiva registrata nel punto in cui è stato posizionato l'elettrodo attivo (Marzbani et al 2016).

Nel montaggio bipolare invece, vengono posizionati due elettrodi attivi sullo scalpo e viene rilevata la differenza di attività tra i due (Marzbani et al 2016).

Esistono diverse tipologie di neurofeedback; nello specifico possiamo individuarne sette principali:

1) Neurofeedback di frequenza/potere: chiamato anche neurofeedback di superficie; è utilizzato per modificare la velocità o l'ampiezza di determinate onde cerebrali in specifiche aree del cervello. Viene utilizzato per il trattamento dell'ADHD, dell'ansia e dell'insonnia (Marzbani et al. 2016).

2) Neurofeedback dei lenti potenziali corticali (SCP-NF): utilizzato nel trattamento dell'ADHD, dell'epilessia e delle emicranie; ha come obiettivo il miglioramento della direzione dei potenziali corticali lenti (Marzbani et al. 2016).

- 3) Neurofeedback a bassa energia (LENS): consiste nell'emissione di un debole segnale elettromagnetico mentre il paziente è immobile e con gli occhi chiusi. È utilizzato per il trattamento di insonnia, fibromialgia, sindrome delle gambe senza riposo, ansia, depressione, rabbia, lesioni cerebrali traumatiche e ADHD (Marzbani et al. 2016).
- 4) Neurofeedback con ematoencefalografia (HEG): utilizzato nel trattamento delle emicranie, fornisce informazioni sul flusso cerebrale di sangue (Marzbani et al. 2016).
- 5) *Live Z-score* Neurofeedback: è utilizzato per il trattamento dell'insonnia. Consiste nel confronto dell'attività cerebrale registrata con dei database normativi per fornire dei feedback in tempo reale (Marzbani et al. 2016).
- 6) Tomografia elettromagnetica a bassa risoluzione (LORE-TA): vengono utilizzati 19 elettrodi per monitorare fase, coerenza e potere. È una tecnica utilizzata per il trattamento di dipendenze, disturbi ossessivo compulsivi e depressione (Marzbani et al. 2016).
- 7) Risonanza magnetica funzionale (fMRI): è la tipologia di neurofeedback più recente; si basa sulla rilevazione di feedback provenienti da aree sottocorticali profonde del cervello al fine di promuovere la regolazione dell'attività cerebrale (Marzbani et al. 2016).

Oltre alle diverse tipologie di neurofeedback possiamo individuare anche diversi protocolli che sono stati utilizzati nel corso del tempo. Nell'ADHD il neurofeedback si concentra sul rapporto theta/beta (TBR), che risulta collegato ai sintomi del disturbo (Kee et al., 2025). Il rapporto theta/beta è supportato da diversi meccanismi neurofisiologici: durante lo stato fisiologico del riposo le onde theta e alpha sono dominanti, le onde beta invece aumentano quando si iniziano a svolgere dei compiti che richiedono uno sforzo mentale (Wang et al., 2024). Gli individui con ADHD mostrano un'attività cerebrale più lenta, con maggiore presenza di onde theta e meno onde beta quando confrontati con

l'attività cerebrale di individui a sviluppo tipico; presentano quindi un rapporto theta/beta maggiore (Marzbani et al. 2016). Nell'ADHD ciò si tradurrebbe nella difficoltà a concentrarsi su compiti mentali e sembrerebbe riflettere l'attività cerebrale associata al funzionamento inibitorio, evidenziando un coinvolgimento di processi volontari top-down durante il controllo attentivo (Wang et al., 2024). La rilevazione di un maggiore TBR nei pazienti con ADHD sembrerebbe quindi indicare una risposta corticale deficitaria causata da un controllo top-down compromesso. L'area cerebrale maggiormente interessata è la corteccia prefrontale dorsolaterale, responsabile di tali processi (Wang et al. 2024).

L'obiettivo del protocollo TBR consiste nel cercare di diminuire l'attività theta aumentando contemporaneamente l'attività beta; andando quindi a ridurre il rapporto theta/beta (Marzbani et al., 2016). Questo protocollo risulta efficace nel migliorare l'attenzione sostenuta, le capacità di concentrazione, il rendimento scolastico e le valutazioni positive dei genitori rispetto al comportamento dei bambini; riduce inoltre l'iperattività (Marzbani et al., 2016).

Lo studio di Bluschke e colleghi (2022) ha confrontato gli effetti di diversi protocolli theta/beta sul controllo cognitivo attraverso l'utilizzo di due compiti sperimentali: il *Go/Nogo* e il *flanker task*. Il protocollo di neurofeedback che prevedeva la riduzione delle onde theta e l'aumento concomitante delle beta ha migliorato esclusivamente l'inibizione della risposta, portando ad un miglioramento nel compito *Go/Nogo*. Questo risultato ha evidenziato come il protocollo più frequentemente utilizzato nel trattamento dell'ADHD moduli solo alcuni aspetti del controllo cognitivo (impulsività/inibizione della risposta). Il controllo delle interferenze è migliorato solo quando si è utilizzato un protocollo consistente nell'aumento dell'attività theta e beta oppure quando si è potenziata

esclusivamente l'attività beta (Bluschke et al., 2022). Questi risultati evidenziano come l'attività beta risulti essere importante per potenziare sia l'inibizione della risposta che il controllo delle interferenze, entrambi processi fondamentali nel controllo cognitivo; mentre l'intervento sull'attività theta risulti efficace esclusivamente rispetto all'inibizione della risposta (Bluschke et al., 2022). La banda di frequenza theta risulterebbe correlata ai processi di confronto continuo tra il risultato atteso e quello effettivo: ogni volta in cui le aspettative relative al proprio comportamento vengono violate (ad esempio dopo la risposta messa in atto in un compito), si genererebbe un segnale osservabile nelle oscillazioni theta fronto-mediali (Bluschke et al., 2022). Al contrario delle onde theta, che risultano essere maggiori quando si verifica una violazione delle aspettative, le onde beta risultano presenti in misura maggiore quando ci si aspetta che il proprio stato attuale rimanga invariato nel corso del tempo (Bluschke et al., 2022). Lo studio dimostrerebbe quindi che quando l'attività theta viene modulata in direzione opposta rispetto all'attività beta non si verificano miglioramenti nel controllo dell'interferenza (miglioramenti nel *flanker task*). Gli autori suggeriscono quindi che, per migliorare il controllo cognitivo, l'attività theta e beta debba essere modulata nella stessa direzione (Bluschke et al., 2022).

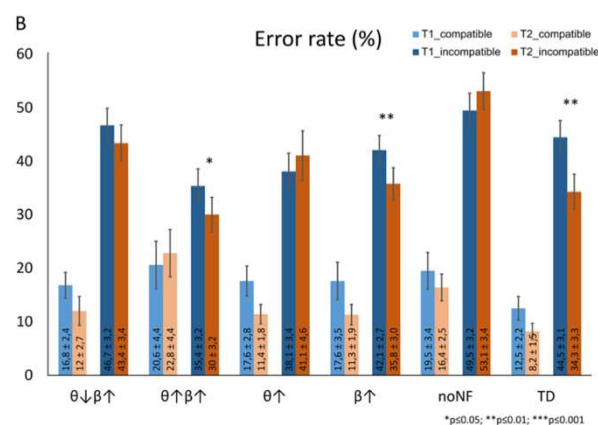


Figura 3. percentuale di errori nel Flanker per le prove compatibili e incompatibili rilevata in diversi protocolli di neurofeedback e in due gruppi di controllo pre (T1) e post (T2) intervento. (Bluschke et al., 2022). $\theta \downarrow \beta \uparrow$ = riduzione theta, incremento beta; $\theta \uparrow \beta \uparrow$ = incremento theta e beta; $\theta \uparrow$ = incremento theta; $\beta \uparrow$ = incremento beta; noNF = pazienti con ADHD che non hanno ricevuto un training di neurofeedback; TD = gruppo di controllo senza alcuna diagnosi e non sottoposto a trattamento.

1.3 STORIA DEL NEUROFEEDBACK: ORIGINI TEORICHE E APPLICAZIONE CLINICA IN ETÀ EVOLUTIVA

Il neurofeedback fa la sua prima comparsa negli anni 60 del 1900. Inizialmente era conosciuto con il nome di *electroencephalographic biofeedback*, termine che ad oggi comprende tutti i metodi che consentono di allenare la propria attività fisiologica allo scopo di migliorare le performance e la salute individuali (Omejc et al., 2019). *L'electroencephalographic biofeedback* non si riferiva infatti esclusivamente alla registrazione e allenamento delle onde cerebrali, bensì ad un insieme di tecniche che ad oggi rientrano nel biofeedback. Tra le funzioni fisiologiche che potevano essere allenate rientravano, ad esempio, la frequenza cardiaca, il tono muscolare, la conduttanza cutanea e la percezione del dolore. Tali tecniche hanno da subito ricevuto molte attenzioni grazie alle potenziali capacità terapeutiche (Omejc et al., 2019).

Le prime evidenze sperimentali relative all'allenamento dell'attività cerebrale risalgono agli studi di Joe Kamiya, che dimostrò come gli individui fossero in grado di modulare volontariamente l'attività delle onde alpha attraverso un sistema di feedback (Ossadtchi et al., 2017). Nella prima fase del suo esperimento i partecipanti venivano informati in merito alla quantità di onde alpha presenti nella loro attività cerebrale; nella seconda fase veniva invece eseguito il vero e proprio training: dovevano cercare di raggiungere il livello di onde alpha desiderato (*high alpha*). Il raggiungimento del target veniva segnalato tramite un segnale acustico. Kamiya osservò che, dopo la sessione di training, gli individui riuscivano a classificare correttamente il proprio stato mentale e ad entrare nel livello *high alpha* sentendo il segnale acustico. Al termine dell'esperimento i partecipanti riferivano una sensazione di rilassamento e sensazioni piacevoli associate all'incremento dell'attività alpha (Ossadtchi et al., 2017).

Alcuni anni dopo, Barry Sterman studiò il ritmo sensomotorio (SMR) nei gatti. L'SMR è un ritmo che si verifica nella corteccia motoria quando un'animale è immobile ma in uno stato di allerta (spesso prima di attaccare una preda). Osservò che i gatti erano in grado di entrare nel ritmo SMR in seguito ad uno stimolo condizionante; inoltre, imparavano a produrre l'SMR senza nessuno stimolo se nel corso dell'esperimento veniva fornito loro un rinforzo alimentare quando entravano spontaneamente in tale stato (Ossadtchi et al., 2017). Gli stessi gatti, in seguito, furono usati in uno studio sull'epilessia e fu osservato che erano meno inclini alle crisi epilettiche indotte dai ricercatori rispetto a gatti che non avevano seguito lo stesso intervento (Ossadtchi et al., 2017). Queste evidenze rivelarono quindi il potenziale del neurofeedback nel trattamento dell'epilessia.

Le scoperte nell'ambito dell'epilessia aprirono la strada ad altri studi e applicazioni di questa tecnica. Lubar e Shouse nel 1976 descrissero la prima applicazione in età evolutiva: utilizzarono con successo il neurofeedback nel trattamento di un bambino con sindrome ipercinetica (oggi denominata ADHD) (Arns et al., 2020). Alcuni anni dopo replicarono i risultati ottenuti in uno studio con più partecipanti, allenando non solo il ritmo SMR ma anche le onde theta. Questo nuovo protocollo prese il nome di neurofeedback theta/beta (Arns et al., 2020).

Nonostante l'elevato interesse iniziale e le importanti scoperte nell'ambito dell'epilessia, il neurofeedback ha attraversato un periodo di declino negli anni 80. Grazie al minore costo e alla maggiore efficienza degli strumenti utilizzati si è assistito ad un ritorno dell'interesse verso questa tecnica alla fine degli anni 90/inizio anni 2000 (Ossadtchi et al., 2017; Omejc et al., 2019). Ad oggi il neurofeedback si è diffuso in tutto il mondo ed è stato implementato nelle cliniche private (Omejc et al., 2019). Nonostante la sua grande diffusione rimangono tutt'ora irrisolti molti quesiti rispetto alla validità e all'efficacia.

Nel paragrafo successivo verranno prese in analisi le principali metanalisi riguardanti questa tecnica, evidenziando le controversie e dubbi rispetto all'efficacia clinica.

1.4 EVIDENZE DI EFFICACIA

Nonostante il neurofeedback sia una procedura non invasiva, la sua validità è stata messa in discussione a causa dei costi, della grande quantità di tempo richiesta e della scarsa conservazione dei benefici a lungo termine (Marzbani et al., 2016). La metanalisi di Westwood e colleghi (2025) ha preso in considerazione 38 *trial* clinici randomizzati effettuati su un totale di 2472 partecipanti di età compresa tra i 5 e i 40 anni. Gli autori hanno preso in analisi gli effetti del neurofeedback sui sintomi dell'ADHD. Non è stata trovata alcuna evidenza che potesse supportare l'utilizzo del neurofeedback come trattamento a sé stante: considerando gli studi in cieco non si è rilevato un miglioramento nella gravità dei sintomi. Analizzando invece i *trial* che hanno utilizzato protocolli standard e ben definiti si è osservato un miglioramento nell'efficacia; tuttavia, la rilevanza clinica è risultata incerta e quindi di difficile generalizzabilità per quattro principali ragioni:

- Il miglioramento osservato potrebbe essere stato causato dalla combinazione di diversi approcci di neurofeedback.
- Il lieve miglioramento non raggiunge il valore necessario per essere considerato significativo a livello clinico ed è minore di quello che gli autori hanno rilevato nel 2016 a fronte dell'analisi di soli tre studi
- Il miglioramento non si è osservato negli studi in cieco
- La persistenza dei benefici a lungo termine non è chiara a causa dell'insufficiente numero di studi.

Un'eccezione all'ultimo punto è rappresentata dal miglioramento nella velocità di elaborazione che è risultato persistere anche nei *follow-up* a lungo termine. Nonostante sia un miglioramento persistente, la rilevanza clinica anche in questo caso è incerta a causa della grande eterogeneità riscontrata nelle analisi, facendo risultare questo valore a malapena significativo (Westwood et al., 2025).

