

## L'ADHD e l'intervento multimodale

Monica Rea<sup>(a)</sup>, Laura Braccini<sup>(b)</sup>, Giovanni Laviola<sup>(c)</sup> e Rosa Ferri<sup>(b)</sup>

<sup>(a)</sup>Facoltà di Psicologia, Dip. 39, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

<sup>(b)</sup>Facoltà di Psicologia, Dip. 146, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

<sup>(c)</sup>Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Riassunto.** Nel settembre 2003 è stato avviato in Italia, presso l'Istituto Superiore di Sanità, il Registro Nazionale per l'Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), su indicazione e supporto del Ministero della Salute e dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Il Registro nasce con lo scopo di disporre di un organo di controllo e di monitoraggio delle prescrizioni di Ritalin, il farmaco attualmente di elezione per questa sindrome neuropsichiatrica, tipica della tarda infanzia e adolescenza. La presente rassegna vuole sottolineare la necessità che i protocolli di intervento descritti dal Registro, e relativi alle procedure di prescrizione del metilfenidato, non siano visti semplicemente come la legittimazione di un uso incondizionato ed esclusivo del farmaco. La terapia farmacologica, qualora sia ritenuta necessaria, dovrebbe essere sempre inserita all'interno di un piano di intervento multimodale comprendente trattamenti di natura psicologica. Nel presente lavoro, dopo un'ampia panoramica su quelli che sono gli aspetti principali e più dibattuti dell'ADHD, focalizziamo l'attenzione sull'importanza degli interventi psicologici e sulla loro non trascurabilità accanto alla terapia farmacologica.

*Parole chiave:* ADHD, Registro Nazionale dell'ADHD, metilfenidato, trattamento multimodale, terapia psicologica.

**Summary** (*ADHD and multimodal intervention*). During the year 2003, the National Register of the Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) has been implemented in Italy. It was commissioned by the Ministry of Health to the Istituto Superiore di Sanità, which is its leading technical and scientific body, with the aim to set up a sound database gathering detailed information on the prescription of Ritalin at the national level. The latter represents the most diffused elective drug treatment for such an early-onset neuropsychiatric syndrome. To this aim, the more prevalent theories on the pathogenesis of ADHD and the debate on therapy are reviewed and discussed. This paper is aimed at emphasizing that this kind of systematic data gathering of such a Register has not to be meant an unconditional approval of a therapeutical approach based on drug therapy only. Pharmacological therapies may or may not be included within the frame of a multimodal complex treatment plan which should also rely on psychological intervention.

*Key words:* ADHD, National Register of ADHD, methylphenidate, multimodal intervention, psychological therapy.

### INTRODUZIONE

Nel settembre 2004 è stato avviato in Italia il Registro Nazionale per l'Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), disponibile all'indirizzo [www.epicentro.iss.it/problemi/attenzione/registro.htm](http://www.epicentro.iss.it/problemi/attenzione/registro.htm). Tale registro, unico per questo tipo di problema in tutto il mondo, è stato commissionato dal Ministero della Salute all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per avere un organo di controllo e di monitoraggio sull'uso del Ritalin (metilfenidato), farmaco utilizzato per il trattamento dell'ADHD che, ritirato dal mercato italiano nel 1989 per l'uso improprio che ne veniva fatto, è stato da poco riammesso dalla Commissione Unica del Farmaco (CUF) con Decreto del 22 luglio 2004. La procedura indicata dal Registro (coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'ISS, dall'Agenzia Italiana del Farmaco-AIFA e dalla Direzione Generale dei Medicinali e dei Dispositivi dei medici del Ministero della Salute) prevede che i bambini con manifestazioni indicative di ADHD siano inviati, da parte del proprio pediatra, o dai medici e psicologi scolastici,

o dagli insegnanti, o dal consultorio familiare, ai Centri di Riferimento Regionali (individuati dalle singole Regioni nel numero di almeno uno per regione) presso i quali verrà elaborata la procedura diagnostica ed, eventualmente, valutato il miglior approccio terapeutico. Nel caso in cui si ritenga necessaria la terapia farmacologica, gli specialisti dei Centri di riferimento predisporranno il piano terapeutico e invieranno il bambino al pediatra di libera scelta (PLS) per la prescrizione del metilfenidato. Lo stesso pediatra prescriverà il farmaco ed effettuerà successive visite di controllo a distanza di un mese, due mesi, sei mesi e un anno, con il supporto dei neuropsichiatri del Centro. Questi ultimi invieranno i dati all'ISS che a sua volta inserirà i casi segnalati in un database (garantendo la massima privacy) e invierà trimestralmente ai centri di riferimento un'analisi descrittiva del Registro stesso.

Tenuto conto di questo, si auspica che il Registro Nazionale e il protocollo di intervento da esso previsto non siano visti come la legittimazione di un uso incondizionato ed esclusivo del metilfenidato. Il Ritalin,

così come tutti gli altri farmaci utilizzati nell'ADHD, va ad agire unicamente sui sintomi centrali del disturbo (iperattività, deficit dell'attenzione e impulsività) senza avere alcun effetto su tutta quella serie di disturbi secondari che sono collegati e che, in buona parte, derivano da essi.

Il disagio psicologico (derivato dalla bassa autostima e dal senso di inadeguatezza), i problemi a livello cognitivo e comportamentale, le difficoltà nell'apprendimento scolastico e un basso livello di competenze sociali, possono essere trattati e risolti soltanto con trattamenti e forme di sostegno di natura differente da quella farmacologica. A tale proposito gli interventi psicosociali centrati sulla famiglia e sulla scuola e la terapia cognitivo-comportamentale (*behavior therapy*) hanno dimostrato di essere molto efficaci e di dare buoni risultati nei bambini con problemi di condotta e problemi di attenzione di vario grado.

Anche se alcune ricerche sembrano confermare la natura organica dell'ADHD, questo non vuol dire che il trattamento debba essere esclusivamente di tipo biologico. La terapia farmacologica, qualora venga individuata come trattamento adatto per il bambino, dovrebbe essere sempre inserita all'interno di un piano di intervento di tipo multimodale, un concetto questo che trova sostenitori anche tra coloro che sono fautori del trattamento farmacologico e della sua insostituibilità. Lo stesso Registro vincola la prescrizione del metilfenidato alla predisposizione di un piano terapeutico semestrale da parte del Centro clinico accreditato alla diagnosi e alla terapia, proprio per garantire che la diagnosi sia accurata e che non venga fatto un uso improprio del farmaco.

#### ***Cos'è l'Attention deficit hyperactivity disorder?***

L'ADHD è il disturbo infantile più frequentemente diagnosticato, con una prevalenza che varia tra il 3% e il 10% [1-6]. Solitamente le percentuali riscontrate negli Stati Uniti sono più elevate rispetto a quelle degli altri paesi a causa, molto probabilmente, dei diversi procedimenti diagnostici utilizzati. I principi in base ai quali viene fatta la diagnosi vengono determinati dall'orientamento prevalente sull'eziopatogenesi del disturbo; questo fa sì che mentre negli Stati Uniti il maggiore peso attribuito alle determinanti organiche e biologiche comporta l'utilizzo di strumenti oggettivi come test e questionari ricavati generalmente dai criteri del DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual*), in Europa la maggiore attenzione data alle determinanti psicologiche e ambientali [7] comporta l'utilizzo di procedimenti di valutazione soggettiva come il colloquio con il bambino e con gli adulti di riferimento e l'osservazione del comportamento del piccolo. È stato dimostrato che utilizzando gli stessi strumenti diagnostici si ottengono risultati simili anche tra bambini di aree geografiche distinte [8].

L'inattenzione, l'iperattività e l'impulsività (cioè la difficoltà a controllare l'attività cognitiva, motoria ed emotiva) costituiscono i sintomi centrali (*core symptoms*) dell'ADHD, ai quali si aggiunge una sintomatologia comportamentale secondaria caratterizzata da

aggressività, difficoltà relazionali, immaturità ed isolamento. I primi casi di questa patologia furono segnalati negli anni Trenta [9, 10] da alcuni studiosi che avevano individuato un gruppo di bambini con disturbi del comportamento caratterizzati da iperattività, instabilità attentiva e mnemonica, impulsività, aggressività e difficoltà di apprendimento di vario tipo, tutte manifestazioni che venivano attribuite alla presenza di lesioni di origine infiammatoria del sistema nervoso centrale (SNC) [11]. Per denominare questa condizione i clinici cercarono di coniare una definizione che permettesse di differenziarla dai disturbi di origine emotiva. Si susseguirono così diverse definizioni, dall'"instabilità psicomotoria" degli autori francesi [12] al "danno cerebrale minimo" cambiato poi in "disfunzione cerebrale minima" dagli autori di lingua inglese [10, 13, 14], fino alla definizione di "sindrome ipercinetica" suggerita da Levy (il primo a codificare i disturbi psichici dell'infanzia e dell'adolescenza) nel 1966 [15] e poi inserita nello schema nosografico dell'ICD-9 (1969) [16].

L'incidenza dell'ADHD è più alta nei maschi con un rapporto maschi/femmine che varia da 3:1 a 10:1 a seconda degli studi. Non si è giunti ancora a chiarire questa maggiore vulnerabilità, anche se si può constatare come i bambini tendano a prevalere rispetto alle bambine anche in altri disturbi dell'SNC, come alcuni tipi di epilessia, la paralisi cerebrale, l'autismo, la sindrome di Tourette e i disturbi psichiatrici in generale.

Esperienze cliniche e ricerche recenti hanno messo in luce come l'ADHD, pur essendo una patologia tipica dell'infanzia, in molti casi si prolunghi anche nell'età adulta [17-19].

Studi di follow-up mostrano che bambini con ADHD continuano a presentare, in maniera più o meno accentuata, gli stessi problemi dell'infanzia anche durante l'adolescenza (nel 70% dei casi) [20] e l'età adulta (dal 30% al 50% dei casi) [21]. Generalmente, con l'aumentare dell'età l'iperattività e l'impulsività diminuiscono mentre permangono i problemi di attenzione [22]. Studi condotti su adulti con ADHD trattati clinicamente mostrano che circa la metà dei soggetti presenta alti livelli di iperattività e di impulsività e fino al 90% dei soggetti sintomi attentivi [23]. Come i bambini anche gli adulti solitamente presentano, associati ai sintomi centrali dell'ADHD problemi relativi alla sfera cognitiva. Tali problemi riguardano nello specifico le funzioni esecutive [24,19], che hanno a che fare con la codificazione e la manipolazione dell'informazione oltre che all'organizzazione e alla gestione del tempo.

