

MODULAZIONE COMPORTAMENTALE INDOTTA DA METILFENIDATO IN SOGGETTI IN ETÀ EVOLUTIVA CON DISTURBO DA DEFICIT DI ATTENZIONE ED IPERATTIVITÀ

Behavioral modulation induced by methylphenidate in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder

E. Burdino¹, F. Ragazzo¹, A. Totino², F. Benso²

¹ Centro di Riferimento Regionale per la terapia farmacologica del Disturbo da Deficit di Attenzione ed Iperattività, Sede di Savigliano (ASL CN1); ² DISFOR e Polo M.T. Bozzo Università di Genova

RIASSUNTO

Il presente lavoro evidenzia l'efficacia terapeutica del metilfenidato nel trattamento del Disturbo da Deficit di Attenzione ed Iperattività in età evolutiva attraverso l'analisi della modulazione comportamentale indotta dal farmaco dopo terapia continuativa di 3 mesi in un campione di soggetti seguiti presso il Centro di Riferimento di Savigliano (ASL CN1). La ricerca è stata condotta utilizzando questionari standardizzati self report (CBCL e Conners) somministrati a genitori ed insegnanti. Si è osservata una riduzione dell'oppositività, delle difficoltà di apprendimento legate all'azione modulatoria dopaminica mediata del farmaco su specifiche aree del sistema attentivo ed esecutivo, dell'iperattività motoria e delle problematiche di socializzazione con i pari e con figure di riferimento adulte.

INTRODUZIONE

Il "Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività" è un disordine dello sviluppo neuropsichico del bambino e dell'adolescente, caratterizzato da deficit di attenzione, iperattività ed impulsività (APA, DSM V, 2013)¹. Tali sintomi ovviamente devono essere più gravi rispetto ai comportamenti rilevabili nei pari, inadeguati al livello di sviluppo raggiunto, presenti in tutti i contesti di vita, interferenti in modo significativo nel funzionamento adattivo. L'ADHD si caratterizza per un'importante eterogeneità clinica. Infatti, oltre ai tre diversi sottotipi (disattento, iperattivo e impulsivo), è spesso presente una certa comorbidità con disturbi sia esternalizzanti

SUMMARY

This study highlights the therapeutic efficacy of methylphenidate in the treatment of ADHD through the analysis of behavioral modulation induced by the drug after three months of continuous therapy in a sample of patients followed at the Reference Center for Drug Treatment of Savigliano (ASL CN1). The research was conducted using self report questionnaires (CBCL and Conners) given to parents and teachers. We observed a reduction of oppositional traits and learning difficulties related to the dopamine – mediated modulatory action of the drug in specific areas of the attention – executive system; we also observed a reduction of motor hyperactivity and problems of socialization with peer and adults.

(DOP e DC) che internalizzanti (ansia, disturbi dell'umore) nonché comorbidità legate ai DSA.

L'*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD, Organizzazione Mondiale della Sanità) descrive nel 1992 il disturbo come "sindrome ipercinetica" (ICD 9, 1992) e successivamente come "disturbo ipercinetico" (ICD 10, 1997). I 18 sintomi per il disturbo da deficit di attenzione ed iperattività indicati nel DSM V sono gli stessi contenuti nell'ICD 10², l'unica differenza si ritrova nell'item (f) della categoria iperattività-impulsività ("Parla eccessivamente") che, secondo l'OMS, è una manifestazione di impulsività e non di iperattività.

PAROLE CHIAVE

Disturbo da Deficit di Attenzione ed Iperattività - Metilfenidato - Modulazione comportamentale

KEY WORDS

Attention Deficit/Hyperactivity disorder - Methylphenidate - Behavioral modulation

Sono inoltre gli stessi criteri diagnostici previsti nel DSM IV e continuano ad essere divisi in due domini di sintomi (disattenzione e iperattività/impulsività), di cui almeno sei sintomi di un dominio sono necessari per la diagnosi.