Ulteriori studi riportano evidenze a favore dell'efficacia del neurofeedback: la metanalisi di Wu et al. (2024) ha riscontrato che la maggior parte degli interventi di neurofeedback analizzati (13 studi) aveva effetti superiori al placebo nella riduzione dei sintomi del disturbo. Gli studi presi in considerazione sono stati effettuati su un totale di 1370 bambini di età compresa tra i 5 e gli 11 anni. A differenza degli studi precedenti, la metanalisi di Wu e colleghi supporta l'efficacia del neurofeedback nel migliorare i sintomi dell'ADHD rispetto al placebo, allineandosi con la necessità di una strategia multimodale per la gestione dell'ADHD che non preveda esclusivamente il trattamento farmacologico ma che includa anche una gestione dei sintomi più sostenibile e che possa beneficiare di strategie complementari (Wu et al., 2024). La metanalisi pubblicata da Zhong e collaboratori (2025) Ha analizzato 17 studi effettuati su un totale di 939 bambini con ADHD con età compresa tra i 6 e i 18 anni, focalizzandosi sul potenziamento delle funzioni esecutive attraverso un trattamento di neurofeedback. Sono emersi miglioramenti nel controllo inibitorio, nella memoria di lavoro e nel funzionamento esecutivo globale, suggerendo quindi un effetto positivo del training su processi cognitivi rilevanti per l'ADHD. Inoltre, i miglioramenti osservati sono stati rilevati come duraturi (6-12 mesi *post training*) per la memoria di lavoro e per il controllo inibitorio ma presenti solamente negli individui sottoposti ad un *training* di neurofeedback dalla durata complessiva di almeno 1260 minuti. Tra i protocolli presi in considerazione, il TBR è

risultato quello maggiormente efficace. Gli autori sottolineano quindi come il neurofeedback sia da considerarsi come una valida terapia complementare rispetto ad un trattamento indipendente e che i benefici possano dipendere dalla durata del training (Zhong et al., 2025).

Come accennato nei precedenti paragrafi, uno dei protocolli più frequentemente utilizzato nell'ADHD è il rapporto theta/beta. La *food and drug administration* (FDA) ha approvato l'utilizzo del TBR come supporto al trattamento dell'ADHD per individui con età compresa tra i 6 e i 17 anni; tuttavia, la *review* di Clarke e colleghi (2020) ha messo in dubbio la validità del TBR come marcatore biologico dell'ADHD. Uno dei modelli storicamente più precoci dell'ADHD è il modello dell'ipoarousal, proposto da Satterfield e Dawson nel 1971. Gli autori hanno misurato l'arousal di bambini iperattivi attraverso la rilevazione della conduttanza cutanea riscontrando che, nella metà dei bambini testati la conduttanza cutanea e l'arousal risultavano essere minori rispetto a quanto atteso (Clarke et al., 2020). Nel 1991 Lubar ha proposto il rapporto theta/beta come indicatore del livello di arousal, nel dettaglio un elevato rapporto indicherebbe un'arousal diminuito (Ipoarousal) (Clarke et al., 2020). Nei 15 anni successivi il TBR è stato quindi utilizzato come indicatore dell'arousal negli studi EEG effettuati su persone con ADHD ma il collegamento tra questi due fattori è sempre rimasto puramente teorico (Clarke et al., 2020).

Nel 2009, Barry e collaboratori hanno registrato EEG e conduttanza cutanea in un gruppo di ragazzi con ADHD rilevando un livello di conduttanza cutanea ridotto e un rapporto theta/beta elevato. Tuttavia, non si è rilevata alcuna correlazione tra il TBR e la conduttanza cutanea; correlazione che al contrario è stata riscontrata tra l'attività alpha e la conduttanza cutanea (Clarke et al., 2020). Questo risultato ha portato alla luce molti

dubbi rispetto al modello di Lubar e diversi autori hanno proseguito nell'indagare l'esistenza o meno di un collegamento tra arousal e TBR ottenendo risultati eterogenei (Clarke et al., 2020). Nella pratica clinica, la diagnosi si basa solitamente su interviste cliniche o sulle valutazioni dei genitori; è quindi emerso il bisogno sempre più impellente di test diagnostici che non siano basati sulle valutazioni soggettive dei genitori. Le misurazioni EEG sono lo strumento più studiato per un possibile utilizzo diagnostico in quanto oggettivi (Clarke et al., 2020). Snyder e colleghi (2008) hanno indagato la sensibilità e la specificità del rapporto theta/beta nella diagnosi di ADHD riscontrando percentuali molto elevate: 87% per la sensibilità e 94% per la specificità; l'indice, tuttavia, non è risultato in grado di identificare le comorbidità (Snyder et al., 2008). Nel 2015, Snyder e collaboratori hanno concluso inoltre che la registrazione EEG incrementa l'accuratezza della diagnosi, passando da una sensibilità del 61% ad una sensibilità dell'88% (Snyder et al., 2015). Questi studi sono il fondamento teorico alla base dell'approvazione del TBR da parte dell'FDA (Clarke et al., 2020). A differenza dei primi studi, che registravano il TBR quasi esclusivamente con gli occhi chiusi, la letteratura recente lo ha registrato anche in condizioni con gli occhi aperti, o alternando le due condizioni. A seguito di questo cambiamento, sono stati riscontrati livelli di sensibilità e specificità più eterogenei (Clarke et al., 2020). Clarke e colleghi (2020) sottolineano però come, le differenze di età, l'inclusione di più sottotipi di ADHD e le differenze nel paradigma utilizzato non permettano di considerare i nuovi studi come conclusioni definitive rispetto all'efficacia del TBR. I dubbi rispetto all'utilità diagnostica dovranno quindi essere confermati attraverso ulteriori studi (Clarke et al., 2020).

In sintesi, alcune metanalisi ridimensionano l'efficacia del neurofeedback, altri studi invece evidenziano potenziali benefici, con miglioramenti nell'efficacia quando vengono

utilizzati protocolli standardizzati. Il neurofeedback sembra avere effetti promettenti sulle funzioni esecutive ma la ricerca dovrebbe focalizzarsi sulla validazione di tali risultati: i pochi studi presenti ad oggi e la mancanza di una metodologia di lavoro standardizzata e condivisa potrebbero infatti impedire di rilevare l'effettiva efficacia di questa tecnica. Le metanalisi disponibili inoltre non analizzano a fondo le nuove tecniche di neurofeedback a causa della mancanza di studi (fMRI neurofeedback); tecniche che potrebbero portare ulteriori benefici grazie alle innovazioni tecnologiche. Il neurofeedback risulta essere una promettente terapia complementare ma la ricerca futura dovrebbe approfondire le criticità e concentrarsi sulla ricerca di alternative per superare i limiti incontrati. Una possibile strada potrebbe consistere nell'individualizzazione del trattamento, che potrebbe essere studiato a misura di individuo e portare quindi maggiori benefici. Come vedremo nel capitolo successivo, infatti, la terapia farmacologica, pur essendo la terapia più efficace ed utilizzata al momento, ha degli importanti limiti e molti effetti collaterali che possono impattare la qualità di vita degli individui. Resta fondamentale quindi trovare delle alternative che possano impattare in maniera minore il benessere individuale pur offrendo una gestione adeguata dei sintomi, in un'ottica di intervento non più focalizzato sul disturbo, ma sull'individuo in considerazione della sua complessità e individualità.

CAPITOLO 2: NEURO FEEDBACK E TRATTAMENTO

FARMACOLOGICO

L'ADHD è un disturbo la cui manifestazione clinica è eterogenea. Per tale ragione ad oggi non è ancora stato possibile identificare un intervento completamente efficace e risolutivo per tutti gli individui che ne sono affetti. La strategia di intervento migliore rimane quindi un approccio multimodale che tenga in considerazione le caratteristiche e le esigenze individuali. Non tutti gli interventi però hanno lo stesso livello di efficacia e validità. A tal proposito, Gosling, Garcia-Argibay, Solmi, Delorme e Cortese, hanno esaminato tutte le tipologie di interventi ad oggi conosciuti per l'ADHD classificandoli sulla base di molti fattori, tra cui efficacia e tollerabilità. Sulla base delle evidenze raccolte dagli autori è possibile affermare che il trattamento farmacologico risulta essere il trattamento con la maggiore efficacia sui sintomi. Tuttavia rimangono rilevanti le preoccupazioni rispetto alla tolleranza e alla sicurezza.

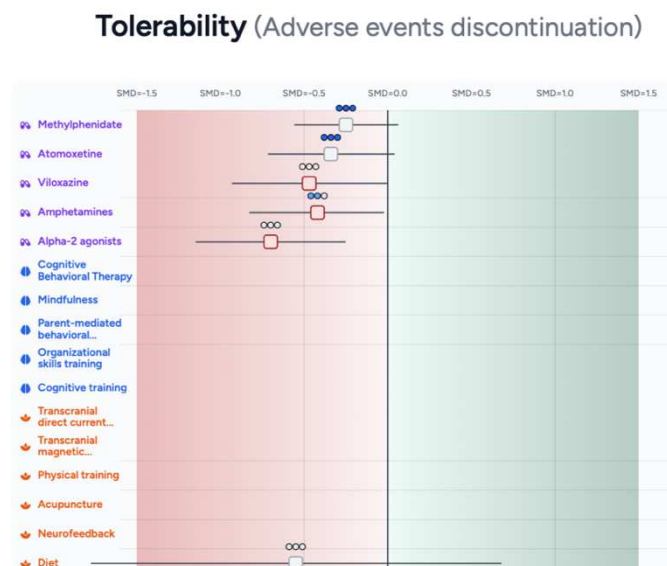


Figura 4. Tollerabilità dei trattamenti a 12 settimane dall'inizio del trattamento, età 6-17 anni (Gosling, Garcia-Argibay, Solmi, Delorme, Cortese, 2025). SMD = Standardized Mean Difference; misura dell'effetto di un trattamento: valori tra (+/-) 0.2 e 0.5 indicano effetti di piccola entità, valori tra (+/-) 0.5 e 0.8 di media entità e valori superiori a (+/-) 0.8 di grande entità.

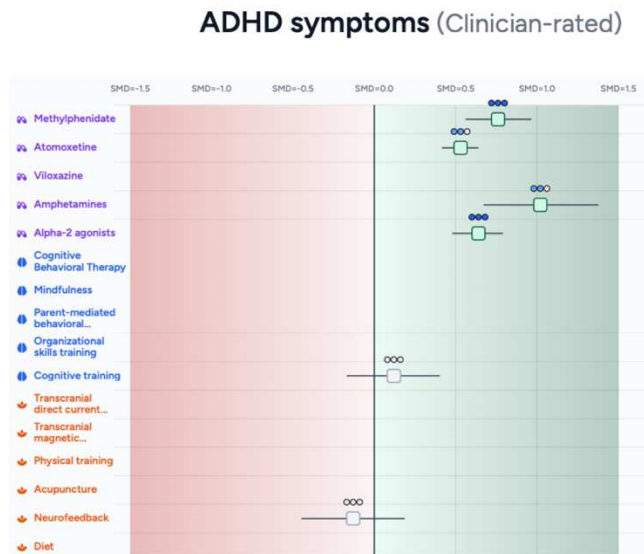


Figura 5. Effetto dei trattamenti sui sintomi valutato dai clinici a 12 settimane dall'inizio del trattamento, età 6-17 anni (Gosling, Garcia-Argibay, Solmi, Delorme, Cortese, 2025). SMD = Standardized Mean Difference; misura dell'effetto di un trattamento: valori tra (+/-) 0.2 e 0.5 indicano effetti di piccola entità, valori tra (+/-) 0.5 e 0.8 di media entità e valori superiori a (+/-) 0.8 di grande entità.

I farmaci utilizzati nel trattamento dell'ADHD sono classificati in due categorie principali: stimolanti e non stimolanti. In Italia, per il trattamento dell'ADHD, è autorizzato l'uso di atomoxetina e metilfenidato; approvati per la somministrazione in età evolutiva nel 2007, anno in cui è stato attivato in contemporanea il registro italiano dell'ADHD (Panei, Arcieri; 2013). Il registro è nato con tre obiettivi principali: valutare la sicurezza dei farmaci, garantire una diagnosi accurata e una terapia adeguata al quadro clinico. Sebbene tali trattamenti rappresentino lo standard di riferimento, l'efficacia clinica e la tollerabilità del trattamento farmacologico risultano eterogenee. Alla luce di questo inquadramento generale è necessario analizzare più nel dettaglio le principali opzioni farmacologiche attualmente autorizzate ed utilizzate in Italia e i farmaci utilizzati all'estero ma non ancora approvati nel nostro paese.

2.1 METILFENIDATO E AMFETAMINA

Tra i farmaci disponibili, il metilfenidato rappresenta il farmaco maggiormente utilizzato nel trattamento dell'ADHD in età evolutiva. In Italia il suo utilizzo è stato regolamentato a seguito della riclassificazione effettuata dalla commissione unica del farmaco (CUF) nel 2003, passando dalla definizione di “Sostanze stupefacenti e psicotrope” alla definizione di “Sostanze suscettibili di impegno per la produzione di sostanze stupefacenti o psicotrope” (Panei & Arcieri; 2013).

Dal punto di vista farmacologico, il metilfenidato e l'amfetamina rientrano nella classe degli psicostimolanti. Il meccanismo d'azione del metilfenidato consiste nel blocco dell'assorbimento di noradrenalina e dopamina nei neuroni presinaptici e nell'inibizione del loro trasporto. Ciò provoca un aumento della loro concentrazione, creando l'effetto stimolante che si verifica principalmente nella corteccia prefrontale e nelle regioni sottocorticali coinvolte nei meccanismi di ricompensa (Bymaster et al., 2002; Verghese et al., 2024). Il meccanismo d'azione dell'anfetamina consiste nell'incremento dei livelli extracellulari di dopamina e norepinefrina. L'effetto è dovuto all'inibizione del trasportatore di questi due neurotrasmettitori e alla conseguente diminuzione della loro ricaptazione. L'aumento di dopamina si verifica in diverse regioni cerebrali: striato ventrale e dorsale, substantia nigra e alcune regioni della corteccia. Inoltre, altera il flusso sanguigno cerebrale in aree innervate dalla dopamina come lo striato, la corteccia prefrontale, parietale, orbitofrontale inferiore, cingolata anteriore, e nel talamo, cervelletto e amigdala (Faraone, 2018). L'effetto sul flusso sanguigno sembrerebbe dipende dalla dose: dosi inferiori diminuiscono l'afflusso di sangue allo striato e alla corteccia temporale e frontale; dosi maggiori diminuiscono l'afflusso nella corteccia cingolata anteriore, nel putamen, nel nucleo caudato e nel talamo (Faraone, 2018).

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia di queste sostanze nella diminuzione del numero e della gravità dei sintomi dell'ADHD. La metanalisi di Cortese et al. (2018) ha preso in analisi studi effettuati su un totale di oltre 10000 adolescenti e bambini con ADHD, rilevando l'efficacia del metilfenidato sulla riduzione della severità dei sintomi, che risulta infatti avere effetti da moderati a grandi valutati da medici e insegnanti. Tali risultati erano stati precedentemente rilevati anche nella metanalisi di Faraone e Buitelaar (2010), mettendo a confronto 22 studi effettuati su bambini e 9 studi effettuati su adolescenti con diagnosi di ADHD trattati con metilfenidato o anfetamina. Entrambe le sostanze si erano infatti dimostrate efficaci ma l'anfetamina ha avuto un effetto leggermente maggiore del metilfenidato.