Dalle testimonianze raccolte nel corso di indagini condotte negli Stati Uniti su adulti con problemi comportamentali a cui è stata fatta una diagnosi di ADHD, emergono storie di infanzia caratterizzate da difficoltà scolastiche e da problemi disciplinari tanto che tra di essi si registrano alte percentuali di bocciature e di inserimento in classi speciali [25]. Questi problemi spesso continuano anche al college, dove i soggetti ADHD conseguono punteggi più bassi rispetto agli altri, impiegano più tempo nel terminare gli studi e presentano percentuali più alte di abbandoni [26]. Tanto gli adolescenti quanto gli adulti presentano

problemi anche nella sfera delle competenze sociali, hanno pochi amici a causa della loro scarsa abilità nelle relazioni interpersonali e soffrono di bassa autostima e di scarsa fiducia in sé stessi. Tendono ad avere uno status socioeconomico più basso, cambiano lavoro con frequenza e hanno scarse probabilità di mantenere un impiego professionale. Nell'ambito dell'affettività hanno relazioni instabili e con più facilità di andare incontro a separazioni e divorzi [27]. Vengono spesso fermati per eccesso di velocità e sono spesso coinvolti in incidenti automobilistici [28]. A partire dai venti anni di età, cominciano ad esibire tratti di personalità antisociale a volte collegata con l'abuso di sostanze come alcol, tabacco e altre droghe e da propensione per il gioco d'azzardo [29].

Anche se il DSM-IV [30] non fa menzione di una forma adulta di ADHD i medesimi criteri diagnostici possono essere utilizzati per effettuare una diagnosi anche dopo l'infanzia. Generalmente le informazioni necessarie per la valutazione vengono raccolte tramite interviste cliniche somministrate sia al soggetto che ai suoi familiari. Ad esse si accostano a volte anche delle rating scales create specificatamente per l'adulto, come l'*ADHD rating scales* e la *Conners rating scales*. Le domande delle interviste e delle rating scales sono finalizzate a definire il quadro sintomatologico del soggetto non solo attuale ma anche passato con lo scopo di verificare se durante l'infanzia vi sia stata la presenza di ADHD non diagnosticato. Oltre a quelli utilizzati nell'età evolutiva (che vedremo più avanti), protocolli utili per la diagnosi ADHD nell'adulto sono l'*University of Massachusetts medical center protocol* [31], il *Brown attention deficit disorder scale* e la *Wender-Reimherr scales* [32].

Dal momento che l'ADHD dell'età adulta è una patologia poco nota e quindi, di conseguenza, poco diagnosticata, non si hanno delle indicazioni precise relative al suo trattamento in questa fascia d'età. Vi sono diversi studi sull'uso di quei farmaci che costituiscono il trattamento di prima scelta per bambini e adolescenti. In una retrospettiva sulla letteratura relativa a questo tema, condotta di recente da Wilens, sono stati individuati 15 studi aventi come oggetto l'uso dei farmaci stimolanti negli adulti con ADHD (per un totale di 482 soggetti) e 27 studi (per un totale di 1179 soggetti) su altre categorie di farmaci tra cui antidepressivi, inibitori della ricaptazione della norepinefrina e agenti antiipertensivi [33]. Trial clinici controllati hanno mostrato come i farmaci stimolanti [34], gli antidepressivi [35] e le anfetamine [36] portino a significativi miglioramenti dei sintomi dell'ADHD. Nonostante questi risultati devono comunque essere condotti ulteriori studi per poter valutare l'efficacia e la tollerabilità di tali farmaci anche a lungo termine.

Generalmente nell'adulto con ADHD, ancor più che nel bambino, sono necessari, oltre agli interventi farmacologici, anche interventi di tipo educativo, psicologico e sociale [19]. Consulenze individuali, gruppi di sostegno, terapie di coppia e familiare possono essere molto utili nell'aiutare il soggetto ad avere una vita normale sia dal punto di vista comportamentale che delle relazioni

con gli altri. Ad esso deve essere spiegata accuratamente la diagnosi che gli è stata fatta e deve essere aiutato a ricostruire e a rileggere la sua storia passata nella nuova chiave di lettura che gli è stata data. Solitamente gli adulti con ADHD hanno sofferto nel passato e continuano a soffrire nel presente stati di frustrazione e di scoraggiamento, di sentimenti di incapacità personale e di bassa autostima. Per questo è importante che siano aiutati a riacquistare fiducia in sé stessi e a costruirsi una nuova immagine di sé, così come pure ad acquisire nuove abilità e competenze sociali.

## EZIOPATOGENESI

### Fattori organici

Tra gli studi relativi ai meccanismi patogenetici alla base dell'ADHD, una parte rilevante è stata dedicata alla dimostrazione dell'esistenza di una componente genetica (*Tabella 1*). Gli studi condotti sulle coppie di gemelli, sui bambini adottati e sulle famiglie con soggetti ADHD hanno dato prova di una familiarità del disturbo [37-40]. Sulla base di tali studi, negli ultimi anni l'interesse per la genetica molecolare dell'ADHD è enormemente aumentato e dal 1999 ogni anno ricercatori provenienti da ogni parte del mondo si riuniscono nell'ambito del meeting dell'ADHD Molecular genetic network. La maggior parte delle ricerche condotte in questo ambito ha come oggetto i geni correlati al sistema dopaminergico [41, 42], tra queste numerose sono quelle che riguardano il gene (DRD4) del recettore dopaminergico D4. Si pensa, infatti, che una variante di questo gene (riguardante nello specifico l'allele 7) sia un fattore predisponente all'ADHD. Il primo ad occuparsi di questa associazione è stato LaHoste che in una ricerca condotta qualche anno fa aveva riportato risultati positivi concordanti con l'ipotesi di partenza [43]. Dopo quella di LaHoste sono state condotte altre ricerche con l'intento di replicare questi risultati, ma nessuna ha confermato in modo consistente l'esistenza di un'associazione diretta tra la variante del gene DRD4 e l'ADHD [44-48].

Per spiegare la patogenesi dell'ADHD sono state elaborate anche ipotesi neurotrasmettitoriali che si concentrano soprattutto sui sistemi noradrenergici e dopaminergici. Secondo tali ipotesi i sintomi comportamentali caratteristici del bambino con ADHD dipendono da squilibri riguardanti la dopamina e la norepinefrina. Ne sono un esempio gli studi condotti su modelli animali [49, 50] e sull'effetto positivo che gli psicostimolanti hanno sui sintomi dell'ADHD [51].

### Fattori ambientali

Nonostante gli studi volti a dimostrare l'esistenza di una componente genetica nella determinazione dell'ADHD, non mancano le ricerche su fattori ambientali considerati responsabili, totalmente o solo in parte, della genesi di questo disturbo (*Tabella 1*).

In tali ricerche vengono considerati gli effetti che specifici eventi stressanti pre- e peri-natali possono avere sulle future capacità cognitive e attentive del bambino e sul suo comportamento. Per quanto riguar-

**Tabella 1** | *Eziopatogenesi dell'ADHD e intervento multimodale*

Fattori organici	Fattori ambientali
Anomalie genetiche DRD4 DRD5 DAT1 NET1 5-HTT 5-HT ADRA2A	Prenatali Fumo Alcol Eroina/cocaina
Anomalie cerebrali Area prefrontale (in particolare emisfero destro) Ridotto volume totale del cervello Ridotto volume di specifiche aree cerebrali	Perinatali Ipossia durante il parto
Anomalie della via catecolinergica Trasmissione della norepinefrina Trasmissione della dopamina	Postnatali Intolleranze o allergie alimentari Esposizione a piombo

da gli stressors prenatali l'attenzione si è concentrata in particolar modo sull'uso da parte delle madri durante la gravidanza di sostanze tossiche tra cui il fumo di sigaretta [52-55], l'alcol [56-58] e droghe quali eroina e cocaina [59, 60]. Anche se la maggior parte di questi studi mostra l'esistenza di una certa relazione tra l'uso di tali sostanze nelle madri e lo sviluppo dell'ADHD nei loro bambini, non vi sono dati che possano far considerare tali fattori come causa unica del disturbo. È difficile in questo genere di studi poter separare la componente genetica da quella ambientale e capire quale delle due abbia più peso. La conclusione unanime alla quale sono giunti i vari ricercatori è che i fattori ambientali hanno un ruolo importante nel favorire la manifestazione di quei disturbi cognitivi e comportamentali per i quali però già esiste nel bambino una certa predisposizione genetica [61, 62].

Tra gli eventi prenatali considerati patogenetici dell'ADHD sono state prese in considerazione anche le condizioni di salute della madre durante la gravidanza. La giovane età, uno stato di scarsa salute generale, eclampsia, emorragia e stress dovuto a problemi familiari e personali, sono stati trovati positivamente correlati con successive diagnosi di ADHD nei bambini [62, 63].

Anche le difficoltà ostetriche perinatali sono state oggetto di studi. Alcuni autori ritengono che lo stato di ipossia causato dalle complicazioni del parto possa portare, oltre che ad ischemia, che è causa di molti disturbi neurologici e psichiatrici, anche ad anomalie del sistema dopaminergico, anomalie che come abbiamo visto si ipotizza siano connesse con i sintomi dell'ADHD. Hartsough e Lambert, esaminando la relazione tra ipossia perinatale e ADHD hanno constatato che il 17% delle madri di bambini iperattivi riferivano di condizioni di distress del feto durante il parto contro l'8% delle madri dei bambini del gruppo di controllo [63]. Nonostante questi risultati, comunque non si possono trarre conclusioni affrettate sul legame tra l'ipossia e l'ADHD. Difatti, mentre non vi sono dubbi sul fatto che l'ipossia, causando danni

al cervello, possa poi portare a problemi psichici, cognitivi e comportamentali, altrettanto non si può dire della sua relazione con l'ADHD.