Nel Manuale Diagnostico Psicodinamico (PDM, 2008)³ viene sottolineata la possibile origine ambientale, oltre che neurobiologica e genetica, dei disturbi da deficit di attenzione ed iperattività (SCA 317.4). Fattori che possono contribuire allo sviluppo di questo deficit sono l'iperstimolazione, le esperienze traumatiche ed le esperienze che suscitano depressione o angoscia. Viene inoltre sottolineato che gli stati affettivi dei bambini con problemi di attenzione ed iperattività possono essere caratterizzati da un'eccessiva energia combinata con un'eccitabilità contagiosa. La combinazione di impulsività e umore frequentemente agitato li porta spesso sull'orlo di una perdita di controllo. I bambini iperattivi sembrano essere in perpetuo movimento, anche perché la scarica motoria è il loro modo preferito per far fronte alla maggior parte delle situazioni; bambini con queste tendenze possono avere anche ansie sottostanti, o difficoltà dell'umore reattive o endogene. I pensieri e le fantasie dei bambini iperattivi sono molto turbolenti: possono saltare da un argomento all'altro o da un'attività ad un'altra senza un apparente filo conduttore.

D'altra parte, se un oggetto è sufficientemente stimolante possono essere capaci di sostenere l'attenzione. Nelle loro relazioni possono manifestarsi i temi del bisogno, dell'opportunità o della manipolazione.

L'uso di criteri condivisi ed un più chiaro riconoscimento di questo disturbo da parte dei clinici hanno portato negli ultimi anni ad un costante aumento delle diagnosi; le stime nella popolazione pediatrica variano, tuttavia, secondo i criteri diagnostici e la metodologia utilizzata⁴.

Il DSM IV-TR indica una prevalenza variabile dal 3 al 5% nella popolazione in età scolare con frequenza 5 volte superiore nei soggetti di sesso maschile rispetto ai soggetti di sesso femminile. L'ICD 10 indica una prevalenza del 2% della popolazione infantile. Il DSM V indica una prevalenza del disturbo di circa il 5% in età pediatrica.

In una metanalisi⁵ vengono riportate le seguenti stime di prevalenza mondiale dell'ADHD (Fig. 1).

In Italia, al momento, non disponiamo di chiari dati per l'epidemiologia del disturbo. Vengono riportati gli indici di prevalenza dell'ADHD secondo alcuni studi italiani (Tab. I).

Tralasciando gli aspetti diagnostici, si intende focalizzare l'attenzione sul trattamento di tale disturbo del neurosviluppo.