2.2 ATOMOXETINA

Accanto ai farmaci stimolanti, un ruolo rilevante nel trattamento dell'ADHD è ricoperto dall'atomoxetina. Dal punto di vista farmacologico rientra nella classe dei farmaci non stimolanti, presentando quindi un profilo di funzionamento distinto: il suo meccanismo d'azione consiste nell'inibizione del trasportatore della noradrenalina, causando quindi un aumento della sua disponibilità nelle regioni prefrontali coinvolte nei processi di attenzione, controllo esecutivo e regolazione comportamentale. A differenza del metilfenidato, l'atomoxetina non aumenta la dopamina nelle regioni sottocorticali coinvolte nei meccanismi di ricompensa (striato dorsale, nucleo accumbens); l'aumento dopaminergico è infatti limitato alla corteccia prefrontale. Questa specificità rende meno probabile l'abuso farmacologico (Bymaster et al., 2002).

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'atomoxetina nel trattamento dei sintomi dell'ADHD in età evolutiva e in età adulta; in particolare lo studio di Michelson e colleghi

(2001) ha osservato l'effetto dell'atomoxetina in un campione composto da 297 bambini e adolescenti. È stata rilevata una riduzione significativa dei sintomi nel gruppo con somministrazione del farmaco rispetto al gruppo trattato con placebo, dimostrando l'efficacia di questa sostanza per il trattamento dell'ADHD; la risposta al farmaco dipendeva inoltre dalla quantità di principio attivo somministrato, suggerendo quindi un effetto *dose-dependent*. Nello stesso studio si è riscontrato inoltre un miglioramento del funzionamento sociale e familiare. La metanalisi di Cortese et al. (2018) evidenzia tuttavia che l'efficacia dell'atomoxetina risulta inferiore a quella degli psicostimolanti: viene riportata una dimensione dell'effetto da piccola a moderata, rispetto agli effetti che vanno da moderati a grandi per metilfenidato e anfetamine.

Dal punto di vista clinico, l'atomoxetina risulta correlata ad un tempo di risposta più graduale rispetto a quello degli psicostimolanti; il tempo medio necessario per un miglioramento dei sintomi del 25% è di 3.7 settimane. Nel corso del trattamento, la probabilità di miglioramento continua ad aumentare fino a raggiungere il massimo a 52 settimane dall'inizio della somministrazione (Childress, 2015). Il lungo tempo di risposta richiesto dall'atomoxetina la rende quindi meno adatta per la gestione dei sintomi che richiedono un controllo veloce.

2.3. VILOXAZINA

La viloxazina rientra nella classe farmacologica dei farmaci non stimolanti. È stata originariamente creata ed utilizzata come antidepressivo ma recentemente negli Stati Uniti è stata proposta una riformulazione per l'utilizzo nel trattamento dell'ADHD. La versione a rilascio prolungato è stata approvata dalla FDA nel 2021 per il trattamento di bambini e adolescenti. Gli effetti della viloxazina consistono nel blocco della ricaptazione

della norepinefrina; gli studi in vitro suggeriscono però che possa avere un effetto anche sul sistema serotoninergico (Findling et al., 2021). La decisione di utilizzare questo farmaco nel trattamento dell'ADHD deriva dai potenziali effetti sui neurotrasmettitori coinvolti nella regolazione dell'attenzione e del controllo comportamentale: norepinefrina, adrenalina e serotonina (Findling et al., 2021). Attraverso studi clinici di fase III, è stato rilevato che la viloxazina a rilascio prolungato è efficace nel ridurre la sintomatologia del disturbo in bambini e adolescenti (Findling et al., 2021). Ulteriori ricerche sono però necessarie per confermare l'efficacia di questo farmaco, che potrebbe rappresentare una valida alternativa farmacologica agli stimolanti (Findling et al., 2021).

2.4 CONSEGUENZE E RISCHI DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Il trattamento farmacologico dell'ADHD presenta implicazioni cliniche legate alle possibili conseguenze e rischi associati all'assunzione dei farmaci. Molti dei dubbi tuttora presenti rispetto alla terapia farmacologica riguardano la sicurezza, soprattutto per gli effetti cardiovascolari dei farmaci stimolanti. Nello specifico, il metilfenidato è stato frequentemente attenzionato dalla letteratura perché risulta essere associato ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Le evidenze disponibili suggeriscono che, nonostante il rischio debba essere sempre attentamente considerato, risulta complessivamente basso, soprattutto in pazienti che non presentano preesistenti condizioni cardiache (Garcia et al., 2024; Shin et al, 2016).

Sulla base dei dati raccolti dal registro italiano dell'ADHD è possibile affermare che il rapporto beneficio/rischio è favorevole: il rischio cardiovascolare è infatti risultato minore di quanto atteso e ha beneficiato di un attento monitoraggio ECG, effettuato prima

dell'inizio del trattamento e con cadenza semestrale nel periodo di somministrazione dei farmaci (Panei & Arcieri, 2013).

La valutazione condotta da Panei e Arcieri (2013) ha inoltre mostrato che gli effetti collaterali più comuni riscontrati durante la somministrazione di metilfenidato e atomoxetina sono: inappetenza, cefalea ed irritabilità. Per quanto riguarda l'atomoxetina è stata riscontrata anche la comparsa di ideazione suicidaria nel corso del trattamento, rischio che era stato in precedenza segnalato anche dalla *Food and Drug Administration* (FDA) (Panei & Arcieri, 2013; Garnock-Jones & Keating, 2009). Ulteriori effetti collaterali dell'atomoxetina sono: dolore addominale, sonnolenza, emesi e nausea (Garnock-Jones & Keating, 2009). Per quanto riguarda l'amfetamina, le variazioni che si verificano nello striato ventrale sono associate a cambiamenti nei livelli di euforia e con l'aumento della ricerca di novità e del desiderio di droga (Faraone, 2018). Rispetto agli antidepressivi di prima generazione, la viloxazina risulta avere un rischio minore di cardiotoxicità; tuttavia, gli effetti collaterali più comuni riguardano sintomi gastrointestinali (Findling et al., 2021).

2.5 LIMITI NELLA RISPOSTA

Le linee guida internazionali considerano il trattamento farmacologico come intervento di prima linea; gli psicostimolanti (come il metilfenidato e le anfetamine) risultano infatti efficaci nel ridurre i sintomi nucleari dell'ADHD (Panei & Arcieri, 2013).

Nonostante ciò, la risposta ai farmaci non risulta universalmente valida e attendibile: una percentuale significativa di pazienti non ottiene una risposta clinicamente soddisfacente, evidenziando quindi importanti limiti nella risposta al trattamento farmacologico (Wilens et al., 2011); nel dettaglio tra il 20% e il 40% dei bambini con ADHD non risponde o ha

difficoltà nel tollerare il trattamento con il metilfenidato (Lee et al., 2009; Chen et al., 2019). Anche la risposta al trattamento con atomoxetina risulta variabile: l'analisi effettuata da Newcorn e colleghi (2009) evidenzia che il 40% dei bambini e adolescenti considerati non ha mostrato nessuna risposta clinicamente significativa al trattamento. Ciò si accompagna ad una frequente interruzione della terapia a causa di una risposta insufficiente/non ottimale o degli effetti collaterali dei farmaci. Questi dati emergono sia negli studi condotti su popolazioni pediatriche, sia negli studi condotti su campioni composti da adulti (Gajria et al., 2014).

Recentemente la letteratura si è concentrata sul tentativo di classificare le mancate o insufficienti risposte al trattamento farmacologico attraverso la definizione del costrutto di ADHD farmacoresistente (*treatment-resistant ADHD*).

2.5.1 ADHD FARMACORESISTENTE

Chen e colleghi (2019) sottolineano che il concetto di farmacoresistenza nell'ADHD si riferisce alla persistenza dei sintomi del disturbo nonostante il trattamento farmacologico. Questo costrutto, tuttavia, non è ancora definito in modo univoco; gli autori propongono quindi una definizione allineata al concetto di depressione farmaco-resistente. L'ADHD farmaco-resistente viene definita come la mancata risposta ad almeno due trattamenti farmacologici (stimolanti e non stimolanti) somministrati con un dosaggio appropriato e per un periodo di tempo considerato sufficiente (12 settimane). Nella definizione non viene considerata la remissione funzionale ma esclusivamente la remissione sindromica e sintomatologica per evitare di ottenere una prevalenza di ADHD farmaco-resistente esageratamente alta.

La farmacoresistenza è un fenomeno estremamente complesso; non è possibile, infatti, distinguerne una causa univoca, ma è possibile considerarla come il prodotto di una complessa interazione di fattori clinici, psicosociali e neurobiologici. Tra i fattori clinici coinvolti possiamo evidenziare il ruolo della severità del quadro clinico, dell'età e delle comorbidità. La severità del quadro clinico presenta una correlazione negativa con la risposta ai farmaci; la giovane età nei maschi e età più avanzate nelle femmine sono associate ad una maggiore risposta ai medicinali. Il funzionamento esecutivo, le performance accademiche e la memoria di lavoro risultano direttamente correlate al tasso di risposta. La presenza di comorbidità psichiatriche è inversamente correlata alla risposta ai farmaci; nel dettaglio maggiori sono le comorbidità presenti, minore sarà la probabilità di risposta ai trattamenti (Chen et al., 2019).

Lo studio effettuato da Lee e colleghi (2009) ha evidenziato che i bambini *non-responders* mostravano una maggiore variabilità nei tempi di risposta alla *baseline* del compito, permettendo quindi di ipotizzare una relazione predittiva tra i tempi di risposta e l'*outcome* del trattamento con metilfenidato. La variabilità di risposta risulta negativamente correlata al successo inibitorio e quindi evidenzia un aspetto importante del controllo esecutivo: maggiore variabilità è associata a peggiori performance nei compiti di inibizione. Ciò riflette un controllo top-down dell'attenzione meno efficiente (Bellgrove et al., 2004).

Per quanto riguarda i fattori psicosociali, la presenza di un genitore con psicopatologia (ADHD, sintomi antisociali o depressione) è associata ad una peggiore risposta; nello specifico la psicopatologia o la conflittualità sono associate ad un funzionamento familiare peggiore, che può avere un effetto sull'aderenza al trattamento e quindi provocare esiti peggiori (Chen et al., 2019).

Anche i fattori neurobiologici risultano avere un ruolo nella risposta ai farmaci. La connettività funzionale a riposo (*resting-state*) nel network cingolo-opercolare risulta associata alla risposta al trattamento con psicostimolanti. Nel dettaglio, un aumento atipico della connettività a riposo nel network cingolo-opercolare, verificatosi con l'aumentare dell'età dall'infanzia all'adolescenza, risulta associato a peggiori risposte al trattamento farmacologico (Norman et al., 2021). Lo studio di Moreno e collaboratori (2014) ha rilevato una differenza nel volume di materia grigia in alcune aree cerebrali, associato alla risposta al trattamento con metilfenidato. In particolare, i *good-responders* risultavano avere una maggiore concentrazione di materia grigia nella porzione anteriore di entrambi i nuclei caudati e del nucleo accumbens destro. Inoltre, è stata riscontrata una correlazione diretta tra il volume di questi nuclei della base e miglioramenti nel *Continuous Performance Test* e nella *Conners's Parent Rating Scale*. Lo studio di Parlatini e colleghi (2023) ha riscontrato che, una scarsa risposta al metilfenidato negli adulti con ADHD risulta associata ad alterazioni strutturali nei network attentivi dorsali. L'area cerebrale alterata risulterebbe essere il fascicolo longitudinale superiore dorsale sinistro (SLF I): un tratto responsabile del controllo volontario dell'attenzione, che risulterebbe correlato ad una minore probabilità di risposta al trattamento quando di volume minore rispetto a quanto atteso. Il collegamento tra SLF I e la risposta al trattamento sembrerebbe dipendere dal suo ruolo nel supportare alcuni processi mentali coinvolti nell'ADHD come il controllo motorio e attentivo e la memoria di lavoro. Questi risultati sosterrrebbero quindi che la non risposta al trattamento rappresenterebbe l'espressione di un'eterogeneità neuro funzionale intrinseca al disturbo.

I limiti nella risposta al trattamento farmacologico rappresentano una problematica clinicamente e teoricamente complessa; non dovrebbero quindi essere interpretati come

una riduzione del valore del trattamento farmacologico ma come punto di partenza, per considerare l'importanza di un approccio multimodale e individualizzato. L'assenza di una risposta adeguata in una percentuale significativa di individui solleva infatti inevitabilmente quesiti sull'appropriatezza di approcci terapeutici standardizzati ed evidenzia la necessità di modelli di intervento più flessibili e individualizzati.

2.6 COMBINAZIONE DI NEURO FEEDBACK E TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Recentemente, la clinica e le neuroscienze si sono orientate verso approcci terapeutici integrati per il trattamento dell'ADHD per superare i limiti associati ai singoli interventi. Nel dettaglio, la combinazione di neurofeedback e trattamento farmacologico risulta oggetto di crescente attenzione, perché potenzialmente capace di unire i benefici a breve termine del trattamento farmacologico con gli effetti a lungo termine degli interventi neurofisiologici.

Meisel e colleghi (2013) hanno condotto uno studio volto a confrontare l'efficacia di un protocollo di neurofeedback con quella del trattamento farmacologico (metilfenidato) in un campione di bambini con ADHD. I risultati hanno evidenziato una riduzione significativa dei sintomi e della compromissione funzionale in entrambi i gruppi; tuttavia, esclusivamente il gruppo che ha seguito il protocollo di neurofeedback ha mostrato miglioramenti specifici nel rendimento scolastico. Inoltre, i partecipanti assegnati al gruppo di neurofeedback hanno mantenuto miglioramenti anche nei follow-up effettuati a 2 e 6 mesi dal termine del trattamento. Tali risultati devono essere interpretati con cautela in quanto alcuni partecipanti hanno proseguito l'assunzione di metilfenidato nel periodo di follow-up; tuttavia, escludendo questi partecipanti si sono riscontrati risultati

simili, suggerendo quindi che il neurofeedback possa produrre effetti comportamentali e funzionali che persistono nel tempo, configurandosi quindi come una possibile e valida terapia complementare al trattamento farmacologico. Al follow-up effettuato a 6 mesi dal termine del trattamento, infatti, il 33% dei partecipanti non ha ricercato nessun ulteriore intervento, mostrando come per un terzo dei partecipanti e delle loro famiglie, l'intervento di neurofeedback fosse considerato sufficiente.