Un altro possibile fattore causa di disturbi attentivi e comportamentali viene considerato il ridotto peso del bambino alla nascita (una condizione spesso legata a parto prematuro). A tale proposito sono stati condotti diversi studi [62-66], ma i risultati ottenuti sono piuttosto contrastanti. Per quanto riguarda le cause postnatali le ricerche si concentrano soprattutto intorno al fenomeno delle intolleranze o allergie alimentari [67, 68]. A partire dalla prima metà degli anni Settanta, numerose sono state le ipotesi di un legame tra l'ADHD e l'assunzione di alcuni alimenti contenenti specifiche sostanze, ipotesi che poi, nella maggior parte dei casi, sono state gradualmente abbandonate nel corso degli anni. Numerose sono anche le ricerche che indagano su una possibile relazione tra l'ADHD e l'intossicazione da piombo in bambini che vivono in aree contaminate da questo metallo [69].

Di notevole interesse sono quegli studi che danno peso alle determinanti psicosociali dell'ADHD. Halasz e Vance per esempio ritengono sia importante che, tanto nella fase della diagnosi che in quella del trattamento, vengano presi in considerazione oltre ai fattori biologici e ambientali anche i fattori psicologici, e tra questi in particolar modo al tipo di attaccamento che il bambino presenta nella primissima infanzia [70]. Biederman *et al.* [71] hanno evidenziato come i bambini con ADHD spesso provengano da famiglie disagiate ed abbiano solitamente almeno uno dei genitori con problemi psichici. Usando i sei indicatori di rischio di psicopatologia (forti contrasti coniugali, bassa classe sociale, famiglia numerosa, criminalità paterna, madre con disturbi mentali e affidamento del bambino ad altri) individuati da Rutter nell'ambito delle sue ricerche ormai classiche condotte sui bambini dell'isola di Wight e quelli di Londra [72, 73] Biederman ha evidenziato una connessione positiva tra questi e lo sviluppo dell'ADHD nel bambino.

## LA DIAGNOSI

### Processi diagnostici

Nell'effettuare una diagnosi di ADHD, oltre che dall'osservazione diretta del comportamento e dello stato mentale del bambino è importante ricavare informazioni dai genitori e dagli insegnanti. Spesso è difficile che durante la visita con il neuropsichiatra infantile, o lo psicologo, si presentino quegli stessi comportamenti che solitamente il piccolo mette in atto in situazioni naturali. Il trovarsi in un setting nuovo altamente strutturato, impegnato in attività interessanti dove riceve attenzione e una supervisione continua ed individuale o in una situazione in cui riceve ricompense frequenti per comportamenti appropriati, fa sì che il bambino non presenti quegli stessi sintomi che normalmente presenta a scuola e a casa. È per questo che sono importanti le informazioni fornite dai genitori e dagli insegnanti, in quanto questi possono osservare il bambino nella vita quotidiana in modo costante e continuato.

Esistono diverse interviste strutturate e scale di valutazione specifiche per genitori e/o insegnanti, in grado di contribuire notevolmente all'esecuzione di una diagnosi corretta. La *rating scale* più utilizzata è la *Conners parent and teacher rating scale* sviluppata nel 1969 dalla Conners [74,75] e di cui attualmente esistono varie versioni [76], vi sono poi, tra le altre, la *Child behavior checklist*, la *Teacher's report form (TRF)* della *Behavioral assessment for children (BASC)* e la *Barkley home situations questionnaire and School situations questionnaire*. Insieme a queste vi sono anche quelle *rating scales* derivate dai criteri del DSM-IV come la *DSM-IV ADHD/ODD scale (SNAP-IV)* e la *DSM-IV Conduct disorder checklist*. Nella maggior parte dei casi si tratta di scale originariamente create per la valutazione dei trattamenti psicofarmacologici nei bambini e poi successivamente applicate anche in ambito clinico.

Per acquisire informazioni sui comportamenti disattentivi e iperattivi l'ambiente scolastico risulta essere molto più adatto di quello domestico. È a scuola che il bambino trascorre gran parte della sua giornata ed è qui che gli insegnanti possono osservarne attentamente il comportamento e metterlo a confronto con quello dei coetanei. A volte poi è solo a scuola che la serietà di sintomi, già presenti prima dei sei anni, viene considerata inquadrabile in un disturbo comportamentale che richiede l'intervento di uno specialista. Inoltre, attraverso la somministrazione in classe di test psicoeducazionali e dai voti riportati dal bambino è possibile conoscere il suo livello intellettuale e rendersi conto dell'esistenza di eventuali disturbi dell'apprendimento. Tenuto conto di tutto ciò, è chiaro come il ruolo dell'insegnante sia centrale nella diagnosi del disturbo, un elemento che viene enfatizzato anche dall'American Psychiatric Association (APA) che nelle varie versioni del proprio sistema classificativo (DSM) ne sottolinea la validità [77].

Oltre ai resoconti forniti dai genitori e dagli insegnanti sono utili anche le osservazioni dirette, che possono essere condotte in situazioni naturalistiche o in situazioni appositamente create. Osservazioni strutturate condotte in stanze da gioco possono essere utili per individuare

bambini iperattivi e/o aggressivi [78], mentre osservazioni informali condotte in classe o in situazioni scolastiche meno strutturate, come durante la ricreazione o in mensa, possono dare informazioni importanti sia sul comportamento del bambino che sullo stile dell'insegnante e sulle caratteristiche dell'ambiente accademico e relazionale [79].

Durante il processo diagnostico è importante anche eseguire un accurato esame medico in modo tale da poter escludere la presenza di disturbi o patologie specifiche che potrebbero dare una spiegazione dei sintomi presentati dal bambino. È importante raccogliere informazioni sullo stato di salute sia presente che passato, quindi sapere se vi sono stati traumi cranici, esposizioni a sostanze tossiche prima e dopo la nascita, uso di farmaci o di droghe, meningiti, asma, allergie, febbri ricorrenti o altro. Un elettroencefalogramma può essere preso in considerazione se suggerito dall'esame neurologico e i test tiroidei devono essere eseguiti solo se si è in possesso di dati clinici che attestano una disfunzione tiroidea [80, 81]. In questa fase è anche importante raccogliere informazioni sulla storia della famiglia, prestando particolare attenzione all'incidenza in essa dei sintomi dell'ADHD e di eventuali disturbi psichiatrici. Informarsi sulla condizione psicosociale, sul livello economico, sulla presenza di conflitti coniugali e su malattie di genitori e fratelli è utile per avere un quadro complessivo dell'ambiente in cui vive il bambino e per capire quanto questo possa aver inciso sulla genesi dei suoi disturbi.

Tra le varie procedure di laboratorio utilizzate per monitorare le performance dei bambini con ADHD quella più conosciuta ed utilizzata è rappresentata dal *Continuous performance test (CPT)* [82]. Attraverso varie prove questo test misura l'attenzione del bambino facendo emergere quelle difficoltà che altrimenti, se presenti, sarebbero rilevabili soltanto a scuola o durante lo svolgimento dei compiti scolastici. Come tutti gli altri test utilizzati per misurare le performance attentive del bambino e, più in generale, anche quelle cognitive, il CPT non ha valore diagnostico. La presenza di problemi di attenzione non è una condizione sufficiente per poter fare una diagnosi certa di ADHD; i deficit attentivi sono propri anche di altri disturbi dell'età evolutiva, come il Disturbo della Condotta o i Disturbi d'ansia.

Così come per l'attenzione anche per gli altri due sintomi cardine dell'ADHD, cioè l'iperattività e l'impulsività, non esistono test specifici in grado di distinguere quando questi si presentano nell'ADHD e quando in altre situazioni patologiche. La scarsa validità discriminativa di tali sintomi fa sorgere la questione molto dibattuta se l'ADHD debba essere considerata come un'entità clinica a sé stante o come la manifestazione sintomatologica di disturbi vari. Questa questione si complica ancora di più se si tiene conto del fenomeno della comorbidità e dei vari modi in cui questa può presentarsi: l'ADHD e il disturbo associato possono esprimere la variabilità fenotipica dello stesso disturbo, oppure possono rappresentare due entità cliniche distinte e separate, o ancora l'ADHD potrebbe essere o la precoce manifestazione del distur-

bo associato o rappresentare un fattore di rischio per la sua insorgenza. Bernabei e collaboratori, attraverso una ricerca condotta su 60 bambini con diagnosi di ADHD, hanno cercato di chiarire questo problema e di delineare un possibile percorso del disturbo e del suo quadro clinico [83]. Dai risultati di tale ricerca emerge una visione "developmental" dell'ADHD, per cui il disturbo sarebbe soggetto ad evolversi con l'età e la diagnosi risulterebbe una diagnosi di "transizione". Secondo tale posizione il quadro sindromico presente nel bambino al momento della diagnosi tenderebbe a scomparire e/o a modificarsi e i sintomi che lo costituivano troverebbero nuova espressione in patologie più complesse che, nella maggior parte dei casi, si orientano nelle due grandi aree patologiche dei disturbi della condotta e dei disturbi depressivi.

### *Sistemi nosografici*

I due principali schemi nosografici utilizzati, soprattutto negli Stati Uniti, per fare una diagnosi di ADHD sono quelli contenuti nel DSM-IV (APA, 1994) [30] e nell'ICD 10 (WHO, 1992) [84]. Questi due sistemi diagnostici presentano una differente concettualizzazione dell'ADHD che porta ad una sua differente formulazione. In sostanza, mentre il DSM-IV dà uguale importanza alle due dimensioni distinte della disattenzione e dell'iperattività/impulsività, che a seconda del modo in cui sono combinate portano ad uno dei tre sottotipi dell'ADHD (Tipo combinato; Tipo con disattenzione predominante e Tipo con iperattività-impulsività predominanti), l'ICD 10 distingue nettamente una Sindrome Ipercinetica (che ha una ragion d'essere autonoma) da un ipotetico deficit attentivo, di cui viene sottolineata l'aspecificità e la frequente associazione con un alto numero di disturbi psichiatrici dell'età evolutiva.