La terapia per l'ADHD si basa su un approccio multi-

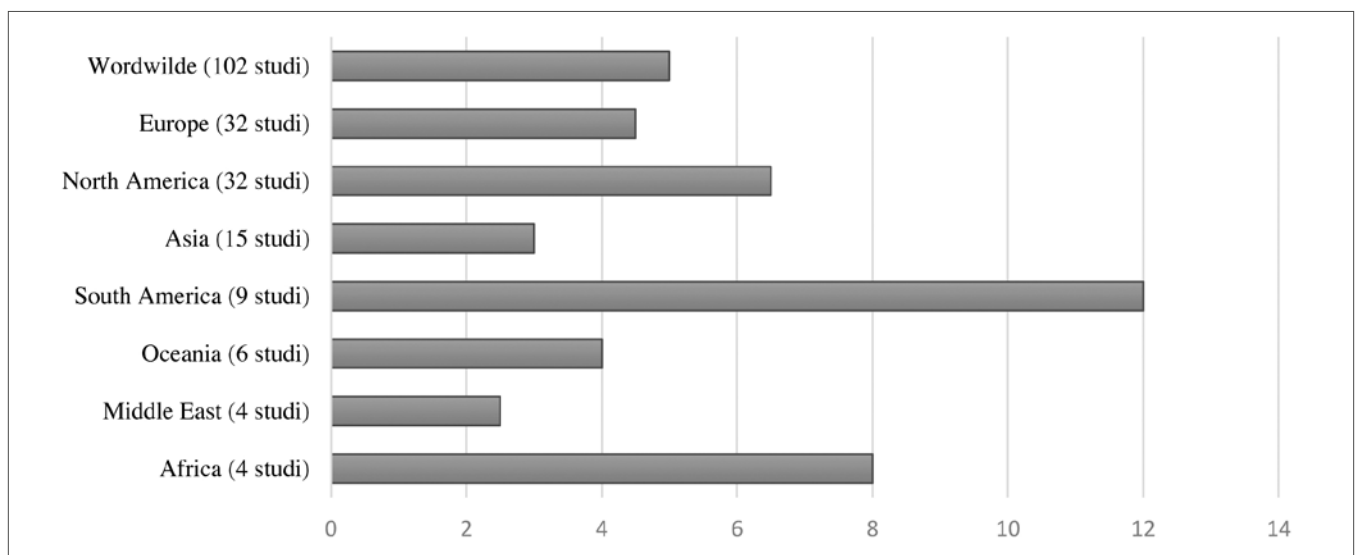


Fig. 1. Prevalenza stimata (%) dell'ADHD secondo localizzazione geografica.

TAB. I. Prevalenza ADHD.

Autori	Età dei soggetti	Prevalenza del disturbo
Camerini et al. (1996)	6-12 anni	5%
Marzocchi et al. (2000)	7-10 anni	8,2%
Marzocchi et al. (2001)	6-11 anni	2,3%
Reffieuna et al. (2006)	6-10 anni	6,2%
Bianchini et al. (2013)	5-15 anni	3%

modale che combina interventi psicosociali a terapie farmacologiche. I genitori, gli insegnanti e lo stesso bambino devono sempre essere coinvolti nella messa a punto di un programma terapeutico individualizzato sulla base dei sintomi più severi e dei punti di forza identificabili nel singolo soggetto.

Le Linee Guida Italiane ed Europee prevedono un primo intervento basato su rigorosi e intensi approcci psicosociali (interventi comportamentali, terapia cognitiva, terapia familiare, supporto per gli insegnanti); solo nel caso di fallimento di questi interventi si può ricorrere alla terapia farmacologica.

Gli interventi psicoeducativi e di modifica del contesto appaiono cruciali per definire ed attuare strategie terapeutiche efficaci: talvolta la presenza di alterazioni biologiche significative o le difficoltà nella modulazione del contesto rendono non sufficientemente efficaci tali interventi per cui occorre considerare la possibilità di modulare le alterazioni neurofisiologiche e neurochimiche attraverso la terapia farmacologica, che si basa su farmaci psicostimolanti e non psicostimolanti. Secondo quanto emerso da uno studio multicentrico ⁶, la combinazione della terapia farmacologica con l'intervento psico-educativo offre alcuni vantaggi rispetto all'utilizzo di uno solo di questi interventi: migliora le relazioni con i coetanei, aumenta la soddisfazione dei genitori per il trattamento, permette di utilizzare dosi minori di farmaco.

In Italia, i farmaci indicati per la terapia farmacologica per l'ADHD come parte di un programma di trattamento multimodale sono il metilfenidato e l'atomoxetina.

In questa breve trattazione concentriamo l'attenzione sul ruolo del metilfenidato.

Numerosi studi controllati e randomizzati ^{7 8} condotti su bambini e adolescenti confermano l'efficacia del metilfenidato nel migliorare in maniera consistente,

rapida e duratura i sintomi dell'ADHD; migliora inoltre la qualità delle relazioni sociali, riduce l'aggressività e aumenta l'aderenza agli interventi adottati. Oltre il 70% dei bambini trattati risponde positivamente alla terapia farmacologica, senza la comparsa di significative reazioni avverse, che quando presenti, sono nella maggior parte dei casi di lieve entità e gestibili con l'aggiustamento della dose.

Considerato il ruolo del deficit corticale prefrontale nell'ADHD, diversi studi hanno dimostrato l'efficacia del metilfenidato nel migliorare le prestazioni nelle attività che richiedono memoria di lavoro e inibizione della risposta e altre funzioni cognitive modulate dalla corteccia prefrontale sia in soggetti sani sia in bambini e adulti con ADHD ⁹.

È stato recentemente confermato che il metilfenidato svolge la sua azione terapeutica limitando l'ampiezza delle regioni cerebrali attivate durante specifiche azioni (risposta cognitiva e motoria a specifici stimoli), permettendo una migliore focalizzazione dell'attenzione nei soggetti con ADHD; in presenza di normali capacità attentive (controlli sani), tale iperfocalizzazione può invece risultare sfavorevole e potenzialmente invalidante ¹⁰.