Anche la metanalisi di Lin e colleghi (2022) supporta tali risultati, rilevando maggiori effetti benefici derivanti dalla combinazione del neurofeedback con il trattamento farmacologico, rispetto all'effetto ottenuto esclusivamente con il secondo. Il maggiore beneficio si verifica in particolare sui sintomi globali dell'ADHD, con un effetto maggiore sull'attenzione rispetto all'iperattività e impulsività. Inoltre, gli effetti del neurofeedback tendono a mantenersi maggiormente stabili nel tempo: per 6 mesi circa dal termine del trattamento e potenzialmente fino ad un anno (Van Doren et al.; 2019).

Nel complesso, questi dati supportano l'ipotesi secondo la quale l'integrazione tra neurofeedback e trattamento farmacologico possa rappresentare un'opzione promettente per il trattamento dell'ADHD, rispondendo all'eterogeneità neurobiologica e funzionale intrinseca al disturbo e superando i limiti dei singoli interventi. Esaminando l'associazione tra neuro feedback e terapia farmacologica è stato osservato che l'aggiunta del neurofeedback potrebbe favorire il mantenimento dei benefici clinici anche in seguito a sospensione del trattamento farmacologico (Monastra et. al; 2002). Tali risultati supportano la possibilità per i protocolli combinati di consentire la riduzione del carico farmacologico mantenendo un adeguato controllo sintomatologico, ma tale possibilità richiede conferme empiriche più solide.

CAPITOLO 3: NEUROFEEDBACK E PSICOTERAPIA

3.1 TRATTAMENTI PSICOTERAPEUTICI E PSICOEDUCATIVI PER L'ADHD IN ETÀ EVOLUTIVA

I trattamenti psicoterapeutici per il trattamento dell'ADHD in età evolutiva sono centrali nell'approccio multimodale al disturbo, integrandosi con gli interventi psicosociali e farmacologici (Costello & Maughan, 2015). Gli interventi maggiormente supportati dalla ricerca sono quelli fondati su principi comportamentali (Evans et al., 2014). Nello specifico, gli interventi rivolti ai genitori e quelli svolti in ambito scolastico sono classificati come trattamenti con forte evidenza empirica per i bambini in età scolare (Evans et al., 2014). Tali interventi mirano a modificare le contingenze ambientali e a promuovere strategie di gestione del comportamento attraverso l'utilizzo di rinforzi positivi, del monitoraggio sistematico dei comportamenti problema e della strutturazione dell'ambiente (Evans et al., 2014). I trattamenti psicosociali hanno effetti sul funzionamento adattivo e non si limitano alla riduzione dei sintomi di disattenzione e/o iperattività/impulsività, in particolare agiscono sulle relazioni familiari, sul comportamento in classe e sulle competenze organizzative (Evans et al., 2014; Costello & Maughan, 2015).

Gli effetti degli interventi variano a seconda dell'età: gli interventi comportamentali hanno effetti maggiori quando rivolti a bambini più piccoli, negli adolescenti invece emergono evidenze a favore di programmi strutturati secondo modelli cognitivo-comportamentali focalizzati sulle abilità di pianificazione, organizzazione e autoregolazione (Evans et al., 2014).

La letteratura sostiene quindi che i trattamenti psicoterapeutici rappresentino una componente fondamentale nel trattamento dell'ADHD se considerati in un'ottica di trattamento integrato e contestualizzato. Non tutti gli interventi, però, hanno lo stesso livello di efficacia: come vedremo nei paragrafi successivi, infatti, alcuni interventi risultano maggiormente performanti mentre altri non ottengono risultati statisticamente significativi.

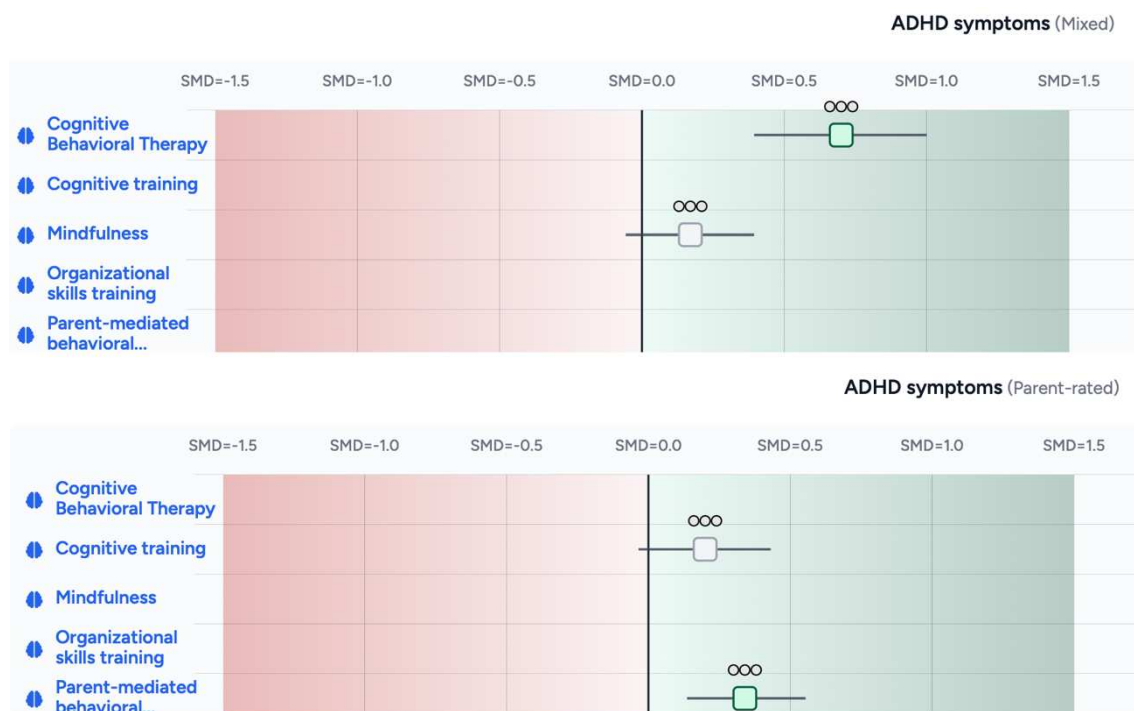


Figura 6. Effetto dei trattamenti non farmacologici sui sintomi dell'ADHD a 12 settimane dall'inizio del trattamento, età 6-17 anni. SMD = Standardized Mean Difference; misura dell'effetto di un trattamento: valori tra (+/-) 0.2 e 0.5 indicano effetto di piccola entità, valori tra (+/-) 0.5 e 0.8 di media entità e valori superiori a (+/-) 0.8 di grande entità (Gosling, Garcia-Argibay, Solmi, Delorme, Cortese, 2025).

In età evolutiva, gli interventi comportamentali si articolano in cinque grandi aree: *cognitive behavioral therapy* (CBT), *mindfulness*, *behavioral parent training* (BPT), *training cognitivo* (CT) e *organizational skills training*.

3.2 COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY

Come abbiamo visto, il trattamento farmacologico presenta dei tassi di risposta variabili: una percentuale rilevante di individui con ADHD viene spesso considerata come “*non-responder*” o non in grado di tollerare gli effetti collaterali dei farmaci; inoltre, spesso non vengono considerati gli aspetti legati al funzionamento, come le abilità di organizzazione e gestione del tempo, le relazioni sociali e la qualità di vita (Young et al., 2020). Negli ultimi anni, l'utilizzo della psicoterapia sta aumentando sia come intervento complementare sia come alternativa alla terapia farmacologica, allineandosi con le linee guida NICE (2016) che raccomandano l'utilizzo di un approccio multimodale per il trattamento dell'ADHD (Young et al., 2020). All'interno di tale cornice teorica si è diffusa la terapia cognitivo comportamentale.

La terapia cognitivo comportamentale (CBT) è un insieme di interventi che includono ristrutturamento cognitivo, psicoeducazione e *skills training* con l'obiettivo di ridurre il *distress* psicologico attraverso il cambiamento di cognizioni e comportamenti (Young et al., 2020). Gli interventi di CBT per l'ADHD in età evolutiva si basano sull'apprendimento di strategie cognitive e comportamentali per migliorare le abilità di autoregolazione, pianificazione e gestione delle richieste ambientali. Secondo la revisione di Evans e colleghi (2014), nei bambini e negli adolescenti, gli interventi cognitivo-comportamentali si concentrano sul potenziamento delle abilità organizzative, del problem solving e della gestione del tempo, per ridurre l'impatto dei sintomi sul funzionamento familiare e scolastico. L'evidenza a supporto di questi interventi risulta essere più solida in adolescenza; durante l'infanzia, infatti, gli approcci comportamentali mediati da genitori (parent training) risultano più efficaci (Evans et al., 2014).

Le evidenze di efficacia della CBT nel trattamento del disturbo da deficit di attenzione/iperattività in età evolutiva risultano meno consolidate rispetto a quelle disponibili per la popolazione adulta: nella popolazione pediatrica le metanalisi evidenziano una maggiore eterogeneità degli effetti sulla sintomatologia *core* del disturbo (Daley et al., 2014). Tuttavia, Secondo Costello & Maughan (2015), questi interventi non hanno come obiettivo principale la riduzione sintomatologica, ma il miglioramento del funzionamento adattivo, che viene perseguito attraverso l'intervento sui processi di autoregolazione e sulle difficoltà esecutive associate al disturbo. La CBT sarebbe quindi particolarmente indicata per affrontare le difficoltà organizzative (compresa la procrastinazione) e le problematiche di gestione delle attività scolastiche (Costello & Maughan, 2015). Sappiamo che l'ADHD è un disturbo complesso e il trattamento non può concentrarsi esclusivamente sulla riduzione dei sintomi: gli individui con ADHD spesso presentano problemi di condotta, difficoltà scolastiche, abilità organizzative e sociali scarse (Daley et al., 2014). Queste caratteristiche associate al disturbo rappresentano quindi aspetti da considerare nel trattamento, in quanto portano con sé difficoltà rilevanti per il bambino, la famiglia e la società. Gli interventi comportamentali si concentrano quindi su questi aspetti e non esclusivamente sulla riduzione sintomatologica (Daley et al., 2014).

Ulteriori evidenze a favore di questa tipologia di intervento derivano dallo studio condotto da Sibley e collaboratori (2014), che ha valutato un intervento integrato di CBT con tecniche di *motivational interviewing*. Sono stati riscontrati miglioramenti nell'aderenza al trattamento e nel funzionamento accademico, mostrando come l'adattamento della CBT alle caratteristiche motivazionali dell'adolescente possa aumentarne l'efficacia (Sibley et al., 2014). La CBT rappresenterebbe quindi un'opzione terapeutica promettente

soprattutto in adolescenza, con effetti rilevanti sulle competenze organizzative e sul funzionamento globale.

3.3 MINDFULNESS

La mindfulness ha origine dalle tradizioni contemplative orientali. Si è diffusa in Occidente a partire dagli anni '80 grazie al protocollo di *mindfulness-based stress reduction* (Treves et al., 2024). Nel corso del tempo si è dimostrata efficace tanto quanto il trattamento farmacologico nella gestione dei sintomi nei disturbi d'ansia e più efficace della terapia cognitivo-comportamentale (CBT) nel trattamento della depressione di livello lieve-moderato (Treves et al., 2024).

Gli interventi di mindfulness si concentrano su difficoltà associate all'ADHD: richiedono di concentrarsi sul momento presente regolando attenzione ed emozioni; capacità regolative che nell'ADHD risultano compromesse (Lee et al., 2022). La mindfulness contribuisce a costruire la capacità regolativa necessaria per osservare stimolazioni interne ed esterne senza reagire, contrastando la difficoltà nell'attenzione sostenuta e la mancanza di controllo degli impulsi tipica dell'ADHD (Lee et al., 2022). La metanalisi di Lee e colleghi (2022) ha preso in analisi 12 studi condotti su bambini, adolescenti e genitori. L'analisi degli effetti degli interventi sui sintomi dell'ADHD ha riscontrato un effetto statisticamente significativo sulla loro riduzione; tuttavia, viene sottolineata l'eterogeneità dei risultati a causa dell'ampia variabilità presente nei singoli studi presi in analisi (Lee et al., 2022).

Gli effetti dei programmi di mindfulness non riguardano solo i bambini ma anche i genitori: si è rilevato un effetto di media entità sullo stress genitoriale (Lee et al., 2022). Nel complesso, la metanalisi ha rivelato un effetto da grande a moderato sui sintomi di disattenzione, iperattività e impulsività nei bambini. È stato inoltre riscontrato un piccolo effetto sui comportamenti esternalizzanti e internalizzanti tipici del disturbo; ma non abbastanza consistente per essere considerato statisticamente significativo (Lee et al., 2022).

Gli effetti riscontrati sui sintomi risultano essere maggiori nei bambini più grandi; gli autori hanno attribuito questa osservazione a due possibili spiegazioni:

- Il cambiamento dei sintomi nel corso dello sviluppo (decremento dell'iperattività/impulsività) combinato con un maggiore effetto della mindfulness sull'attenzione rispetto all'effetto riscontrato per iperattività/impulsività.
- Maggiore consapevolezza dei sintomi negli adolescenti o bambini con età maggiore ed una maggiore capacità di utilizzare le abilità apprese nel corso del trattamento (Lee et al., 2022)

Gli autori sottolineano però come i miglioramenti riscontrati non implicino necessariamente una relazione di causa-effetto: sono necessari ulteriori studi che esaminino i meccanismi della mindfulness per comprendere meglio l'effetto sui sintomi del disturbo (Lee et al., 2022). Inoltre, nei follow-up effettuati da 1 a 6 mesi dopo la fine del trattamento si è riscontrata una persistenza dell'effetto molto piccola.

3.4 BEHAVIORAL PARENT TRAINING

Nell'infanzia i sintomi *core* dell'ADHD possono impattare il funzionamento familiare e richiedere quindi specifiche competenze genitoriali. Le linee guida per il trattamento dell'ADHD includono gli interventi di parent training integrati con altre strategie (Marquet-Doléac et al., 2024).

A partire dagli anni 60, diverse tipologie di *behavioral parent training* (BPT) sono state create, rivolte a genitori di bambini con comportamento distruttivo o aggressivo; tutte caratterizzate da una base comune: tecniche di comunicazione, abilità di problem-solving, tecnica del rinforzo e psico-educazione (Marquet-Doléac et al., 2024).

I programmi di behavioral parent training si basano su due fondamenti teorici principali: processo familiare coercitivo (Smith et al., 2014) e teoria dell'apprendimento sociale (Bandura & Walters, 1977).