Quando con il DSM III (APA 1980) [85] è stata introdotta la nuova definizione di ADHD, in cui veniva identificata la difficoltà di attenzione come sintomo centrale della sindrome, l'ICD 10 e la successiva edizione multiassiale specifica per il bambino e per l'adolescente (WHO 1996) [86] hanno mantenuto il vecchio termine di Sindrome Ipercinetica, anche se come dice il testo "è chiaro che, dal punto di vista del comportamento i disturbi dell'attenzione costituiscono una caratteristica centrale di queste sindromi". La nuova definizione di ADHD non viene usata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità "perché implica una conoscenza non ancora disponibile dei processi psicologici coinvolti e induce l'inclusione di bambini con ansia e stato di preoccupazione o sognanti ed apatici i cui problemi sono probabilmente di differente natura". Proprio per queste differenze è difficile fare comparazioni tra studi che utilizzano i due sistemi diagnostici (ad eccezione di quelli che escludono il sottotipo disattento e che considerano la categoria dei bambini ADHD formata soltanto da bambini iperattivi/impulsivi la cui disattenzione andrebbe considerata come una derivazione secondaria degli altri elementi comportamentali [87]).

La diagnosi dell'ICD 10 di Sindrome Ipercinetica con disturbo di attenzione associato, rispetto a quello

del DSM-IV, porta a delle sostanziali differenze anche nella rilevazione dell'incidenza del disturbo. Di fatti mentre per fare una diagnosi l'ICD10 richiede che siano presenti tanto i sintomi di disattenzione quanto quelli di iperattività, per il DSM-IV sono sufficienti sei sintomi tra quelli disattentivi o sei sintomi tra quelli iperattivi/impulsivi. Così, se con l'applicazione dell'ICD 10 le percentuali riscontrate si aggirano intorno all'1-2%, con l'applicazione dei principi del DSM-IV si sale al 5-7%.

Perché si possa parlare di ADHD secondo i criteri del DSM-IV, oltre alle condizioni suddette, è necessario che il quadro sindromico compaia prima dei 7 anni, che le anomalie da esso derivanti siano presenti in almeno due ambiti (per esempio sia a casa che a scuola), che la loro entità sia tale da interferire con le attività quotidiane e che non siano riferibili totalmente ad un'altra patologia. Inoltre, i sintomi di cui sopra devono essere presenti da almeno 6 mesi e con un'intensità tale da provocare disadattamento e da interferire con il livello di sviluppo.

Barkley, dell'Università del Massachusetts, pur riconoscendo la validità e il rigore dei criteri del DSM-IV trova in alcuni di essi dei punti deboli [88]. Secondo Barkley dovrebbe:

- essere prolungata da sei a dodici mesi la durata dei sintomi richiesta per poter fare una diagnosi di ADHD;
- essere modificato il contenuto di alcuni item perché scarsamente applicabili a soggetti di età adulta, soprattutto quelli sull'iperattività/impulsività;
- essere fissato a tre anni il limite inferiore di età per fare la diagnosi; ed infine
- eliminare come condizione diagnostica l'età di insorgenza fissata a sette anni dal momento che ciò non poggia su nessun dato empirico.

Barkley ritiene inoltre che andrebbero rivisti quegli item che sono stati ricavati da una ricerca sul campo il cui campione di riferimento era composto per la maggior parte da maschi e che per questo sono poco adatti e scarsamente applicabili alle bambine [89].

Un'altra differenza tra l'ICD 10 e il DSM-IV è il modo in cui viene affrontato il concetto di comorbilità. L'ICD 10 non consente la coesistenza di più disturbi tanto che è l'unico schema nosografico che prevede un codice apposito per definire una comorbilità quale è il "Disturbo Ipercinetico della Condotta" che soddisfa sia i criteri per la Sindrome Ipercinetica (F90) sia quelli per il Disturbo della Condotta (F91).

### *Considerazioni finali*

Nonostante l'utilizzo sempre più ampio del termine ADHD, esistono ancora delle incertezze sulla reale natura di tale condizione clinica. A volte questa viene considerata come l'estremo di una condizione temperamentale, a volte come il sintomo di vari disturbi e altre volte ancora come disturbo isolato con una sua chiara specificità diagnostica.

Questo stato di cose è motivato, in primo luogo, dall'impossibilità di individuare un test specifico per la diagnosi dell'ADHD che, quindi, viene realizzata attraverso la raccolta e la valutazione di informazioni

ricavate da vari test, questionari e rating scale, dall'osservazione del comportamento del bambino a scuola e a casa e dalla ricostruzione della storia del bambino e della sua famiglia.

In secondo luogo è motivato dal fatto che ancora non esiste un accordo nella comunità scientifica sui sistemi di classificazione dell'ADHD, e ciò fa propendere per la possibilità che la diagnosi sia errata perché sovrastima o sottostima dei sintomi.

### **Diagnosi differenziale**

Nel trattamento dell'infanzia bisogna stare molto attenti a non fare una diagnosi troppo affrettata in quanto i sintomi tipici dell'ADHD possono essere facilmente confusi con quelli di altri disturbi. Occorrerebbe infatti:

- condurre una diagnosi differenziale accurata diventa importante soprattutto per alcuni specifici disturbi, come la psicosi infantile. Se questa venisse erroneamente diagnosticata come ADHD e di conseguenza trattata con psicostimolanti, si avrebbe un peggioramento della sintomatologia;
- nel caso del Disturbo Bipolare è importante prestare molta attenzione al momento della diagnosi: la fase maniacale può essere confusa con lo stato di iperattività proprio dell'ADHD, così come l'iperattività e l'impulsività dell'ADHD possono essere considerati sintomi maniacali [90];
- a volte può essere difficile distinguere l'ADHD sia da alcuni disturbi ansiosi tipici del bambino, come il Disturbo Iperansioso e il Disturbo di Ansia da Separazione, sia da disturbi del comportamento quali il Disturbo della Condotta e il Disturbo Oppositivo Provocatorio;
- anche la Sindrome di Tourette può presentare alcune caratteristiche simili all'ADHD, tuttavia i tic vocali e motori che la caratterizzano possono essere facilmente identificati con un'osservazione attenta;
- una grave malnutrizione precoce può causare nel bambino sintomi di iperattività e di scarsa capacità attentiva, come pure alcune condizioni mediche quali l'ipotiroidismo [92] e l'ipertiroidismo [93];
- altre patologie che possono essere confuse sono legate a problemi relazionali interni alla famiglia, problemi che a volte possono consistere anche in maltrattamenti e abuso sessuale nei confronti del bambino;
- ancora, circostanze quali la gelosia nei confronti di un fratello, il cambiamento di abitazione, la morte o malattia di un genitore, possono favorire la comparsa di comportamenti agitati apparentemente immotivati. Si tratta in genere di disturbi che si manifestano per un periodo breve e che non hanno le caratteristiche tipiche dell'ADHD.

### **Comorbilità**

Non è escluso che alcuni di quei disturbi che possono essere confusi per ADHD possano, a volte, presentarsi come disturbi aggiunti o associati ad esso. È per questo che una volta fatta la diagnosi di ADHD è importante accertare se sono presenti o meno altre patologie; questo soprattutto in previsione della programmazione

e dell'attuazione di una futura terapia, psicologica o farmacologica che sia [93, 94]. I disturbi che più frequentemente si presentano in comorbilità con l'ADHD sono il disturbo oppositivo provocatorio, il disturbo della condotta, i disturbi affettivi, i disturbi d'ansia, i disturbi da tic, i disturbi dell'apprendimento e il ritardo mentale [95, 96]. Disturbi della condotta si osservano dal 40% al 70% dei bambini con ADHD tanto che se si consulta la letteratura relativa si potrà constatare che è dedicata in larga parte all'associazione tra queste due patologie [97]. L'aggressività e le anomalie comportamentali tipiche del disturbo della condotta si osservano soprattutto nei bambini con il tipo di ADHD caratterizzato da iperattività e impulsività predominanti e solo occasionalmente nei bambini con ADHD di tipo prevalentemente inattentivo [98].

Anche i disturbi d'ansia sono piuttosto frequenti nei bambini con ADHD e si è notato come lo stato ansioso quando è presente tenda a far diminuire l'iperattività e l'impulsività [99].

L'ADHD si può osservare molto spesso associato anche alla Sindrome di Tourette (circa il 50-70%). Sulla base dei risultati di alcune ricerche viene fatta l'ipotesi che vi siano geni e aree cerebrali comuni nella patogenesi di questi disturbi [100, 101].

Il rapporto tra l'ADHD e il disturbo bipolare è piuttosto complesso. Quest'ultimo costituisce una categoria diagnostica a parte e in quanto tale può essere diagnosticato come altro disturbo che si presenta associato all'ADHD. È anche vero però che i loro sintomi spesso si sovrappongono rendendo difficile la diagnosi differenziale. Studi recenti partono dall'ipotesi che ci sia una causa comune nella determinazione dei loro sintomi [102, 103].

## **TRATTAMENTO FARMACOLOGICO**

### **Farmaci stimolanti**

Dal 1937, anno in cui Bradley condusse il suo studio sull'uso della benzedrina (un amfetaminico) nei bambini con problemi comportamentali [10], il numero dei trial controllati sull'uso degli psicofarmaci nell'ADHD è cresciuto di anno in anno. Una parte rilevante di questi *trial* riguarda gli psicostimolanti che sono detentori del primato dei farmaci più studiati nell'età evolutiva [89] (*Tabella 1*). La mole e la qualità degli studi sugli psicostimolanti, e il gran numero di pazienti trattati con questi in ambito clinico per circa sessant'anni hanno dato prova, secondo alcuni autori, della loro efficacia e tollerabilità. Negli anni '90 il loro uso tra i bambini e gli adolescenti statunitensi è cresciuto enormemente, un fenomeno questo che in realtà ha riguardato anche altre categorie di farmaci psicotropi [104-106].

In particolare, il metilfenidato (Ritalin) rappresenta il farmaco stimolante di prima scelta nel trattamento del ADHD, seguito dalla destroamfetamina (Adderall e Dexedrina) e dalla pemolina (Cylert) [107].