In uno studio pubblicato nel 2011 ¹¹ è stato evidenziato attraverso l'utilizzo della fMRI che il metilfenidato normalizza la riduzione di attivazione della corteccia fronto striatale in soggetti con ADHD, favorendo un fenomeno di up regulation su specifiche regioni del circuito fronto striatale che è uno dei network cerebrali più implicati nella patogenesi dell'ADHD (Bush G., 2011).

In uno studio pubblicato nel 2011 ¹² è stata dimostrata in un campione di 18 bambini di età compresa tra i 6 ed i 15 anni con diagnosi di ADHD combinato l'azione modulatore del metilfenidato a livello del *Default Mode Network*: il trattamento farmacologico

favorisce la deattivazione di tale rete neuronale migliorando la performance dei bambini in compiti di attenzione sostenuta ed inibizione. La deattivazione appare sovrapponibile a quella che si osserva in soggetti sani.

Interessante risulta uno studio pubblicato nel 2011¹³ che evidenziava la presenza di alterazioni morfologiche a livello dei gangli della base e sottolineava il ruolo del metilfenidato nel processo di normalizzazione morfologica di alcune aree di tali nuclei. Attraverso l'utilizzo della spettroscopia è stato documentato che il trattamento farmacologico con metilfenidato protratto per almeno due mesi determina un aumento dell'attivazione delle proiezioni corticali glutaminergiche con conseguente aumento del rilascio di dopamina nel sistema mesocorticale¹⁴.

La presenza di disturbi in comorbidità (soprattutto disturbo oppositivo-provocatorio e disturbo della condotta), l'età (< 12 anni), il genere femminile e le caratteristiche della famiglia (un solo genitore biologico) costituiscono fattori predittivi dell'opportunità di continuare la terapia farmacologica per più di 36 mesi; l'assenza di comorbidità e l'età > 12 anni sembrano predire la sospensione per remissione prima, dopo circa 15-18 mesi¹⁵. Tale ipotesi risulta confermata anche in uno studio più recente che evidenzia quali fattori predittivi negativi la presenza di comorbidità con DOP e DC¹⁶.

Da marzo 2014, oltre alla formulazione a rilascio immediato, è stata commercializzata in Italia la formulazione a rilascio prolungato. Non varia il meccanismo di azione farmacologica. La posologia che permette una sola somministrazione al giorno anziché due, ha sicuramente aumentato la compliance da parte dei bambini e dei genitori, mentre risulta meno efficace sui sintomi inattentivi secondo gli insegnanti¹⁷.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il presente studio, sviluppatosi nell'ambito di una ricerca del Centro di Riferimento per la terapia farmacologica dell'Ospedale "S.S. Annunziata" di Savigliano (ASL CN1) in collaborazione con l'Università degli Studi di Genova, si è proposto di valutare l'efficacia della terapia farmacologica con metilfenidato short acting a distanza di tre mesi dall'inizio della sommi-

nistrazione in soggetti con diagnosi di Disturbo da Deficit di Attenzione ed Iperattività.

Si è analizzato, dopo la somministrazione del farmaco, la variazione del profilo comportamentale dei soggetti nell'ambiente domestico, ludico-ricreativo e scolastico attraverso specifici questionari self report somministrati ai genitori ed agli insegnanti.

Finalità principale di questo lavoro, è stato quello di evidenziare quali aspetti del profilo comportamentale possono permettere di delineare un fenotipo ADHD indicativo di una migliore risposta al trattamento farmacologico, in modo che il neuropsichiatra infantile nell'approccio terapeutico a questo disordine del neurosviluppo possa selezionare il tipo di intervento da proporre nell'ambito del progetto di cura, che sempre più deve essere personalizzato e basato sul funzionamento bio-psico-sociale del soggetto.

MATERIALI E METODI

Descrizione del campione

Il presente studio ha riguardato un campione di soggetti in età evolutiva con diagnosi di Disturbo da Deficit dell'Attenzione ed Iperattività selezionati tra quelli seguiti presso il Centro di Riferimento per la terapia farmacologica dell'Ospedale "S.S. Annunziata" di Savigliano (ASL CN1) nel periodo compreso tra marzo 2013 e novembre 2014.