La revisione sistematica condotta da Marquet-Doléac e collaboratori (2024) ha preso in analisi 21 studi condotti su genitori di bambini di età compresa tra i 4 e i 12 anni. Gli autori hanno rilevato gli effetti degli interventi su famiglie (qualità di vita, bisogno di cure, relazione di coppia, stress ed unione familiare), genitori (livelli di ansia, depressione e stress globale o dominio specifico) e abilità genitoriali (livello di soddisfazione nel ruolo genitoriale, abilità di *parenting*, senso di efficacia, errori cognitivi e conoscenza dell'ADHD). L'effetto sulle famiglie non si è dimostrato superiore a quello del gruppo di controllo; nonostante ciò, lo studio di Larsen e colleghi (2021) ha mostrato un miglioramento nella qualità di vita delle famiglie che avevano ricevuto un programma di BPT per bambini in età prescolare. In uno studio precedente, era stata inoltre rilevata una correlazione negativa tra età del bambino e qualità di vita (Lee et al., 2016). Marquet-Doléac e collaboratori (2024) sottolineano che la differenza riscontrata rispetto allo studio

di Larsen et al., potrebbe essere attribuita alla maggiore età dei bambini: in età scolare sono presenti maggiori limitazioni da superare, che rendono il miglioramento più difficile da raggiungere. Inoltre, gli autori sottolineano come la breve durata della terapia di BPT non sia stata sufficiente per modificare il comportamento dei genitori e produrre cambiamenti a livello profondo (Marquet-Doléac et al., 2024).

Per quanto riguarda l'effetto su ansia e stress globale dei genitori si sono registrati risultati discordanti: alcuni studi non mostrano differenze rispetto al gruppo di controllo, altri invece mostrano miglioramenti in seguito al BPT (Marquet-Doléac et al., 2024). Rispetto ai livelli di stress dominio specifici e di depressione, gli studi sono concordi nel rilevare un effetto benefico del BPT rispetto al controllo.

Per quanto riguarda le abilità genitoriali, ad eccezione delle abilità di *parenting* positive, vengono rilevati miglioramenti in tutte le variabili indagate (Marquet-Doléac et al., 2024).

Una migliore comprensione del disturbo permette ai genitori di capire meglio i loro figli e di fare degli sforzi per cambiare atteggiamenti educativi non efficaci in favore di altri più funzionali; il conseguente aumento della fiducia nel ruolo genitoriale può aiutare a ridurre lo stress (Marquet-Doléac et al., 2024).

I risultati ottenuti rispetto ai miglioramenti nei bambini risultano molto eterogenei e quindi di difficile generalizzabilità; tuttavia, sono stati osservati alcuni miglioramenti nella triade sintomatologica, nelle abilità sociali e nell'intensità dei comportamenti esternalizzanti (Marquet-Doléac et al., 2024).

3.5 COGNITIVE TRAINING

Il *training* cognitivo (CT) è una tipologia di intervento che si concentra sul miglioramento delle abilità cognitive attraverso lo svolgimento ripetuto di compiti a difficoltà crescente, che hanno come obiettivo il potenziamento di specifiche abilità o domini cognitivi (Zou et al., 2025). Può essere svolto attraverso diverse modalità: carta e penna, attività fisica o attraverso programmi computerizzati.

Come abbiamo visto, i bambini con ADHD possono manifestare difficoltà nelle funzioni esecutive; il *training* cognitivo risulterebbe quindi efficace perché si concentra su diversi aspetti di queste; ad esempio, su memoria di lavoro e controllo inibitorio (Zou et al., 2025). Nonostante i potenziali benefici, le evidenze di efficacia rimangono ad oggi controverse. La metanalisi di Zou e colleghi (2025) ha analizzato 10 studi effettuati su un totale di 446 bambini con ADHD sottoposti a *training* cognitivo.

Gli autori hanno riscontrato un effetto significativo sulla riduzione dei sintomi di disattenzione e un miglioramento nelle funzioni esecutive quando i partecipanti venivano confrontati con il gruppo di controllo; al contrario i sintomi di iperattività/impulsività sono rimasti invariati. Secondo gli autori, il *training* cognitivo migliorerebbe quindi le abilità attentive dei bambini con ADHD, essenziali in molti contesti e influenti sul funzionamento scolastico e sociale (Zou et al., 2025).

Nonostante i miglioramenti osservati, a livello statistico la dimensione dell'effetto si colloca nella fascia moderata, è stata inoltre rilevata una grande eterogeneità tra gli studi e i miglioramenti si sono verificati esclusivamente per i bambini di età inferiore a 10 anni (Zou et al., 2025). Una possibile spiegazione in merito all'età riguarda l'ambito di efficacia del *training* cognitivo: interverrebbe sulla plasticità delle aree cerebrali coinvolte nei processi attentivi (Zou et al., 2025).

Studi precedenti hanno mostrato che il CT provoca cambiamenti strutturali e funzionali in alcuni network associati all'attenzione; in particolare sembrerebbe agire sul *network* fronto-parietale e sul *default-mode network* (Zou et al., 2025).

La metanalisi di Zhou e colleghi (2025) ha analizzato gli effetti a lungo termine degli interventi non farmacologici sul controllo inibitorio in bambini e adolescenti. Gli autori hanno analizzato 42 studi effettuati su un totale di 1981 bambini e adolescenti con ADHD. È stato osservato che il *training* cognitivo portava ad un miglioramento del controllo inibitorio. L'effetto risultava essere minore di quello ottenuto da altri trattamenti (l'esercizio fisico aveva avuto l'effetto maggiore) tuttavia, insieme alla terapia comportamentale, era l'intervento con il mantenimento migliore degli effetti nel tempo (Zhou et al., 2025).

3.6 COMBINAZIONE DEGLI INTERVENTI CON IL NEUROFEEDBACK

Come già detto, l'approccio migliore per il trattamento dell'ADHD risulta ancora essere un intervento multimodale, che utilizzi diverse tipologie di approcci e tecniche per combinare i diversi benefici che derivano da ciascuna. In quest'ottica è utile analizzare se la combinazione del neurofeedback con la psicoterapia o con altre tecniche psicologiche possa portare a maggiori benefici.

La combinazione di neuro feedback e training cognitivo (CTNF) ha mostrato effetti positivi sulle funzioni cognitive (Matsuzaki et al., 2023). L'analisi di Matsuzaki e colleghi (2023) ha analizzato la combinazione di questi due trattamenti in adulti che non avevano ricevuto alcun tipo di diagnosi, riscontrando un miglioramento nelle funzioni esecutive; nel dettaglio il CTNF ha avuto un effetto superiore rispetto al training cognitivo nel miglioramento della memoria di lavoro e della memoria episodica e a lungo termine

(Matsuzaki et al., 2023). Gli autori suggeriscono che l'incremento di benefici possa dipendere dal monitoraggio e dal tentativo di incrementare l'attività di una specifica area cerebrale: la corteccia prefrontale dorso laterale. Questi risultati, nonostante non siano rivolti nello specifico a individui con diagnosi di ADHD, hanno evidenziato come il neurofeedback possa avere un importante ruolo nel miglioramento del funzionamento mnestico, soprattutto quando combinato con programmi di training cognitivo.

Rajabi, Pakize & Moradi (2020) hanno indagato gli effetti della combinazione di un protocollo di neurofeedback theta/beta e *training* cognitivo in un campione composto da 32 bambini con ADHD. Dopo il trattamento, è stata osservata una diminuzione dei sintomi, valutata attraverso questionari (*Conners Parent and Teacher Rating Scales-Revised*). La dimensione dell'effetto è risultata grande per le valutazioni dei genitori e di media entità per le valutazioni degli insegnanti. (Rajabi et al., 2020).

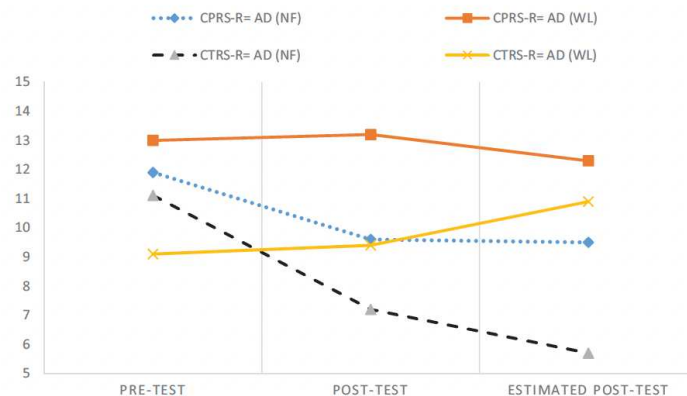


Figura 7. Effetti del neurofeedback combinato con un training cognitivo game-based (NF+CT) sul deficit di attenzione misurato attraverso le Conners Parent and Teacher Rating Scales (CPRS-R; CTRS-R) (Rajabi et al., 2020). AD = attention deficit; NF = gruppo sottoposto al trattamento di neurofeedback; WL = gruppo di controllo.

Si sono riscontrati inoltre miglioramenti nell'*Integrated Visual and Auditory Continuous Performance (IVA) test*: è stata rilevata una dimensione dell'effetto grande per

l'attenzione visiva e di media entità per il controllo della risposta visiva (Rajabi et al., 2020).

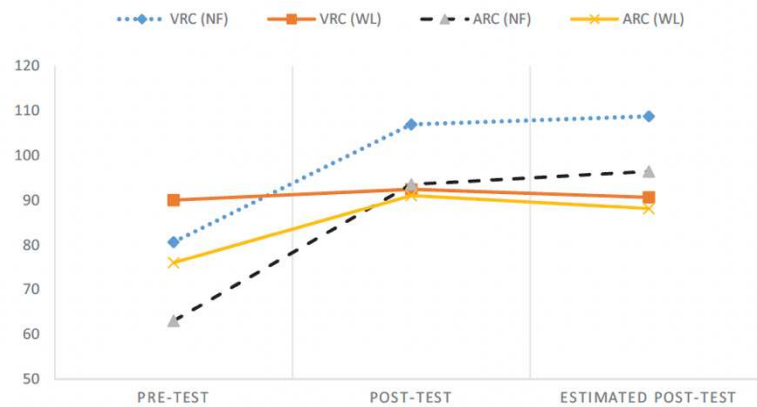


Figura 8. Effetti del neurofeedback combinato con un training cognitivo game-based (NF+CT) sul controllo della risposta uditiva e visiva nell'Integrated Visual and Auditory Continuous Performance (IVA) (Rajabi et al., 2020). NF = gruppo sottoposto al trattamento di neurofeedback; WL = gruppo di controllo; VRC = controllo della risposta visiva; ARC = controllo della risposta uditiva

L'analisi di Treves e colleghi (2024) ha analizzato la combinazione di mindfulness e neurofeedback (mbNF). Gli autori hanno identificato 10 studi che fornivano *report* attraverso l'utilizzo della fMRI e 9 studi che fornivano *report* attraverso l'EEG. Il neurofeedback offrirebbe l'opportunità di allenare l'attività dei network e delle aree cerebrali che sarebbero coinvolte nelle pratiche di mindfulness e meditazione.

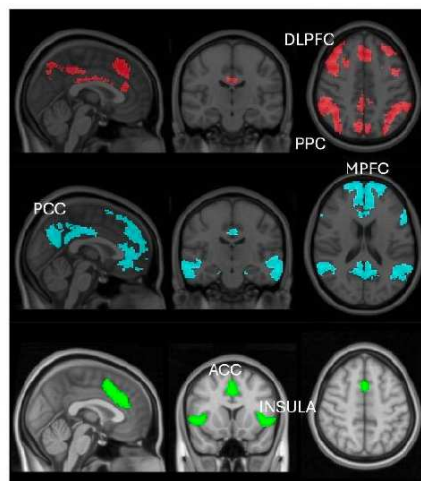


Figura 9. Network cerebrali coinvolti nella mindfulness; in rosso il central executive network, in blu default-mode network e in verde il salience network (Treves et al., 2024). DLPFC = corteccia prefrontale dorsolaterale; PPC = corteccia parietale posteriore; MPFC = corteccia prefrontale mediale; ACC = corteccia cingolata anteriore.

Gli studi che hanno utilizzato la fMRI si concentravano principalmente sulla regolazione del Default-mode network (DMN): il DMN risultava essere meno attivato durante la meditazione quando confrontato con l'attivazione registrata nel gruppo di controllo (Treves et al., 2024). Nonostante i risultati promettenti, il modello causale secondo il quale la mindfulness diminuirebbe l'attivazione del DMN si basa su ricerche che confrontano la registrazione fMRI durante la meditazione con condizioni di controllo. Questo confronto fornisce informazioni su regioni e *network* associati alla meditazione ma non può mostrare direttamente un nesso causa-effetto: i cambiamenti rilevati potrebbero essere associati ad altri fattori come la riduzione dello stress, piuttosto che essere causati dalle azioni messe in pratica durante la meditazione (Treves et al., 2024).

Gli studi che utilizzavano *report* redatti attraverso le registrazioni EEG hanno rilevato cambiamenti nelle onde cerebrali durante la mindfulness: si è riscontrato un aumento di potenza delle onde alpha, theta e gamma durante la meditazione (Treves et al., 2024). L'incremento di potenza delle onde alpha e theta corrisponderebbe all'incremento di attenzione verso gli stati interni, la potenza delle onde gamma invece potrebbe riflettere un aumento della consapevolezza (Treves et al., 2024).

La combinazione del neurofeedback con le tecniche prese in analisi risulta promettente e degna di approfondimento in un'ottica di approccio integrato al trattamento, che prenda in considerazione le specificità individuali e il contesto di vita degli individui. La letteratura supporta fortemente la necessità di un approccio individualizzato al trattamento: ciò deriva dal superamento della concezione dell'ADHD come disturbo con manifestazioni cliniche omogenee per la maggioranza degli individui, andando verso una comprensione dimensionale del disturbo, che si muova nella complessità e consideri la diagnosi attraverso un approccio trans-diagnostico al disturbo e non riduzionista.

CAPITOLO 4: L'INDIVIDUALIZZAZIONE DEI PROTOCOLLI

4.1 ETEROGENEITÀ CLINICA DELL'ADHD

La notevole variabilità clinica e neuropsicologica osservabile negli individui con ADHD rende difficile l'identificazione di un intervento terapeutico universalmente efficace.

L'ADHD si presenta spesso in comorbidità con altri disturbi: almeno il 70% dei bambini con ADHD presenta un disturbo associato (Vicari & Caselli, 2017). Le comorbidità più frequentemente riscontrate sono: disturbi da comportamento dirompente (disturbo oppositivo-provocatorio nel 40-50% dei casi, disturbo della condotta nel 10-15%), disturbi specifici di apprendimento (nel 30% dei maschi e nel 10% delle femmine), disabilità intellettive e disturbi della sfera emotiva (disturbi dell'umore, disturbi d'ansia) (Vicari & Caselli, 2017).