L'azione degli psicostimolanti si estrinseca soprattutto sui tre sintomi chiave dell'ADHD, ossia sulla disattenzione, sull'iperattività e sull'impulsività, mentre non si è notato alcun effetto sui problemi e sulle difficoltà di

tipo relazionale e sullo scarso rendimento scolastico del bambino. È vero però che un miglioramento della sintomatologia propria dell'ADHD può portare indirettamente anche ad un miglioramento delle performance scolastiche e delle abilità sociali [108,109]. Non c'è dubbio, invece, sul fatto che gli psicostimolanti migliorino le capacità cognitive del bambino. Infatti, come viene misurato dai test sulla vigilanza, sull'impulsività, sul tempo di reazione, sulla memoria a breve termine e sull'apprendimento di materiale verbale e non verbale [104], questi vanno ad agire sulle capacità di concentrazione, di vigilanza e di focalizzazione dell'attenzione.

La Food and Drug Administration (l'agenzia federale statunitense che vigila sulla salute degli americani) non autorizza l'uso del metilfenidato (che come abbiamo detto rappresenta il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'ADHD) prima dei sei anni. La sua emivita è di 2,5 ore con durata dell'effetto clinico di 4-6 ore, per cui sono opportune due somministrazioni nella giornata. Sebbene ai test di laboratorio si ottengano significativi risultati già con dosi di 0,3 mg/kg di metilfenidato, per un reale miglioramento clinico sono necessarie dosi più alte, pari a 0,5-0,7 mg/kg. È sempre sconsigliato comunque superare questo dosaggio per i possibili effetti collaterali che si possono verificare. La dose efficace non è sempre la stessa per ogni bambino, ma deve essere individuata caso per caso. Si inizia con una certa dose che poi viene gradualmente modificata in base alla risposta clinica [80]. Il metilfenidato si è dimostrato più efficace rispetto agli altri psicostimolanti nel ridurre l'attività motoria e l'aggressività sia fisica che verbale del bambino [110]. A tale proposito uno studio di Barkley e collaboratori condotto qualche tempo fa [111] documenta che i bambini con Deficit dell'Attenzione (DDA) senza iperattività non rispondono o rispondono meglio a dosi basse di metilfenidato (10 mg/die) mentre il 95% dei casi con iperattività risponde e il 75% risponde meglio a dosi medio-alte (20-30 mg/die).

Nei casi in cui il bambino non risponde al metilfenidato viene somministrata la destroamfetamina (Adderall & XR e Dexedrine). Anche se ad azione breve come il metilfenidato la destroamfetamina spesso ha un'azione più prolungata nel tempo consentendo così un numero minore di somministrazioni nel corso della giornata. L'interferenza con la crescita, l'effetto anoressizzante e la potenzialità di dipendenza sono maggiori rispetto a quanto avvenga con il metilfenidato. Non esistono criteri che permettano di valutare preliminarmente la sensibilità al metilfenidato oppure alla destroamfetamina. Di entrambi esistono versioni ad azione protratta, come il Ritalin-SR® (a rilascio prolungato), ma queste non risultano essere efficaci come le formulazioni standard [80].

Gli effetti collaterali più frequenti degli psicostimolanti riportati in letteratura, simili per tutti i farmaci di questa categoria, sono insonnia, riduzione dell'appetito, nervosismo ed irritabilità; effetti che generalmente aumentano linearmente con l'aumentare della dose e si riducono o scompaiono con la diminuzione o la sospensione del trattamento [112]. Psicosi tossiche sembrano essere rare [113]. Più frequenti sembrano

invece essere i tic motori, anche se ancora non si sa con precisione se questi siano realmente un effetto del farmaco oppure lo "smascheramento" di un disturbo da tic latente [114].

L'effetto degli stimolanti sulla crescita è stato molto dibattuto. Esistono dati che provano l'esistenza di piccole ma significative riduzioni dei percentili di altezza e peso dopo un uso cronico [115]. Allo stesso tempo, dati come quelli riportati dal gruppo di Spencer [116] e da Kramer [117], mostrano come queste riduzioni della crescita siano transitorie e come il peso e l'altezza del bambino tendano a normalizzarsi nella tarda adolescenza.

Per quanto riguarda l'Italia, come è stato già detto, dopo essere stato ritirato dal commercio nel 1989 dalla stessa casa produttrice (la Novartis), il Ritalin è stato riammesso dalla Commissione Unica del Farmaco (CUF) e messo in commercio nell'aprile del 2004. Prima della sua reintroduzione il metilfenidato poteva essere importato dall'estero previa autorizzazione del Ministero della Salute e prescritto soltanto in alcuni Centri. In occasione della sua reintroduzione questo è stato eliminato dalla Tabella 1 degli stupefacenti (comprendente LSD e cocaina) ed inserito nella tabella IV (degli psicofarmaci) proprio per poter essere prescritto.

#### **Farmaci non stimolanti**

Dal momento che alcuni bambini con ADHD non rispondono agli stimolanti o risultano intolleranti ad essi, per il loro trattamento sono stati utilizzati farmaci alternativi (Tabella 2). Tra questi troviamo: la clonidina, un potente agonista adrenergico  $\alpha_2$ ; tutta la gamma degli antidepressivi dai più vecchi triciclici (TCA) ai più recenti inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI); il bupropione, un antidepressivo di recente introduzione; gli antidepressivi inibitori delle monoaminossidasi e gli stabilizzatori dell'umore come il litio.

Trial condotti in passato sui triciclici, la maggior parte dei quali sulla desipramina, hanno dimostrato la loro migliore efficacia rispetto al placebo e li hanno per qualche tempo confermati come categoria di farmaci da usare in alternativa agli psicostimolanti [118, 119], questo soprattutto nei casi di comorbilità con i disturbi ansioso-depressivi [120] o con i disturbi da tic [121]. Hanno meno effetto degli psicostimolanti sull'iperattività e sull'impulsività, ma appaiono più efficaci nel migliorare il tono dell'umore o nel ridurre l'ansia. La loro durata d'azione è superiore a quella degli stimolanti e l'effetto rebound, dato dalla loro sospensione o dal cessare dell'effetto, è poco rilevante. Attualmente il loro uso è in graduale declino, in parte per gli effetti collaterali di cardiotoxicità ad essi imputati e in parte perché sostituiti nel loro ruolo di trattamento farmacologico di seconda scelta dalla atomoxetina (Stattera). Ad oggi nessuno degli antidepressivi è approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dell'ADHD.

Gli SSRI, ed in particolare la fluoxetina, quella più utilizzata, hanno dimostrato di essere efficaci in una parte



di bambini con ADHD [122] soprattutto se usati come terapia aggiuntiva agli stimolanti in casi di comorbidità con il disturbo ossessivo-compulsivo, con i disturbi d'ansia o con depressione [123]. In realtà sugli SSRI mancano ricerche ad ampio respiro e la loro efficacia a volte è messa in discussione da alcune osservazioni di aggravamento della sintomatologia motoria [124].

Anche la clonidina, un antiipertensivo agonista dei recettori  $\alpha$ -adrenergici presenti a livello del locus coeruleus, si è dimostrata in passato efficace nella terapia dell'ADHD nonostante mostri un profilo neurofarmacologico molto differente da quello degli stimolanti [125]. La clonidina è risultata particolarmente efficace nella modulazione sia dell'umore che dei livelli di attività motoria e nel migliorare la cooperazione e la tolleranza alle frustrazioni [126]. È usata nei casi di ADHD associato a tic o a Sindrome di Tourette, anche se più comunemente è prescritta in aggiunta ad uno psicostimolante per rafforzarne l'effetto sui sintomi comportamentali o per trattare l'insonnia. Bisogna dire però che il numero dei trial condotti sulla clonidina è limitato e che gli effetti positivi riscontrati contrastano con quelli negativi, come l'ipotensione. Il ruolo della guanfacina, un farmaco appartenente alla stessa classe della clonidina, è ancora poco chiaro. È efficace come la clonidina nel ridurre l'impulsività e l'iperattività ma ha minori effetti collaterali rispetto ad essa [127]. Sia la clonidina che la guanfacina comunque non sono approvate dalla FDA per il trattamento dell'ADHD e generalmente vengono considerate come farmaci di ultima scelta.

Il bupropione, un antidepressivo con struttura simile alle anfetamine, ha dimostrato di essere più efficace del placebo ma meno rispetto agli stimolanti [128].

Oltre a farmaci non stimolanti, l'industria farmaceutica sta cercando di sviluppare nuovi farmaci a base di metilfenidato che abbiano una durata d'azione più lunga degli stimolanti tradizionali [129]. Come abbiamo detto il Ritalin SR® o il Ritalin LA® sono sì ad azione prolungata, ma risultano essere meno efficaci del Ritalin normale (ad azione breve). Attualmente gli sforzi sono

concentrati a mettere a punto un sistema di rilascio definito Concerta, consistente in una piccola pompetta contenente metilfenidato liquido che, una volta ingerita dal bambino, viene attivata dall'assorbimento dell'acqua nello stomaco rilasciando il suo contenuto. Questo sistema consente un'azione del farmaco per la durata di 10-12 ore con gli stessi effetti che si ottengono con il metilfenidato normale [130,131]. Anche il Metadate CD, una preparazione a base di metilfenidato a rilascio prolungato di recente introduzione sembra aver dato buoni risultati [131, 132] che però, come quelli del Concerta, devono essere sottoposti ad ulteriori verifiche.

#### **Trattamento psicologico e trattamento multimodale**

Anche se ad oggi gli stimolanti sono riconosciuti come il trattamento più efficace per l'ADHD, bisogna precisare che questi, come tutte le altre categorie di farmaci utilizzati nell'ADHD, non sono curativi del disturbo ma agiscono in modo temporaneo e unicamente sui sintomi centrali. Questo significa che interrompendo la loro assunzione, i problemi del bambino possono ripresentarsi. Bisogna dire poi che, anche se gli stimolanti fanno sì che il bambino sia capace di una maggiore concentrazione e attenzione, questi non ne aumentano le capacità e il rendimento scolastico, così come non lo aiutano a superare le difficoltà psicologiche o ad acquisire competenze di *problem-solving* o di abilità nelle relazioni psicosociali.