I criteri di inclusione sono stati:

- presenza di diagnosi di Disturbo da Deficit di Attenzione tipo combinato o Disturbo da Deficit di Attenzione tipo prevalentemente inattentivo diagnosticati in base ai criteri diagnostici del DSM V;
- età compresa tra i 7 ed i 14 anni;
- indicazione ad iniziare terapia farmacologica con metilfenidato, dato l'insuccesso o l'impossibilità di effettuare altri interventi previsti dal trattamento multimodale;
- prosecuzione della terapia farmacologica senza interruzione per tre mesi consecutivi;
- non associazione della terapia con metilfenidato ad altri farmaci previsti dalla farmacopea ufficiale o altre sostanze classificate come integratori dietetici di varia natura;
- non assunzione di altri psicofarmaci prima dell'inizio del trattamento con metilfenidato;

- non effettuazione di altri interventi previsti dal trattamento multimodale durante i tre mesi di assunzione del metilfenidato;
- residenza del bambino all'interno del nucleo familiare;
- presenza di almeno uno o due insegnanti di ruolo nel corpo docenti della classe frequentata dal bambino.

I criteri di esclusione sono stati:

- presenza di deficit neurologici primari o secondari;
- presenza di difficoltà di tipo grafo-motorio;
- diagnosi di sindromi genetiche;
- nati pretermine (< 38° settimana EG);
- anamnesi fisiologica positiva per problematiche pre, peri e post natali;
- anamnesi familiare positiva per fumo di tabacco, assunzione di farmaci, sostanze stupefacenti da parte della madre in corso di gravidanza;
- anamnesi patologica remota positiva per patologie importanti necessitanti di ricoveri ospedalieri e terapie mediche prolungate;
- sospensione della terapia farmacologica con metilfenidato prima dei tre mesi dall'inizio del trattamento;
- scarsa compliance farmacologica da parte dei genitori (omissioni della somministrazione della terapia, variazioni della posologia non concordata con il neuropsichiatra infantile);
- storia personale del bambino di adozione o affidamento;
- residenza del bambino al di fuori del nucleo familiare.

Il campione è risultato costituito da 30 bambini (27 maschi e 3 femmine) di età compresa tra i 6 ed i 14 anni (età media = 9,43 anni) (Figg. 2, 3).

Al momento dell'inizio del trattamento farmacologico 2 soggetti frequentano la classe I elementare, 9 soggetti la classe II, 2 soggetti la classe III, 2 soggetti la classe IV, 3 soggetti la classe V, 5 soggetti la classe prima media, 2 soggetti la classe seconda media, 3 soggetti la classe terza media, 2 soggetti la classe prima superiore (istituti tecnici) (Fig. 4).

Per quanto riguarda la diagnosi, 23 soggetti presentano diagnosi di ADHD tipo combinato, 7 soggetti presentano diagnosi di ADHD tipo prevalentemente inattentivo (Fig. 5).

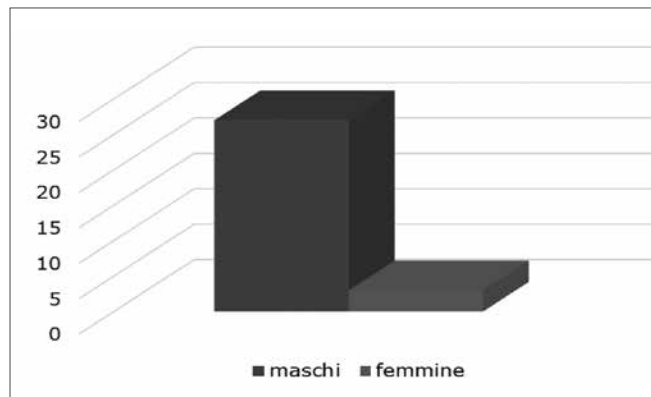


Fig. 2. Distribuzione per sesso.