Come accennato nei capitoli precedenti, le differenze individuali non riguardano solo la manifestazione sintomatologica ma anche altri aspetti, come difficoltà di controllo emotivo e comportamentale, difficoltà nelle relazioni sociali e nel contesto scolastico (Vicari & Caselli, 2017). Queste difficoltà non si presentano in modo prevedibile o con regolarità; per tale ragione influenzano significativamente la risposta ai diversi trattamenti che abbiamo analizzato: profili clinici e neuropsicologici differenti possono rispondere in modo differente agli stessi interventi terapeutici.

L'ADHD è inoltre un disturbo caratterizzato da traiettorie evolutive eterogenee: l'iperattività tende a ridursi nel corso dello sviluppo mentre difficoltà attentive, esecutive ed emotive permangono, con importanti ricadute sul funzionamento quotidiano e sul benessere (Vicari & Caselli, 2017).

In quest'ottica, l'eterogeneità rende limitante un approccio standardizzato: è necessario un trattamento flessibile capace di adattarsi alla natura mutevole di questa condizione clinica.

4.2 APPROCCIO MULTIMODALE E PERSONALIZZATO AL TRATTAMENTO

L'approccio terapeutico standardizzato si basa sull'applicazione degli stessi interventi a tutti i pazienti che presentano una determinata condizione clinica.

Nel caso dell'ADHD, come abbiamo già visto, ciò non è possibile: la risposta farmacologica risulta estremamente variabile, inoltre, gli interventi non farmacologici mostrano livelli di efficacia differenti in base a fattori come età, motivazione del paziente, contesto familiare e gravità sintomatologica (Chen et al., 2019; Lee et al., 2022; Buitelaar et al. 2022; Zou et al., 2025). Tali evidenze hanno progressivamente favorito lo sviluppo di modelli orientati alla personalizzazione, in linea con i principi della *precision medicine*.

L'individualizzazione del trattamento implica la costruzione di un intervento flessibile e dinamico, basato sulle caratteristiche cliniche, cognitive e ambientali del singolo individuo e del suo contesto di vita (*tailored intervention*) (Mesroghli & Tabatabaei, 2025). Nell'ADHD tale approccio consentirebbe di integrare interventi farmacologici, psicoterapeutici e psicoeducativi sulla base dei bisogni specifici del paziente per ridurre i tentativi di trattamento per “prove ed errori” (Mesroghli & Tabatabaei, 2025).

Una componente chiave di questo approccio è la *precision medicine*. L'obiettivo della *precision medicine* è quello di offrire una valutazione e un trattamento personalizzato e scientificamente fondato a ciascun paziente considerando le informazioni cliniche,

ambientali e genetiche come la base del trattamento (Buitelaar et al., 2022). La *precision medicine* si afferma quindi come approccio opposto rispetto al metodo per “tentativi ed errori” (Arns, 2012).

La medicina personalizzata non si limita a fornire cure adeguate, consiste anche nell’attuazione di programmi di *screening* per individuare le persone che presentano un rischio elevato di sviluppare determinate condizioni cliniche (Buitelaar et al., 2022).

I trattamenti individualizzati dovrebbero produrre percentuali di risposta più elevate e meno effetti collaterali, provocando una conseguente riduzione dell’impatto sul funzionamento (Buitelaar et al., 2022).

La *precision medicine* è diventata lo standard di riferimento in alcuni campi della medicina, primo tra tutti l’oncologia dove il passaggio da piani di trattamento standardizzati basati su parametri descrittivi (come stadio e sede del tumore) a piani di trattamento basati su marcatori genetici (come l’analisi delle proprietà biologiche individuali o delle cellule tumorali) ha contribuito a ridurre gli effetti collaterali e migliorare le strategie di prevenzione (Olbrich, Dinteren & Arns, 2016). L’individuazione di marcatori genetici sarebbe utile anche per i disturbi neuropsichiatrici; tuttavia, le condizioni cliniche legate alla sfera mentale sono completamente diverse rispetto alla patologia oncologica, che presenta un riscontro organico chiaro e osservabile: spesso non hanno un corrispondente organico che possa causare i sintomi. Inoltre, sappiamo che i disturbi neuropsichiatrici hanno una natura poligenica e sono spesso determinati dall’interazione geni-ambiente (Olbrich, Dinteren & Arns, 2016). Nei disturbi psichiatrici, la *precision medicine* incontra quindi diverse sfide: la principale riguarda la forte eterogeneità che si manifesta a livello fenotipico (comorbidità) ed eziologico (interazione geni-ambiente, alterazioni cerebrali) (Buitelaar et al., 2022).

Il concetto di medicina personalizzata è completamente in linea con la concezione di eterogeneità all'interno della stessa condizione clinica: si concentra, e si aspetta, l'esistenza di molti endofenotipi o *biomarker* che richiederanno un intervento diverso (Arns, 2012). Quando parliamo di endofenotipi ci riferiamo ad un passaggio intermedio tra genotipo e comportamento; essi vengono quindi studiati per indagare il genotipo sottostante.

È importante sottolineare la differenza tra endofenotipo e *biomarker*: l'endofenotipo rappresenta un *marker* associato a criteri di ereditarietà mentre *biomarker* indica differenze tra gruppi di pazienti che non hanno necessariamente una base ereditaria (Arns, 2012). Nell'ADHD la *precision medicine* si concentra sull'individuazione di potenziali *biomarker* che potrebbero aiutare nella diagnosi, nell'identificazione di sottogruppi e nel trattamento, attraverso la previsione della risposta agli interventi (Buitelaar et al., 2022). La revisione sistematica di Mesroghli & Tabatabaei (2025) ha preso in analisi 77 studi riscontrando un coinvolgimento di biomarcatori e fattori genetici nella fisiopatologia dell'ADHD. Nel dettaglio sono stati identificati marcatori neurofisiologici, di *neuroimaging* e biochimici.

Per quanto riguarda i marcatori neurofisiologici, attraverso l'EEG è stata riscontrata un'attività theta elevata e un'attività beta ridotta correlate alla gravità della disattenzione e a un'ipoattivazione della corteccia prefrontale (Mesroghli & Tabatabaei, 2025).

I marcatori rilevati attraverso il neuroimaging si dividono in due principali categorie: anomalie in alcune aree cerebrali e disfunzioni nei network cerebrali. Per quanto riguarda la struttura e il volume di aree cerebrali, è stato rilevato sottosviluppo della corteccia prefrontale, volume inferiore nei gangli della base e anomalie cerebellari (Mesroghli & Tabatabaei, 2025). L'*imaging* funzionale a riposo ha permesso di riscontrare una

disregolazione del *default mode network* (DMN), attraverso la quale è stato possibile identificare i sottotipi del disturbo con un'accuratezza del 70-80% (Mesroghli & Tabatabaei, 2025).

Infine, a livello biochimico sono stati identificati sistemi di neurotrasmettitori alterati (dopamina, noradrenalina e serotonina) e livelli più alti di sostanze legate all'infiammazione sistemica (indicativi di un possibile coinvolgimento del sistema immunitario) (Mesroghli & Tabatabaei, 2025).

Lo studio di Arns (2012) ha individuato un possibile *marker* della mancata risposta ai trattamenti farmacologici: la frequenza dei picchi alpha individuali (iAPF). Un lento iAPF risulterebbe associato alla *treatment-resistant* ADHD (Arns, 2012). L'autore sostiene che questo *biomarker* sia la componente maggiormente ereditabile dell'EEG, per tale ragione si suggerisce che possa rappresentare un endofenotipo fondamentale da monitorare per la scelta del trattamento (Arns, 2012).

Attualmente non ci sono prove chiare che possano guidare la scelta del trattamento sulla base della tolleranza o della risposta prevista rispetto ad un approccio terapeutico; non è inoltre possibile prevedere il decorso del disturbo per il singolo individuo (Buitelaar et al., 2022). La medicina personalizzata potrebbe quindi risultare fondamentale, permettendo di approfondire tali aspetti e avanzare verso un trattamento sempre più mirato ed efficace.

4.3 IL NEUROFEEDBACK IN UNA PROSPETTIVA PERSONALIZZATA

Diversi autori hanno evidenziato come l'efficacia del neurofeedback possa aumentare quando i protocolli vengono personalizzati sulla base delle caratteristiche neurofisiologiche individuali, superando l'utilizzo di protocolli standard applicati indistintamente a tutti i pazienti con ADHD.

I protocolli di neurofeedback standard per l'ADHD, possono essere suddivisi in tre categorie principali:

- TBR (rapporto theta/beta)
- SCP (potenziali corticali lenti)
- SMR (ritmo sensomotorio) (Himmelmeier & Werheid, 2024).

Quando si parla di *tailored interventions* nel neurofeedback, occorre distinguere due tipologie di tecniche che possono essere utilizzate.

La prima è l'individualizzazione del trattamento, che consiste nel considerare le caratteristiche neurologiche del partecipante, in base alle quali il protocollo viene progressivamente adattato (ad esempio in funzione delle prestazioni di autoregolazione) (Himmelmeier & Werheid, 2024); la seconda è la personalizzazione del trattamento, che prevede la registrazione delle bande di frequenza attraverso il QEEG; tali parametri vengono successivamente utilizzati come riferimento stabile nel corso del neurofeedback (Himmelmeier & Werheid, 2024).

In questa prospettiva assume particolare rilevanza l'impiego di protocolli *EEG-guided* cioè guidati dai parametri elettroencefalografici specifici del singolo individuo.

Come abbiamo già visto, l'analisi dell'attività cerebrale consentirebbe di identificare pattern neurofisiologici differenti tra i vari sottotipi di ADHD. Le ricerche più recenti suggeriscono che i benefici del neurofeedback sarebbero maggiori nei sottotipi con

prevalente disattenzione, nei quali i protocolli che si concentrano sul rapporto theta/beta a livello prefrontale migliorerebbero l'attenzione e il funzionamento esecutivo (Mesroghli & Tabatabaei, 2025). Tali risultati rinforzano l'idea secondo la quale l'eterogeneità clinica dell'ADHD debba essere considerata nella pianificazione degli interventi: l'identificazione e la conseguente divisione dei pazienti sulla base di biomarcatori migliorerebbe la previsione della risposta al trattamento fino al 70% quando combinata con l'utilizzo di trattamenti con neurofeedback *EEG-guided* (Mesroghli & Tabatabaei, 2025).

Mesroghli & Tabatabaei (2025) hanno inoltre riscontrato che l'utilizzo del neurofeedback personalizzato permetteva di ridurre il dosaggio dei farmaci stimolanti in una buona percentuale di pazienti che rispondono al trattamento (20-30%). L'approccio multimodale risulterebbe essere quindi una strategia efficace nella gestione dell'eterogeneità intrinseca al disturbo riducendo il trattamento per "tentativi ed errori" (Mesroghli & Tabatabaei, 2025).

Himmelmeier & Werheid (2024) hanno condotto una revisione sistematica indagando l'efficacia del neurofeedback personalizzato (pNFB) in bambini con ADHD. Gli autori hanno selezionato 3 studi che includevano un approccio personalizzato, applicato su un totale di 220 bambini:

- Due studi si concentravano sulla personalizzazione del neurofeedback theta/beta sulla base dei picchi alpha individuali (iAPF)
- Il terzo studio invece si concentrava sul training dei singoli ritmi beta.

Tutti e tre gli studi considerati hanno mostrato miglioramenti significativi a breve e lungo termine sui sintomi dell'ADHD quando venivano confrontati con protocolli standard di neurofeedback o con condizioni di controllo (Himmelmeier & Werheid, 2024). Gli studi

che hanno utilizzato la personalizzazione con iAPF hanno rilevato miglioramenti significativi e stabili nel tempo: sono stati osservati immediatamente dopo il trattamento e in due *follow-up* effettuati a 6 e 12 mesi dopo l'intervento. I miglioramenti sono stati osservati attraverso l'incremento del tempo in cui i partecipanti riuscivano a rimanere in una specifica banda di frequenza, attraverso la misurazione con QEEG, test neurocognitivi e resoconti dei genitori (Himmelmeier & Werheid, 2024).

Gli autori si sono concentrati anche sull'individuazione di metodologie che risulterebbero correlate ad un incremento dell'efficacia del pNFB, analizzando 22 studi effettuati su un totale di 451 bambini con ADHD. Nel dettaglio, sono state individuate alcune metodologie che hanno un impatto costante sull'efficacia del trattamento: istruzioni che rinforzano l'auto-efficacia, *timing* del *feedback*, utilizzo di animazioni come *feedback*, registrazione delle componenti ERP prima del trattamento e utilizzo di farmaci psicostimolanti (Himmelmeier & Werheid 2024).

Gli autori hanno inoltre rilevato altri parametri che potrebbero essere correlati al successo del neurofeedback ma che mostrerebbero una correlazione incoerente o non costante: età, QI, sottotipo di ADHD, gravità dei sintomi, performance al *Continuous Performance Test* (CPT) e registrazione delle componenti ERP durante il CPT (Himmelmeier & Werheid, 2024). Tali caratteristiche andrebbero quindi approfondite e indagate in ulteriori studi.

Anche la revisione di Garcia Pimenta e colleghi (2021) ha riscontrato una maggiore efficacia dei protocolli personalizzati di NF (*EEG-guided*) rispetto ai protocolli standard. Gli autori suggeriscono che l'efficacia del neurofeedback possa essere incrementata considerando l'eterogeneità dell'ADHD. In particolare, i bambini con ADHD mostrano una maggiore sensibilità alla ricompensa, un apprendimento migliore quando tra la

risposta e il rinforzo intercorre meno tempo e una preferenza per ricompense immediate rispetto a ricompense maggiori ma ritardate (Garcia Pimenta et al., 2021).

La maggiore sensibilità alla ricompensa sarebbe associata ad una maggiore motivazione, attenzione sostenuta ed eccitazione in risposta al rinforzo, soprattutto se monitorata durante compiti ripetitivi (Garcia Pimenta et al., 2021). Le differenze individuali nella sensibilità alla ricompensa meritano quindi di essere approfondite in ulteriori studi, per determinare la portata della loro influenza sugli esiti del trattamento con neurofeedback.

Yang e colleghi (2026) hanno condotto uno studio su 50 partecipanti (25 dei quali con ADHD) di età compresa tra i 12 e i 39 anni, per verificare l'efficacia di un protocollo EEG personalizzato sul potenziamento dell'attenzione attraverso l'utilizzo di un *training* cognitivo *game-based*.

Gli autori hanno utilizzato un gioco basato sull'interazione cervello-computer (BCI) combinando *feedback* in tempo reale con modificazioni del gioco personalizzate attraverso un *software machine-learning* che adatta la difficoltà del gioco per potenziare le capacità attentive (Yang et al., 2026).