Secondo le linee guida dell'American Psychological Association, per raggiungere questi obiettivi è utile utilizzare modalità di intervento di tipo comportamentale e/o cognitivo alle quali, a seconda dei casi, si possono accostare anche una psicoterapia individuale di sostegno ed interventi volti a modificare l'ambiente di vita del bambino.

La terapia comportamentale (*behavioral therapy*), usata da più di venti anni sui bambini con diagnosi di ADHD [133], viene utilizzata sia per modificare o eliminare specifici comportamenti (come quello aggressivo, provocatorio e distruttivo) sia per far acquisire al bambino abilità che non possiede. Nell'ambito degli

**Tabella 2** | *Trattamento farmacologico nell'ADHD e intervento multimodale*

<b>Farmaci stimolanti</b>	<b>Farmaci non stimolanti</b>
Metilfenidato Ritalin, Metadate CD, Concerta, Ritalin SR & LA	Antidepressivi triciclici (uso in declino) Imipramina Amitriptilina Desipramina (maggior numero di ricerche)
Destoanfetamine Adderall, Dexedrina	Farmaci noradrenergici Brupopione
Pemolina (interrotto) Cylert	SSRI-Inibitori selettivi della reuptake della Serotonina. Fluoxetina (Prozac)
	Antiipertensivi Clonidina Guanfacina
	Inibitore del reuptake della norepinefrina Atomoxetina (Stattela) (attualmente il più studiato)

interventi finalizzati alla modificazione del comportamento dei bambini con ADHD ci si serve di varie tecniche tra cui la token economy, il time-out, il costo alla risposta e il rinforzo positivo [134], oltre al role play e al tutoring da parte dei compagni, che insieme alle strategie precedenti vengono utilizzati nei programmi di gestione in classe del bambino con ADHD [135].

Dal momento che la terapia comportamentale ha il limite dello scarso mantenimento dei risultati e della loro scarsa generalizzabilità da un setting all'altro è molto importante la formazione dei genitori (parent training) [136] e degli insegnanti, i quali devono essere istruiti su come applicare le strategie comportamentali e su come trattare con abilità e in modo efficace i comportamenti inadeguati del bambino. Terapisti, insegnanti e genitori possono lavorare così in modo coordinato condividendo gli stessi obiettivi [137]. Dai risultati di vari studi sul *parent training* sembra che questo abbia maggiori ripercussioni quando si ha a che fare con genitori di bambini in età prescolare piuttosto che con bambini più grandi [138].

Accanto alla *behavioral therapy* vi è la terapia cognitiva che però solitamente non viene mai utilizzata da sola ma in associazione con le strategie comportamentali.

Le tecniche cognitive si basano su varie teorie relative al funzionamento mentale del bambino con ADHD, ad esempio sull'ipotesi di esistenza di un deficit di autoregolazione [139] o di monitoraggio dei processi esecutivi [140]. In pratica sembra che questi bambini sappiano cosa sia utile fare ma non riescono a metterlo in atto. Sembra assente in loro la capacità di utilizzare il pensiero per regolare la concentrazione e per mantenere l'impegno durante il problem solving: il bambino con ADHD presenta difficoltà di regolazione della propria attività cognitiva e del proprio comportamento [141]. La maggior parte degli approcci cognitivi sono utilizzati proprio per far apprendere al bambino procedure di autoregolazione e per fargli sviluppare una propensione a parlarsi e ad utilizzare regole precise per controllare il proprio comportamento. Nel contesto di un rapporto interattivo tra insegnante e alunno il bambino apprende ad autosomministrarsi delle istruzioni, ad automonitorarsi e ad autovalutarsi in varie situazioni scolastiche e sociali di problem solving [139, 141, 142].

La terapia comportamentale e cognitivo-comportamentale, come pure gli interventi di tipo psicosociale e psicoeducativo, sono importanti perché permettono al bambino di risolvere quei problemi di tipo relazionale, scolastico e comportamentale che il trattamento farmacologico da solo non sarebbe in grado di risolvere.

Un esempio di intervento multimodale viene fornito dall'AIDAI-Onlus del Friuli-Venezia Giulia. In questo centro, i bambini che afferiscono con una sospetta diagnosi di ADHD, non vengono sottoposti al solo trattamento farmacologico, ma vengono considerati fondamentali il parent training, gli interventi sul bambino (riabilitativi e psicoterapeutici) e sulla scuola che frequenta. Le prime prescrizioni del metilfenidato vengono effettuate dal NPI del Centro Regionale di riferimento che, per alme-

no il primo mese, ne valuterà efficacia e tollerabilità. Successivamente le prescrizioni potranno essere effettuate dal NPI delle strutture territoriali o dal pediatra di famiglia (che andrà sempre tenuto informato). Il bambino sarà ricontrollato presso il Centro di Riferimento dopo 6, 12, 18 e 24 mesi e poi la verifica diventerà annuale per valutare l'opportunità di interruzione temporanea o definitiva della terapia.

Alle visite mensili di follow-up, vengono valutati: i segni vitali, l'accrescimento ed eventuali effetti indesiderati che si sono manifestati. Si affianca a tale visita la somministrazione dell'ADHD Rating Scale.

Alle visite semestrali presso il centro di riferimento viene somministrato inoltre il Questionario per genitori e per insegnanti (Conner's Parent & TeacherRS), seguito dall'osservazione del bambino in situazione non strutturata, da un colloquio e da un esame psicologico e neurologico del bambino stesso.

Infine, in collaborazione con le strutture territoriali viene proposta una modalità di intervento psicoterapeutico che coinvolgerà sia il bambino che, ove possibile, la famiglia.

## CONCLUSIONI

Dal lavoro che abbiamo presentato sembra emergere in maniera evidente il quadro in cui oggi si inserisce la valutazione dei bambini con ADHD:

- 1) esiste una reale difficoltà diagnostica dovuta principalmente al fatto che i sintomi dell'ADHD possono essere riscontrati anche in altre patologie cliniche;
- 2) non esistono test specifici per la diagnosi di ADHD, anche se ci sono questionari e scale di valutazione del comportamento che vengono somministrate a genitori ed insegnanti, comunque utili per un quadro diagnostico più ampio;
- 3) non sono di facile reperibilità gli studi condotti in Italia che utilizzano approcci integrati (farmacoterapia psicologica), e ciò giustifica il ricorso quasi immediato alla terapia medica, ove appropriata.

Il più famoso, nonché raro, studio longitudinale a riguardo è quello del Multimodal study of children with ADHD (MTA) [143, 144, 145], in cui i bambini con ADHD sono stati sottoposti a quattro differenti trattamenti: 1) trattamento farmacologico (con metilfenidato); 2) trattamento comportamentale intensivo; 3) trattamento combinato (metilfenidato e trattamento comportamentale); 4) trattamenti standard di comunità. In tale lavoro, se è vero che il trattamento combinato non si sia rivelato migliore del trattamento farmacologico da solo, è pur vero che la terapia comportamentale ha dimostrato di avere una notevole efficacia su quegli aspetti su cui i farmaci non hanno alcun potere come l'andamento scolastico, il comportamento tenuto in classe, le modalità relazionali e le abilità sociali in generale.

Aggiungiamo dunque, che anche l'approccio psicologico più utilizzato, quello cognitivo-comportamentale, viene impiegato soprattutto per l'attenuazione del sintomo comportamentale, ma fornisce poche indicazioni sul quadro più generale della natura del disturbo.

Possiamo dire che dai risultati dell'MTA e da quelli

di altri studi in cui si mettono a confronto la terapia comportamentale con la terapia farmacologica [146, 147], si evince, che anche se la terapia comportamentale non può essere sostitutiva del trattamento farmacologico, non può neanche essere esclusa dai programmi di intervento per l'ADHD. Questo è un concetto molto importante che non deve essere trascurato da coloro che operano nei Centri specialistici individuati nell'ambito del Registro Nazionale.

Ciò che risulta importante, quindi, è la possibilità di migliorare prima di tutto i criteri diagnostici ed in particolare di individuare modalità di diagnosi precoce, al fine di intervenire in maniera tempestiva sul bambino con ADHD e sul suo ambiente di vita. A ciò si lega la necessità di realizzare interventi rivolti non soltanto al soggetto, ma anche alla rete sociale in cui è inserito, ossia la famiglia e la scuola. Il coinvolgimento degli inse-

gnanti fa parte integrante di un percorso terapeutico per il trattamento del bambino con ADHD. Con loro vanno individuate particolari strategie didattiche, facilitando l'apprendimento dell'alunno, ma anche mettendo gli insegnanti nella condizione di potenziare le proprie risorse emotive e migliorare la relazione con l'alunno.

Risulta evidente come sia nei centri che nelle scuole sia importante anche la presenza di personale tecnico specializzato (neuropsichiatri, psicologi) in grado non solo di condurre una terapia psicologica, ma anche di formare e preparare genitori e insegnanti affinché siano in grado di aiutare e guidare il bambino nella messa in atto delle nuove strategie e procedure apprese.

Ricevuto il 22 settembre 2005.

Accettato il 20 marzo 2006.

### Bibliografia

- Anderson JC, Williams S, McGee R, Silva PA. DSM-III-R disorders in preadolescent children: prevalence in a large sample from the general population. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:69-76.
- Bird HR, Canino G, Rubio-Stipec M, Gould MS, Ribera J, Sesman M, Woodbury M, Huertas-Goldman S, Pagan A, Sanchez-Lacay A, Moscoto M. Estimates of prevalence of childhood maladjustment in a community survey in Puerto Rico. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1120-6.
- Szatmari P, Offord DR, Boyle MH. Ontario Child Health Study: prevalence of attention deficit disorder with hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30:219-30.
- Wang YC, Chong My, Chou W, Yang JL. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in primary school children in Taiwan. *J Formosan Med Assoc* 1993;9:133-8.
- Baumgartel A, Wolraich ML, Dietrich M. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit disorder in a German elementary school sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:629-38.
- Gallucci F, Bird HR, Berardi C, Gallai V, Pfanner P, Weinberg A. Symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in an Italian school sample: findings of a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:1051-8.
- Sergeant J, Steinhausen HC. European perspectives in hyperkinetic disorder. *European Child and Adolesc Psychiatry* 1992;1:34-41.
- Taylor E, Sandberg S. Hyperactive behaviour in English school children: Great Britain. *J Abnorm Child Psychol* 1984;12:143-56.
- Kahn E, Cohen LM. Organic drivenness: a brain-stem syndrome and an experience, with case reports. *N Engl J Med* 1934;210:748-56.
- Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry* 1937;94:577-85.
- Strauss AA, Lhetinen LE. *Psychopathology and education of the brain-injured child*. New York: Grune & Stratton; 1974.
- Beley AP. *L'enfant instable*. Paris: Presses Universitaires de France; 1951.
- Strauss AA, Kephart NC. *Psychopathology and education of the brain-injured child*. New York: Grune and Stratton; 1956.
- Eisenberg L. Psychiatric implication of brain damage in children. *Psychiat Quart*. 1957;31(1):72-92.
- Levy S. The hyperkinetic child a forgotten entity. Its diagnosis and treatment. *Int Journ of Neuropsych* 1966;2:330-6.
- Rutter M, Lebovici S, Eisenberg L, Snezhnevskij AV, Sandou R, Brook E, Tsung-Yi Lin. A tri-axial classification of mental disorders in childhood: an international study. *J Child Psychol Psychiatr* 1969;10:41.
- Silver LB. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adult life. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000;9:511-23.
- Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Seidman LJ, Mick E, Doyle AE. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. *Biol Psychiatry* 2000;48:9-20.
- Goodman R, Stevenson J. A twin study of hyperactivity · II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity. *Child Psychol Psychiatry* 1989;30:691-709.
- Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: an 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:546-57.
- Klein RG, Mannuzza S. The long-term out-come of hyperactive children: a review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:383-87.
- Achenbach TM, Howell C, McConaughy S, Stanger C. Six-year predictors of problems in a national sample: young adult signs of disturbance. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:718-27.
- Millstein RB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. *J Affect Disord* 1997;2:159-66.
- Wilens TE, Faraone SV, Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *JAMA* 2004;292:619-23.
- Wender P. *The hyperactive child, adolescent, and adult: attention deficit disorder through the lifespan*. New York: Oxford University Press; 1987.
- Heiligenstein E, Conyers LM, Berns AR, Miller MA, Smith MA. Preliminary normative data on DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder in college students. *J Am Coll Health* 1998;46:185-88.
- Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA, Mick E, Lehman BK, Doyle A. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1792-8.
- Barkley RA, Murphy KR, Dupaul GI, Bush T. Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: knowledge, performance, adverse out-comes, and the role of executive functioning. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:655-72.

29. Mannuzza S, Klein RG. Long-term prognosis in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000;9:711-26.
30. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-IV). 4. ed. Washington, DC: APA (trad. it. DSM-IV. *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. 4. ed. Milano: Masson; 1995).
31. Barkley RA. *Attention-deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford Press; 1988.
32. Adler L, Cohen J. Diagnosis and evaluation of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27:187-201.
33. Wilens TE. Drug therapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs* 2003;63:2395-411.
34. Spencer T, Wilens TE, Biederman J, Faraone SV, Ablon S, Lapey K. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:434-43.
35. Wilens T, Biederman J, Mick, Spencer TJ. A systematic assessment of tricyclic antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Nerv Ment Dis* 1995;184:48-50.
36. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, Kelsey D, Wernicke J, Dietrich A, Milton D. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003;53:112-20.
37. Hechtman L. Genetic and neurobiological aspects of attention deficit hyperactive disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci*. 1994;19(3):193-201.
38. Stevenson J. Evidence for a genetic aetiology in hyperactivity in children. *Behav Genet* 1992;22:337-44.
39. Gillis JJ, Gilger JW, Pennington BF, DeFries JC. Attention deficit disorder in reading-disabled twins: evidence for a genetic aetiology. *Abnorm Child Psychol* 1992;20:303-15.
40. Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K, Guite J, Ablon JS, Reed E, Warburton R. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1995;152:431-5.
41. Kirley A, Hawi Z, Daly G, McCarron M, Mullins C, Millar N, Waldman I, Fitzgerald M, Gill M. Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacol* 2002;27:607-19.
42. Leo D, Sorrentino E, Volpicelli F, Eyman M, Greco D, Viggiano D, di Porzio U, Perrone-Capano C. Altered midbrain dopaminergic neurotransmission during development in an animal model of ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27:661-69.
43. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, Kennedy JL. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996;1:121-4.
44. Castellanos FX, Lau E, Tayebi N, Lee P, Long RE, Giedd JN, Sharp W, Marsh WL, Walter JM, Hamburger SD, Ginnes EI, Rapoport JL, Sidransky E. Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic and brain morphometric analyses. *Mol Psychiatry* 1998;3:431-4.
45. Rowe DC, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, Terris ST, Mohr JH, Sherman S, Abramowitz A, Waldman ID. Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:419-26.
46. Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T, Lerner M, Williams L, LaHoste GJ, Wigal S. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Mol Psychiatry* 1998;3:38-41.
47. Smalley SL, Bailey JN, Palmer CG, Cantwell DP, McGough JJ, Del'Homme MA, Asarnow JR, Woodward JA, Ramsey C, Nelson SF. Evidence that the dopamine D4 receptor is a susceptibility gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:427-30.
48. Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B, Keith T, Chu MP, Weaver A, Spenser TJ, Wilens TE, Frazier J, Cleves M, Sakai J. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:768-70.
49. Viggiano D, Vallone D, Ruocco LA, Sadile AG. Behavioural, pharmacological, morpho-functional molecular studies reveal a hyperfunctioning mesocortical dopamine system in an animal model of attention deficit and hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:683-9.
50. Viggiano D, Vallone D, Sadile A. Dysfunctions in dopamine systems and ADHD: evidence from animals and modelling. *Neural Plast* 2004;11:97-114.
51. McCracken JT. A two-part model of stimulant action on attention-deficit hyperactivity disorder in children. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3:201-9.
52. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder in children? *Am J Psychiatry* 1996;153:1138-42.
53. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Jones J. Further evidence of an association between maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Child Psychol* 1998;27:352-8.
54. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr* 2003;143:104-10.
55. Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, van den Bree M, Thomas H, Harold G, Hay D. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 2003;160:1985-9.
56. Coles CD, Platzman KA, Raskind-Hood CL, Brown RT, Falek A, Smith IE. A comparison of children affected by prenatal alcohol exposure and attention deficit, hyperactivity disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:150-61.
57. Hill SY, Lowers L, Locke-Wellman J, Shen SA. Maternal smoking and drinking during pregnancy and the risk for child and adolescent psychiatric disorders. *Stud Alcohol* 2000;61:661-8.
58. Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:378-85.
59. Bandstra ES, Morrow CE, Anthony JC, Accornero VH, Fried PA. Longitudinal investigation of task persistence and sustained attention in children with prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23:545-59.
60. Ornoy A, Segal J, Bar-Hamburger R, Greenbaum C. Developmental outcome of school-age children born to mothers with heroin dependency: importance of environmental factors. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:668-75.
61. Zappitelli M, Pinto T, Grizenko N. Pre, peri and postnatal trauma in subjects with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry* 2001;46:542-8.
62. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Guite J, Tsuang MT. Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction. *Biol Psychiatry* 1997;41:65-75.
63. Hartsough CS, Lambert NM. Medical factors in hyperactive and normal children: prenatal, developmental, and health history findings. *Am J Orthopsychiatry* 1985;55:190-201.