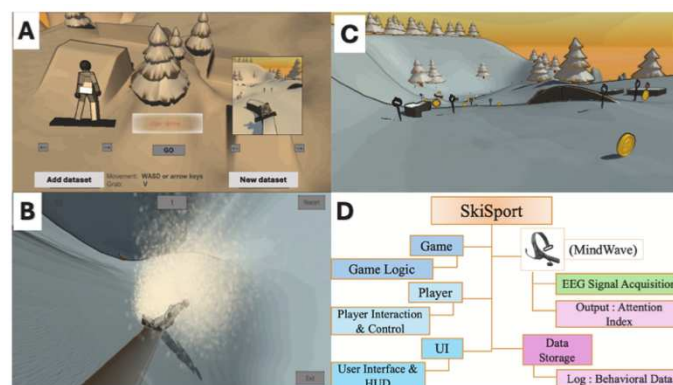


Figura 10: (A) schermata home del gioco, (B) schermata mostrata durante la discesa delle piste, (C) sovrapposizione delle attività che mostra il prompt di risposta per la pressione dei tasti, (D) schema dell'organizzazione delle componenti principali che supportano l'interfaccia utente (Yang et al., 2026).

I partecipanti hanno seguito due sessioni di allenamento: una precedente alla personalizzazione e una in cui il gioco veniva personalizzato. Sono stati riscontrati miglioramenti nell'attenzione (tempo, precisione di digitazione e punteggio di gioco) in entrambe le sessioni di allenamento (Yang et al., 2026). Come previsto, il gruppo di controllo ha mostrato punteggi maggiori in tutte le condizioni sperimentali. Il gruppo con ADHD ha tuttavia mostrato i miglioramenti maggiori; nel dettaglio, la disparità tra i due gruppi sarebbe diminuita nel secondo turno (condizione con personalizzazione) riflettendo miglioramenti maggiori nel gruppo ADHD (Yang et al., 2026).

Il miglioramento negli indici di attenzione dimostrerebbe che i pazienti con ADHD, al termine del training, avrebbero mostrato risposte più rapide ed una maggiore capacità di concentrazione (Yang et al., 2026).

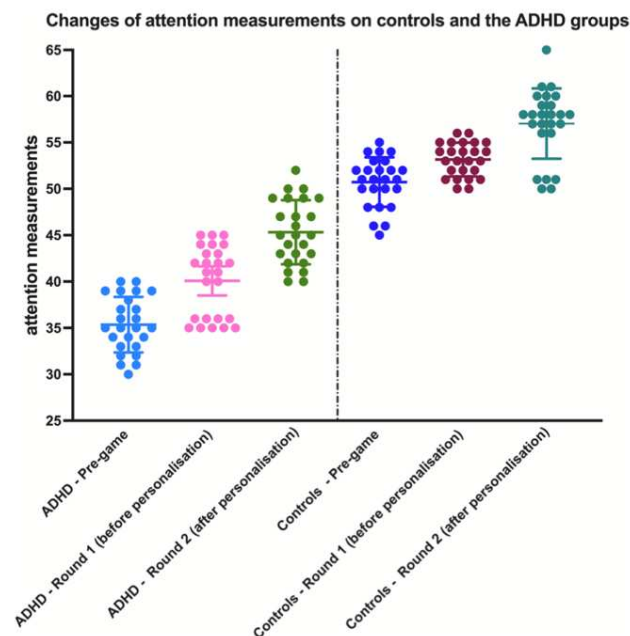


Figura 11: cambiamenti negli indici di attenzione in diversi momenti: prima del gioco, nella fase 1 (pre-personalizzazione) e nella fase 2 (post-personalizzazione) per entrambi i gruppi sperimentali (Yang et al., 2026).

La ricerca di Yang e colleghi (2026) ha sviluppato un sistema di allenamento dell'attenzione personalizzato che ha portato miglioramenti significativi negli indici rilevati attraverso la registrazione EEG. Il maggiore miglioramento in proporzione al gruppo di controllo supporta l'idea secondo la quale livelli di difficoltà adattati e personalizzati migliorino il coinvolgimento e la modulazione neuronale (Yang et al., 2026). Questi risultati risultano promettenti e mettono in luce le potenzialità della personalizzazione del trattamento.

CAPITOLO 5: CONCLUSIONI

5.1 SINTESI DELLE EVIDENZE EMERSE

L'analisi della letteratura evidenzia come il neurofeedback rappresenti uno strumento promettente; tuttavia, allo stato attuale presenta numerosi limiti legati all'eterogeneità degli studi, alla ridotta dimensione dei campioni, all'utilizzo di protocolli diversi, alle difficoltà nella standardizzazione e all'assenza di studi longitudinali.

Le metanalisi offrono infatti risultati contrastanti: mentre alcuni studi non supportano il NF come trattamento isolato, altri ne confermano l'efficacia nella riduzione dei sintomi e nel potenziamento delle funzioni esecutive.

Le evidenze analizzate nel presente elaborato suggeriscono quindi che il neurofeedback non debba essere considerato un trattamento universalmente efficace e risolutivo per tutti i pazienti con ADHD, ma una valida terapia complementare che, se inserita in percorsi terapeutici personalizzati, permette di superare i limiti dei singoli trattamenti e di ridurre potenzialmente il carico di psicostimolanti.

L'importanza della *precision medicine* è quindi notevole e merita particolare attenzione dalla ricerca in quanto possibile soluzione all'eterogeneità intrinseca all'ADHD.

Ciò implica necessariamente il superamento di una concezione dei trattamenti fondata sulla standardizzazione.

Sebbene muoversi nella complessità rappresenti a tutti gli effetti una sfida, risulta fondamentale per avanzare nella comprensione dell'ADHD e per lo sviluppo di interventi terapeutici più efficaci.

5.2 SPUNTI PER LA RICERCA FUTURA

Un ambito di grande interesse riguarda l'introduzione dell'intelligenza artificiale (IA).

Tale strumento presenta numerose potenzialità, che si accompagnano però a molteplici preoccupazioni etiche e deontologiche e ai rischi legati al suo utilizzo. L'utilizzo dell'intelligenza artificiale nell'analisi dei dati ha già dimostrato di poterne aumentare l'accuratezza, portandola a valori compresi tra il 65 e il 75% (Mesroghli & Tabatabaei, 2025). Per tale ragione non è possibile ignorare questa innovazione, che dovrebbe essere utilizzata saggiamente come supporto per affinare la personalizzazione del trattamento e non in sostituzione ai clinici.

Un'altra lacuna riscontrata riguarda la mancanza di studi sulla combinazione del neurofeedback con interventi psicoeducativi come il *behavioral parent training (BPT)*.

Entrambe le tecniche si basano sui principi del condizionamento operante e del rinforzo positivo, agendo su due ambiti complementari: da una parte il neurofeedback si concentra sull'attività cerebrale; dall'altra invece il BPT interviene sull'ambiente di vita dell'individuo. La loro integrazione potrebbe quindi offrire benefici agendo simultaneamente sull'attività cerebrale e sul contesto di vita del bambino.

È necessaria, inoltre, una maggiore validazione delle tecniche più recenti, come il fMRI neurofeedback, che permetterebbe di agire su aree sottocorticali profonde.

Infine, sono necessari ulteriori studi che applichino protocolli di neurofeedback *EEG-guided* in un'ottica di *tailored interventions* e di personalizzazione del trattamento, che, come abbiamo visto, rappresenta la direzione più promettente.

In questo scenario, l'esigenza di interventi sempre più "su misura" conduce inevitabilmente ad una riflessione più ampia sui limiti delle attuali categorie diagnostiche.

L'approccio futuro al trattamento dell'ADHD dovrebbe superare la rigida classificazione categoriale a favore di una prospettiva transdiagnostica e dimensionale.

5.3 PROSPETTIVA TRANSDIAGNOSTICA

L'ADHD raramente si presenta in forma “pura”, condividendo spesso difficoltà attentive, nell'autoregolazione e nelle funzioni esecutive con altri disturbi del neurosviluppo.

Negli ultimi anni la crescente insoddisfazione verso i sistemi diagnostici categoriali tradizionali ha favorito lo sviluppo di modelli transdiagnostici e dimensionali, orientati all'identificazione di processi neurocognitivi comuni a differenti condizioni cliniche (Hoza & Shoulberg, 2024). L'insoddisfazione nasce principalmente dal riconoscimento dell'esistenza di fattori di rischio biologici e psicosociali comuni a disturbi apparentemente distinti e dall'eterogeneità riscontrabile tra individui che presentano la stessa condizione clinica (Hoza & Shoulberg, 2024). Inoltre, i disturbi del neurosviluppo sono emersi come categoria a sé stante solamente nel DSM-5. La creazione di questa nuova categoria diagnostica ha messo in evidenza le similitudini tra i disturbi e ha permesso di costruire una mappatura dimensionale di quelli che sono i domini disfunzionali comuni (Hoza & Shoulberg, 2024). Secondo la prospettiva transdiagnostica, i disturbi del neurosviluppo non dovrebbero essere interpretati come categorie rigidamente separate, ma come condizioni caratterizzate da meccanismi neurobiologici e cognitivi parzialmente condivisi (Hoza & Shoulberg, 2024).

La prospettiva transdiagnostica si concentra inoltre sull'intervento precoce, che consiste nell'identificare i primi indicatori di compromissione (ad esempio ritardi nei domini di sviluppo), considerando fattori di rischio per intervenire durante i periodi di maggiore

plasticità cerebrale e promuovere traiettorie di sviluppo positive (Hoza & Shoulberg, 2024).

In quest'ottica, il neurofeedback potrebbe essere pensato non solo come trattamento per l'ADHD ma come intervento su processi neurocognitivi trasversali a diverse condizioni cliniche, in linea con l'approccio trans diagnostico. Di conseguenza, la personalizzazione del trattamento non dovrebbe basarsi esclusivamente sulla diagnosi ma anche sui profili neurofunzionali specifici del singolo individuo.

Questo approccio si tradurrebbe nel trattamento delle disfunzioni dei network cerebrali (come il DMN) che sono alla base della sintomatologia clinica, indipendentemente dall'inquadramento diagnostico.

Evidenze recenti suggeriscono che le alterazioni delle funzioni esecutive rappresentino una caratteristica comune a diversi disturbi del neurosviluppo. La metanalisi di Sadozai e colleghi (2024) ha evidenziato come alterazioni esecutive, con compromissioni dell'attenzione, della memoria di lavoro, della pianificazione e dell'inibizione siano una caratteristica trasversale a più disturbi (Sadozai et al., 2024). Le categorie diagnostiche risulterebbero quindi limitanti, evidenziando sempre di più la necessità di un approccio dimensionale, soprattutto in un terreno mutevole come quello dell'età evolutiva.

5.4 IMPLICAZIONI CLINICHE E CONSIDERAZIONI FINALI

Dal punto di vista clinico, le evidenze suggeriscono come il futuro del trattamento risieda nella medicina di precisione, che abbandona il metodo per “tentativi ed errori” a favore di interventi basati su biomarcatori individuali. La crescente attenzione verso approcci individualizzati evidenzia come il futuro del trattamento dell'ADHD non risieda nella ricerca di un intervento universalmente efficace, ma nella costruzione di percorsi

terapeutici flessibili, integrati e adattati alle caratteristiche specifiche di ciascun individuo. Una concezione squisitamente categoriale potrebbe risultare limitante, poiché l'ADHD risulta essere una condizione clinica che coinvolge molteplici dimensioni della vita dell'individuo.

Nella pratica clinica è importante ricordare l'importanza e la necessità di vedere il bambino oltre la diagnosi, attribuendo un valore centrale alla soggettività e al benessere che va oltre la pura gestione sintomatologica. Quando ci interfacciamo con i bambini e le loro famiglie è fondamentale mantenere centrale la dimensione umana: il bambino non dovrebbe mai essere identificato esclusivamente con la diagnosi ricevuta, ma considerato nella complessità della sua esperienza individuale.

Il futuro del trattamento dell'ADHD sembra quindi orientato verso modelli sempre più flessibili e centrati sulla persona, capaci di riconoscere la complessità clinica e l'unicità di ciascun individuo. In questa prospettiva, il neurofeedback non dovrebbe essere considerato come una tecnica isolata, ma come parte di un modello terapeutico integrato, personalizzato e orientato alla complessità del funzionamento individuale.

BIBLIOGRAFIA

Ahmed, A. F., Huang, W., Hassan, M., Zhuang, Y., Lin, J., Luo, Y., Yang, B., & Zeng, H. (2023). Default mode network connectivity and social dysfunction in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 23 (4), 100393.
<https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2023.100393>.

American Psychiatric Association (2013). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – quinta edizione*. Raffaello Cortina.

Arns, M. (2012). EEG-Based Personalized Medicine in ADHD: Individual Alpha Peak Frequency as an Endophenotype Associated with Nonresponse. *Journal of Neurotherapy*, 16(2), 123–141.
<https://doi.org/10.1080/10874208.2012.677664>

Arns, M., Clark, C. R., Trullinger, M., deBeus, R., Mack, M., & Aniftos, M. (2020). Neurofeedback and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in children: Rating the Evidence and Proposed Guidelines. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 45(2), 39–48.
<https://doi.org/10.1007/s10484-020-09455-2>

* Bandura, A., & Walters, R. H. (1977). *Social learning theory* (Vol.1). Prentice Hall.

Bellgrove, M.A., Hester, R., & Garavan, H. (2004). The functional neuroanatomical correlates of response variability: Evidence from a response inhibition task. *Neuropsychologia*, 42(14),1910-1916.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.05.007>

Bluschke, A., Eggert, E., Friedrich, J., Jamous, R., Prochnow, A., Pscherer, C., & Beste, C. (2022). The effects of different theta and beta neurofeedback training protocols on cognitive control in ADHD. *Journal of Cognitive Enhancement*, 6(4), 463-477.
<https://doi.org/10.1007/s41465-022-00255-6>

Buitelaar, J., Bölte, S., Brandeis, D., Caye, A., Christmann, N., Cortese, S., ... & Banaschewski, T. (2022). Toward precision medicine in ADHD. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 900981.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.900981>

Bymaster, F. P., Katner, J.S., Nelson, D. L., Hemrick-Luecke, S. K., Threlkeld, P. G., Heiligenstein, J. H., Morin, S. M., Gehlert, D. R., & Perry, K. W. (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: A potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 27(5), 699–711.
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00346-9)

Chen, M. H., Huang, K. L., Hsu, J. W., & Tsai, S. J. (2019). Treatment-resistant attention-deficit hyperactivity disorder: Clinical significance, concept, and management. *Taiwan Journal of Psychiatry*, 33(2), 66-75.
https://doi.org/10.4103/TPSY.TPSY_14_19

Childress, A. C. (2015). A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 12, 27-39.
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S59270>

Clarke, A. R., Barry, R. J., & Johnstone, S. J. (2020). Resting state EEG power research in attention-deficit/hyperactivity disorder: a review update. *Clinical Neurophysiology*, 131, 1463–1479.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.03.029>

Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A. J., Carucci, S., Atkinson, L. Z., Tessari, L., Banaschewski, T., Coghill, D., Hollis, C., Simonoff, E., Zuddas, A., Barbui, C., Purgato, M., Steinhausen, H.-C., Shokraneh, F., Xia, J., & Cipriani, A. (2018). Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 5(9), 727-738.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4)

Costello, E. J., & Maughan, B. (2015). Annual Research Review: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(3), 251–279.
<https://doi.org/10.1111/jcpp.12371>

Evans, S. W., Owens, J. S., & Bunford, N. (2014). Evidence-based psychosocial treatments for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of clinical child and adolescent psychology*, 43(4), 527–551.
<https://doi.org/10.1080/15374416.2013.850700>

Faraone, S. V. (2018). The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 87, 255-270.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.001>

Faraone, S. V., & Buitelaar, J. (2010). Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 19(4), 353-364.
<https://doi.org/10.1007/s00787-009-0054-3>

Findling, R. L., Candler, S. A., Nasser, A. F., Schwabe, S., Yu, C., Olivares, J. -G., . O’Neal, W., & Newcorn, J., H. (2021). Viloxazine in the Management of CNS Disorders: A Historical Overview and Current Status. *CNS Drugs*, 35(6), 643-653.
<https://doi.org/10.1007/s40263-021-00825-w>

Gajria, K., Lu, M., Sikirica, V., Greven, P., Zhong, Y., Qin, P., & Xie, J. (2014). Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic literature review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 1543-1569.