64. Villancourt C, Boksa P. Cesarean section birth with general anaesthesia increases dopamine-mediated behaviour in the adult rat. *Neuroreport* 1998;19:53-9.
65. Breslau N, Chilcoat HD. Psychiatric sequelae of low birth weight at 11 years of age. *Biol Psychiatry* 2000;47:1005-11.
66. Szatmari P, Saigal S, Rosenbaum P, Campbell D, King S. Psychiatric disorders at five years among children with birth weights less than 1000 g: a regional perspective. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:954-62.
67. Tryphonas H, Trites R. Food allergy in children with hyperactivity, learning disabilities and/or minimal brain dysfunction. *Ann Allergy* 1979;42:22-7.
68. Rapoport JL. Diet and hyperactivity. *Nutr Rev* 1986;44:158-62.
69. Minder B, Das-Smaal EA, Brand EF, Orlebeke JF. Exposure to lead and specific attentional problems in schoolchildren. *J Learn Disabil* 1994;27:393-9.
70. Halasz G, Vance AL. Attention deficit hyperactivity disorder in children: moving forward with divergent perspectives. *Med J Aust* 2002;18:554-7.
71. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Ablon S, Warburton R, Reed E. Family-environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:464-70.
72. Rutter M, Cox A, Tupling C, Berger M, Yule W. Attainment and adjustment in two geographical areas, 1: the prevalence of psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 1975;126:493-509.
73. Rutter M, Quinton D. Psychiatric disorder: ecological factors and concepts of causation. In: McGurk H (Ed.). *Ecological factors in human development*. Amsterdam: North-Holland Publishing Co; 1977.
74. Conners CK. A teacher rating scale for use in drug studies with children. *American J Psychiatry* 1969;126:884-8.
75. Conners CK. Rating scales for use in drug studies with children. *Psychopharmacol Bull* 1973;9:24-84.
76. Conners C, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. The revised Conners Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* 1998;26:257-68.
77. Camerini GB, Coccia M, Caffo E. Il disturbo da deficit dell'attenzione-iperattività: analisi della frequenza in una popolazione scolastica attraverso questionari agli insegnanti. *Psichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza* 1996;63:587-594.
78. Roberts MA. A behavioral observation method for differentiating hyperactive and aggressive boys. *J Abnorm Child Psychol* 1990;18:131-142.
79. Vitaro F, Tremblay ME, Gagnon C. Teacher ratings of children's behaviors and teacher's management styles: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1995;36:887-98.
80. Dulcan MK, Benson R. AACAP Official Action: summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescent and adults with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1311-7.
81. Hechtman L. Assessment and diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000;9(3):481-98.
82. Corkum PV, Siegel LS. Is the continuous performance task a valuable research tool for use with children with attention-deficit-hyperactivity disorder? *J Child Psychol Psychiatry* 1993;34:1217-39.
83. Bernabei P, Romani M, Levi G. ADHD: sintomo o sindrome? *Psichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza* 1995;62:359-66.
84. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization; 1992.
85. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III)*. Washington: DC: APA; 1980.
86. World Health Organization. *Multiaxial classification of child and adolescent psychiatric disorders (The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders in children and adolescent)*. Cambridge: Cambridge University Press; 1996.
87. Romani M, Sogos C, Levi G. ADHD e percorsi evolutivi: appunti di ricerca. *Psichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza* 1998;65:247-56.
88. Barkley RA. Issues in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Brain Dev* 2003;25:77-83.
89. Zito JM, Safer DJ, dosReis S, Gardner JF, Magder L, Soeken K, Boles M, Lynch F, Riddle MA. Psychotropic practice patterns for youth. A 10-year prospective. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:17-25.
90. Giedd JN. Bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Can Psychoatry* 2000;9:31-4.
91. Rovet JF, Hepworth SL. Dissociating attention deficits in children with ADHD and congenital hypothyroidism using multiple CPTs. *J Child Psychiatry* 2001;42:1049-56.
92. Valentine J, Rossi E, O'Leary P, Parry TS, Kurinczuz JJ. Thyroid function in a population of children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Ped Child Health* 1997;33:117-20.
93. Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjo B, Soderstrom H, Rastam M, Johnson M, Rothenberger A, Niklasson L. Co-existing disorders in ADHD-implications for diagnosis and intervention. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13:180-92.
94. Pliszka SR. Psychiatric comorbidities in children with attention deficit hyperactivity disorder: implications for management. *Pediatr Drugs* 2003;5:741-50.
95. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbidity. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:915-27.
96. Pliszka SR. Patterns of psychiatric comorbidity with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000;9:525-40.
97. Faraone SV, Biederman J, Jetton JG, Tsuang MT. Attention deficit disorder and conduct disorder-longitudinal evidence for a familial subtype. *Psychol Med* 1997;27:291-300.
98. August GJ, Stewart Ma, Holmes CS. A four-year follow-up of hyperactive boys with and without conduct disorder. *Br J Psychiatry* 1983;143:192-8.
99. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:564-77.
100. Sheppard DM, Bradshaw JL, Purcell R, Pantelis C. Tourette's and comorbid syndromes: obsessive compulsive and attention deficit hyperactivity disorder. A common aetiology? *Clin Psychol Rev* 1999;19:531-52.
101. Comings DE. Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2001;931:50-83.
102. Biederman J, Faraone SV, Chu MP, Wozniak J. Further evidence of a bidirectional overlap between juvenile mania and conduct disorder in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:468-76.
103. Kent L, Craddock N. Is there a relationship between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder? *J Affect Disord* 2003;73:211-21.
104. Greenhill LI, Halperin JM, Abikoss H. Stimulant medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:503-12.
105. Coyle JT. Psychotropic drug use in very young children. *JAMA* 2000;283:1059-60.

106. Zito JM, Safer DJ, dosReis S, Gardner JF. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA* 2000;8:1025-30.
107. Shevell M, Schreiber R. Pemoline-associated hepatic failure: a critical analysis of the literature. *Pediatr Neurol* 1999;16:14-6.
108. Cunningham C, Siegel L, Offord D. A dose-response analysis of the effects of methylphenidate on the peer interaction and simulated classroom performance of ADD children with and without conduct problems. *J Child Psychol Psychiatry Allied Disc* 1991;32:439-52.
109. Whalen CK, Henker B. The social profile of attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1992;1:395-410.
110. Murphy DA, Pelham WE, Lang AR. Aggression in boys with attention deficit-hyperactivity disorder: methylphenidate effects on naturalistically observed aggression, response to provocation, and social information processing. *J Abn Child Psychology* 1992;20:451-66.
111. Barkley RA, DuPaul GJ, McMurray MB. Attention deficit disorder with and without hyperactivity: clinical response to three dose levels of methylphenidate. *Pediatrics* 1991;37:519-31.
112. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side Effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 1990;86:184-92.
113. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000;9:77-98.
114. Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescent. *JAMA* 1998;279:1100-7.
115. Mattes JA, Gittelman R. Growth of hyperactive children on maintenance regimen of methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:317-21.
116. Spencer TJ, Biederman J, Harding M, O'Donnell D, Faraone SV, Wilens TE. Growth deficits in ADHD children revisited: evidence for disorder-associated growth delays? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1460-9.
117. Kramer JR, Loney J, Ponto LB, Roberts MA, Grossman S. Predictors of adult height and weight in boys treated with methylphenidate for childhood behavior problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:517-24.
118. Biederman J, Gastfriend DR, Jellinek MS. Desipramine in the treatment of children with attention deficit disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:359-63.
119. Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Knee D, Hartz JS, Goldblatt A. A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:777-84.
120. Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Keenan K, Faraone S. A double-blind controlled study of desipramine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: III. Lack of impact of comorbidity and family history factors on clinical response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:199-204.
121. Singer HS, Brown J, Quaskey S, Rosenberg LA, Mellits ED, Denckla MB. The treatment of attention deficit hyperactivity disorder in Tourette's syndrome: A double-blind placebo-controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics* 1994;95:74-81.
122. Barrickman L, Noyes R, Kuperman S, Schumacher E, Verda M. Treatment of ADHD with fluoxetine: A preliminary trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:762-7.
123. Gammon GD, Brown TE. Fluoxetine and methylphenidate in combination for treatment of attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;3:1-10.
124. Popper CW. Antidepressant in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;55:14-29.
125. Hunt RD, Minderaa RB, Cohn DJ. Clonidine benefit children with attention deficit disorder and hyperactivity: report of a double-blind placebo crossover therapeutic trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1985;24:617-29.
126. Hunt RD, Capper S, O'Connell P. Clonidine in child and adolescent psychiatry. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1990;1:87-102.
127. Hunt RD, Arnsten AFT, Asbel MD. A open trial of guanfacine in the treatment of attention deficit disorder and hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:50-4.
128. Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, Weller E, Reader M, Reiss A, Weller RA, Khayrallah M, Ascher J. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1314-21.
129. Stein MA. Innovations in attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapy: long-acting stimulant and nonstimulant treatments. *J Manag Care* 2004;10(Suppl 4):89-98.
130. Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, Williams A, Fabiano GA, Morrisey SM, Chronis AM, Forehand GL, Nguyen CJ, Hoffman MT, Lock TM, Fielbelkorn K, Coles EK, Panahon CA, Steiner RL, Meichenbaum DL, Onyango AN, Morse GD. Once-a-day concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* 2001;107:105.
131. Swanson JM, Wigal SB, Wigal T, Sonuga-Barke E, Greenhill LL, Biederman J, Kollins S, Nguyen AS, DeCory HH, Hirsch Dirksen SJ, Hatch SJ; COMACS Study Group. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics* 2004;113:206-16.
132. Sonuga-Barke EJ, Swanson JM, Coghill D, Decory HH, Hatch SJ. Efficacy of two once-daily methylphenidate formulations compared across dose levels at different times of the day: Preliminary indications from a secondary analysis of the COMACS study data. *BMC Psychiatry* 2004;4:22.
133. O'Leary KD, Pelham WE, Rosenbaum A, Price GH. Behavioral treatment of hyperkinetic children: An experimental evaluation of its usefulness. *Clin Pediatr* 1976;15:510-5.
134. Jacob R, Pelham WE. Behavior therapy. In: Kaplan H, Sadock B (Ed.). *Comprehensive textbook of psychiatry*. New York: Williams and Wilkins; 1999.
135. DuPaul GJ, Guevremont DC, Barkley RA. Behavioral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in the classroom: the use of the attention training system. *Behav Modif* 1992;16:204-25.
136. Anastopoulos AD, Shelton TL, DuPaul GJ, Guevremont DC. Parent training for attention-deficit hyperactivity disorder: Its impact on parent functioning. *J Abnorm Child Psychol* 1993;21:581-96.
137. Kelly ML, McCain AP. Promoting academic performance in inattentive children: the relative efficacy of school-home notes with and without response cost. *Behav Modif* 1995;19:357-75.
138. Pisterman S, Firestone P, McGrath P, Goodman JT, Webster I, Mallory R, Goffin B. The role of parent training in the treatment of preschoolers with ADD-H. *Am J Orthopsychiatry* 1992;62:397-408.
139. Kirby E, Grimley L. *Disturbi dell'attenzione e iperattività*. Trento: Erikson; 1999.
140. Cornoldi C. *Metacognizione e apprendimento*. Bologna: Il Mulino; 1995.
141. Cornoldi C, Gardinale M, Masi A, Pettenò L. *Impulsività e autocontrollo*. Interventi e tecniche metacognitive. Trento: Erikson; 1996.
142. Braswell L, Bloomquist ML. *Cognitive-behavioral therapy with ADHD children*. New York: Guilford Press; 1991.
143. Arnold LE, Abikoff HB, Cantwell DP, Conners CK, Elliott G, Greenhill LL, Hechtman L, Hinshaw SP, Hoza B, Jensen PS,

- Kraemer HC, March JS, Newcorn JH, Pelham WE, Richters JE, Schiller E, Severe JB, Swanson JM, Vereen D, Wells KC. NIMH collaborative multimodal treatment study of children with ADHD (MTA): design challenges and choices. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:865-70.
144. MTA Cooperative Group: a 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86.
145. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental health multimodal treatment study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004;113:754-61.
146. Klein RG, Abikoff H. Behavior therapy and methylphenidate in the treatment of children with ADHD. *J Attention Disord* 1997;2:89-114.
147. Dopfner M, Breuer D, Shurmann S, Metternich TW, Rademacher C, Lehmkuhl G. Effectiveness of an adaptive multimodal treatment in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder global outcome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13(1):117-29.