<https://doi.org/10.2147/NDT.S65721>

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)

Garcia-Argibay, M., Bürkner, P. C., Lichtenstein, P., Zhang, L., D'Onofrio, B. M., Andell, P., Chang, Z., Cortese, S., & Larsson, H. (2024). Methylphenidate and short-term cardiovascular risk. *JAMA Network Open*, 7(3), e241349.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.1349>

Garcia Pimenta, M., Brown, T., Arns, M., & Enriquez-Geppert, S. (2021). Treatment efficacy and clinical effectiveness of EEG neurofeedback as a personalized and multimodal treatment in ADHD: A critical review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 17, 637-648.

<https://doi.org/10.2147/NDT.S251547>

Garnock-Jones, K. P., & Keating, G. M. (2009). Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Paediatric Drugs*, 11(3), 203-226.

<https://doi.org/10.2165/00148581-200911030-00005>

Himmelmeier, L., & Werheid, K. (2024). Neurofeedback Training in Children with ADHD: A Systematic Review of Personalization and Methodological Features Facilitating Training Conditions. *Clinical EEG and Neuroscience*, 55(6), 625-635. [10.1177/15500594241279580](https://doi.org/10.1177/15500594241279580)

Hoza, B., & Shoulberg, E. K. (2024). Transdiagnostic considerations are critical to understanding childhood neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, 18, 1385873.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1385873>

Kee, M. E., Ng, N. C. S., & Wong, R. S. Y. (2025). Neurofeedback and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review on the potential and challenges. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 61, 75.

<https://doi.org/10.1186/s41983-025-00999-w>

Kumar, U., Arya, A., & Agarwal, V. (2021). Neural network connectivity in ADHD children: An independent component and functional connectivity analysis of resting state fMRI data. *Brain Imaging and Behavior*, 15(1), 157-165.

<https://doi.org/10.1007/s11682-019-00242-0>

- Larsen, L. B., Daley, D., Lange, A. M., Sonuga-Barke, E., Thomsen, P. H., & Rask, C. U. (2021). Effect of parent training on health-related quality of life in preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A secondary analysis of data from a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 60(6), 734–744.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.04.014>
- Lee, S. H., Song, D. H., Kim, B. N., Joung, Y. S., Ha, E. H., Cheon, K. A., Shin, Y. J., Yoo, H. J., & Shin, D. W. (2009). Variability of response time as a predictor of methylphenidate treatment response in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder. *Yonsei Medical Journal*, 50(5), 650–656.
<https://doi.org/10.3349/ymj.2009.50.5.650>
- Lee, Y. C., Chen, C. R., & Lin, K. C. (2022). Effects of Mindfulness-Based Interventions in Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(22), 15198.
<https://doi.org/10.3390/ijerph192215198>
- Lee, Y. C., Yang, H. J., Chen, V. C. H., Lee, W. T., Teng, M. J., Lin, C. H., & Gossop, M. (2016). Meta-analysis of quality of life in children and adolescents with ADHD: By both parent proxy-report and child self-report using PedsQL™. *Research in Developmental Disabilities*, 51, 160–172.
<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.11.009>
- Li, Y., Tian, C., Xu, L., Pei, L., Huang, X., & Wang, X. (2025). EEG-Guided Adaptive Learning: A new neuroeducational approach to the facilitation of cognitive control in ADHD children. *Child: Care, Health and Development*, 51(4), e70113.
<https://doi.org/10.1111/cch.70113>
- Lin, F. L., Sun, C. K., Cheng, Y. S., Wang, M. Y., Chung, W., Tzang, R. F., Chiu, H. J., Cheng, Y. C., & Tu, K. Y. (2022). Additive effects of EEG neurofeedback on medications for ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 12, 20401.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-23015-0>
- Marquet-Doléac, J., Biotteau, M., & Chaix, Y. (2024). Behavioral Parent Training for School-Aged Children With ADHD: A Systematic Review of Randomized Control Trials. *Journal of Attention Disorders*, 28(3), 377–393.
<https://doi.org/10.1177/10870547231211595>
- Marzbani, H., Marateb, H., & Mansourian, M. (2016). Neurofeedback: a comprehensive review on system design, methodology and clinical applications. *Basic and Clinical Neuroscience*, 7(2), 143–158.
<https://doi.org/10.15412/J.BCN.03070208>
- Matsuzaki, Y., Nouchi, R., Sakaki, K., Dinét, J., & Kawashima, R. (2023). The effect of cognitive training with neurofeedback on cognitive function in healthy adults: a

systematic review and meta-analysis. *Healthcare*, 11(6), 843.
<https://doi.org/10.3390/healthcare11060843>

Meisel, V., Servera, M., Garcia-Banda, G., Cardo, E., & Moreno, I. (2013). Neurofeedback and standard pharmacological intervention in ADHD: A randomized controlled trial with six-month follow-up. *Biological Psychology*, 94(1), 12-21.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.04.015>

Mesroghli, R., & Tabatabaei, S. M. (2025). Genetics and Neuroscience Biomarkers in Attention-deficit/hyperactivity disorder: Insights toward Precision Medicine, A Systematic Review. *Journal of Advanced Biomedical Sciences*, 16(1).
<https://doi.org/10.18502/jabs.v16i1.20131>

Michelson, D., Faries, D., Wernicke, J., Kelsey, D., Kendrick, K., Sallee, F. R., Spencer, T., & the Atomoxetine ADHD Study Group (2001). Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*, 108(5), e83.
<https://doi.org/10.1542/peds.108.5.e83>

Monastra, V. J., Monastra, D. M., & George, S. (2002). The effects of stimulant therapy, EEG biofeedback, and parenting style on the primary symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 27(4), 231-249.
<https://doi.org/10.1023/A:1021018700609>

Moreno, A., Duno, L., Hoekzema, E., Picado, M., Martin, L. M., Fauquet, J., & Villarroya, O. (2014). Striatal volume deficits in children with ADHD who present a poor response to methylphenidate. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 23, 805–812.
<https://doi.org/10.1007/s00787-013-0500-7>

Newcorn, J. H., Sutton, V. K., Weiss, M. D., & Summer, C. R. (2009). Clinical responses to atomoxetine in attention-deficit/hyperactivity disorder: the Integrated Data Exploratory Analysis (IDEA) study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(5), 511-518.
<https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e31819c55b2>

Norman, L. J., Sudre, G., Bouyssi-Kobar, M., Sharp, W., & Shaw, P. (2021). A longitudinal study of resting-state connectivity and response to psychostimulant treatment in ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 178, 744–751.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081208>

Olbrich, S., Van Dinteren, R., & Arns, M. (2016). Personalized medicine: review and perspectives of promising baseline EEG biomarkers in major depressive disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology*, 72(3-4), 229-240.
<https://doi.org/10.1159/000437435>

Omejc, N., Rojc, B., Battaglini, P. P., & Marusic, U. (2019). Review of the therapeutic neurofeedback method using electroencephalography: EEG Neurofeedback. *Bosnian*

Journal of Basic Medical Sciences, 19(3), 213–220.
<https://doi.org/10.17305/bjbms.2018.3785>

Ossadtchi, A., Shamaeva, T., Okorokova, E., Moiseeva, V., & Lebedev, M. A. (2017). Neurofeedback learning modifies the incidence rate of alpha spindles, but not their duration and amplitude. *Scientific Reports*, 7, 3772
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-04012-0>

Panei, P., & Arcieri, R. (2013). Il registro dell'ADHD: valutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci e promozione dell'appropriatezza. *Recenti Progressi in Medicina*, 104(6), 254.
<https://doi.org/10.1701/1295.14326>

Parlatini, V., Radua, J., Solanes Font, A., Wichers, R., Maltezos, S., Sanefuji, M., Dell'Acqua, F., Catani, M., Thiebaut de Schotten, M., & Murphy, D. (2023). Poor response to methylphenidate is associated with a smaller dorsal attentive network in adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Translational Psychiatry*, 13, 303.
<https://doi.org/10.1038/s41398-023-02598-w>

Rajabi, S., Pakize, A., & Moradi, N. (2020). Effect of combined neurofeedback and game-based cognitive training on the treatment of ADHD: A randomized controlled study. *Applied Neuropsychology: Child*, 9(3), 193-205.
<https://doi.org/10.1080/21622965.2018.1556101>

Sadozai, A.K., Sun, C., Demetriou, E.A., Lampit, A., Munro, M., Perry, N., Boulton, K. A., & Guastella, A. J. (2024) Executive function in children with neurodevelopmental conditions: a systematic review and meta-analysis. *Nature Human Behaviour*, 8,2357–2366.
<https://doi.org/10.1038/s41562-024-02000-9>

Shin, J. Y., Roughead, E. E., Park, B. J., & Pratt, N. L. (2016). Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder: nationwide self controlled case series study. *BMJ*, 353, i2550.
<https://doi.org/10.1136/bmj.i2550>

Sibley, M. H., Graziano, P. A., Kuriyan, A. B., Coxe, S., Pelham, W. E., Rodriguez, L., Sanchez, F., Derefinko, K., Helseth, S., & Ward, A. (2016). Parent-teen behavior therapy + motivational interviewing for adolescents with ADHD. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 84(8), 699–712.
<https://doi.org/10.1037/ccp0000106>

Smith, J. D., Dishion, T. J., Shaw, D. S., Wilson, M. N., Winter, C. C., & Patterson, G. R. (2014). Coercive family process and early-onset conduct problems from age 2 to school entry. *Development and Psychopathology*, 26(4), 917–932.
<https://doi.org/10.1017/s0954579414000169>

Snyder, S. M., Quintana, H., Sexson, S. B., Knott, P., Haque, A. F., & Reynolds, D. A. (2008). Blinded, multi-center validation of EEG and rating scales in identifying ADHD within a clinical sample. *Psychiatry Research*, 159, 346–358.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.05.006>

Snyder, S. M., Rugino, T. A., Hornig, M., & Stein, M. A. (2015). Integration of an EEG biomarker with a clinician's ADHD evaluation. *Brain and Behavior*, 5, e00330.

<https://doi.org/10.1002/brb3.330>

Sonuga-Barke, E., Bitsakou, P., & Thompson, M. (2010). Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(4), 345–355.

<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2009.12.018>

Treves, I. N., Greene, K. D., Bajwa, Z., Wool, E., Kim, N., Bauer, C. C. C., Bloom, A. P., Pagliaccio, D., Zhang, J., Whitfield-Gabrieli, S., & Auerbach, R. P. (2024). Mindfulness-based neurofeedback: A systematic review of EEG and fMRI studies. *Imaging Neuroscience*, 2.

https://doi.org/10.1162/imag_a_00396

Van Doren, J., Arns, M., Heinrich, H., Vollebregt, M. A., Strehl, U., & Loo, S. K. (2019). Sustained effects of neurofeedback in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 28(3), 293-305.

<https://doi.org/10.1007/s00787-018-1121-4>

Verghese, C., Patel, P., & Abdijadid, S. (2024). *Methylphenidate*. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Vicari, S., & Caselli, M. C. (2017). *Neuropsicologia dell'età evolutiva: Prospettive teoriche e cliniche*. Il Mulino, Bologna.

Wang, T. S., Wang, S. S., Wang, C. L., & Wong, S. B. (2024). Theta/beta ratio in EEG correlated with attentional capacity assessed by Conners Continuous Performance Test in children with ADHD. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1305397.

<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1305397>

Westwood, S. J., Aggensteiner, P. M., Kaiser, A., Nagy, P., Donno, F., Merkl, D., Balia, C., Goujon, A., Bousquet, E., Capodiferro, A. M., Derks, L., Purper-Ouakil, D., Carucci, S., Holtmann, M., Brandeis, D., Cortese, S., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2025). Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry*, 82(2), 118–129.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.3702>

Wilens, T. E., Morrison, N. R., & Prince, J. (2011). An update on the pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(10), 1443-1465.

<https://doi.org/10.1586/ern.11.137>

Wu, G., He, Q., Li, D., Zhang, Z., Miao, J., & Shu, Y. (2024). Comparative Efficacy of Neurofeedback Interventions for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children: A Network Meta-Analysis. *Brain and Behavior*, 14(12), e70194.
<https://doi.org/10.1002/brb3.70194>

Yang, W., Yuan, J., Ding, L., & Chow, S. K. K. (2026). A neurofeedback-guided EEG and BCI framework for personalized attention rehabilitation in ADHD. *Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2026.03.010>

Young, Z., Moghaddam, N., & Tickle, A. (2020). The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Adults With ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Attention Disorders*, 24(6), 875-888.
<https://doi.org/10.1177/1087054716664413>

Zhong, X., Yuan, X., Dai, Y., Zhang, X., & Jiang, C. (2025). Neurofeedback training for executive function in ADHD children: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 15, 28148.
<https://doi.org/10.1038/s41598-025-94242-4>

Zhou, J., Jiang, W., Wang, J., & Dou, J. (2025). Network meta-analysis of the effects of long-term non-pharmacologic treatment on inhibitory control in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 187, 261-276.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2025.05.028>

Zou, X., Yu, F., Huang, Q., & Huang, Y. (2025). The effect of cognitive training on children with attention deficit and hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Applied Neuropsychology: Child*, 14(3), 329-338.
<https://doi.org/10.1080/21622965.2024.2305874>

* = fonte non direttamente consultata

SITOGRAFIA:

<https://ebiadhd-database.org/dashboard?category=medication>

<https://www.fda.gov/drugs>