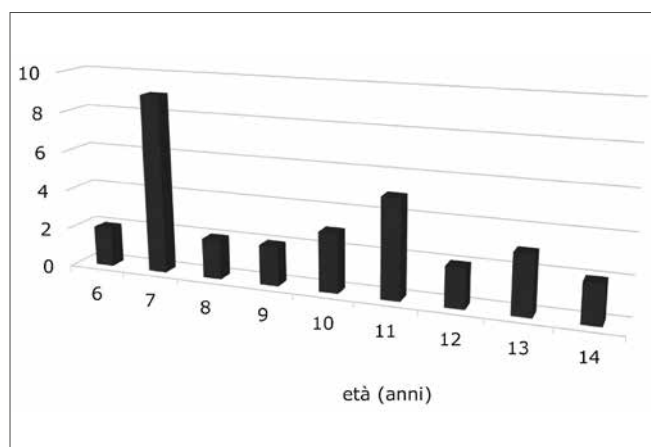


Fig. 3. Distribuzione per età.

I soggetti del campione sono stati sottoposti prima dell'inizio della terapia farmacologica a valutazione delle funzioni cognitive mediante somministrazione della *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC III - R). Il QIT medio è risultato di 92,3, il QIV è risultato di 93,9, il QIP è risultato di 94,5.

Un aspetto di non secondaria importanza nella descrizione della casistica è quello della presenza di comorbidità per altri disturbi psicopatologici in associazione all'ADHD. Per valutare la presenza di comorbidità, sono stati utilizzati il questionario self report CBCL compilato dai genitori (di cui si discuterà successivamente) e a tutti i soggetti è stato somministrato il test di Rorschach siglato con il metodo Exner (di cui non viene discusso nella presente trattazione). I

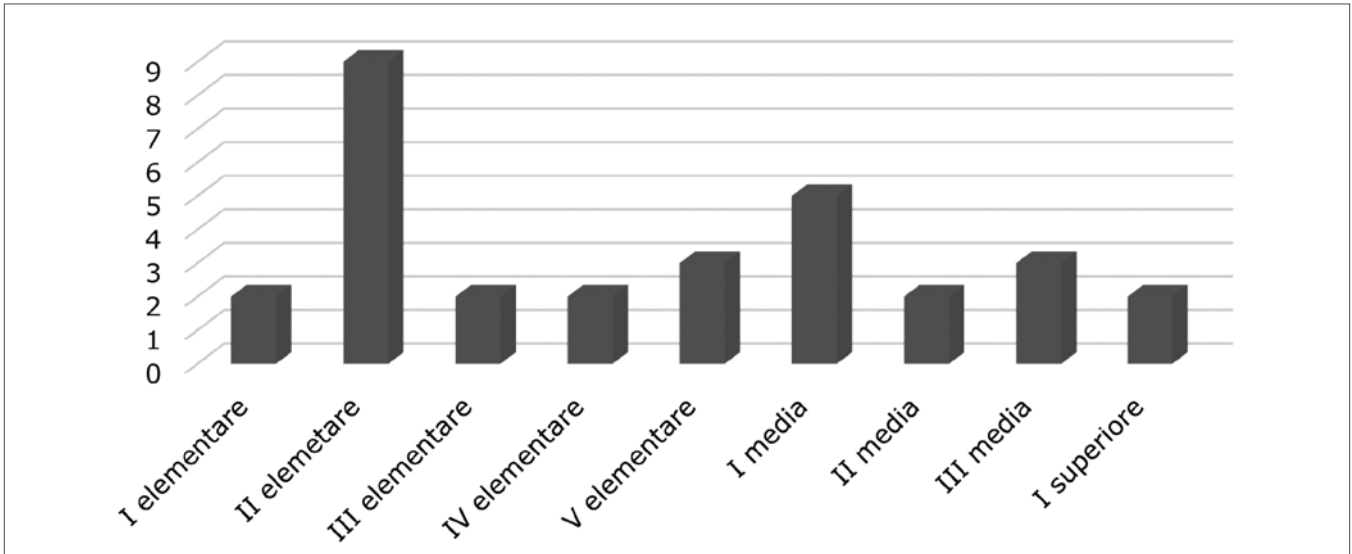


Fig. 4. Distribuzione per livello di scolarizzazione.

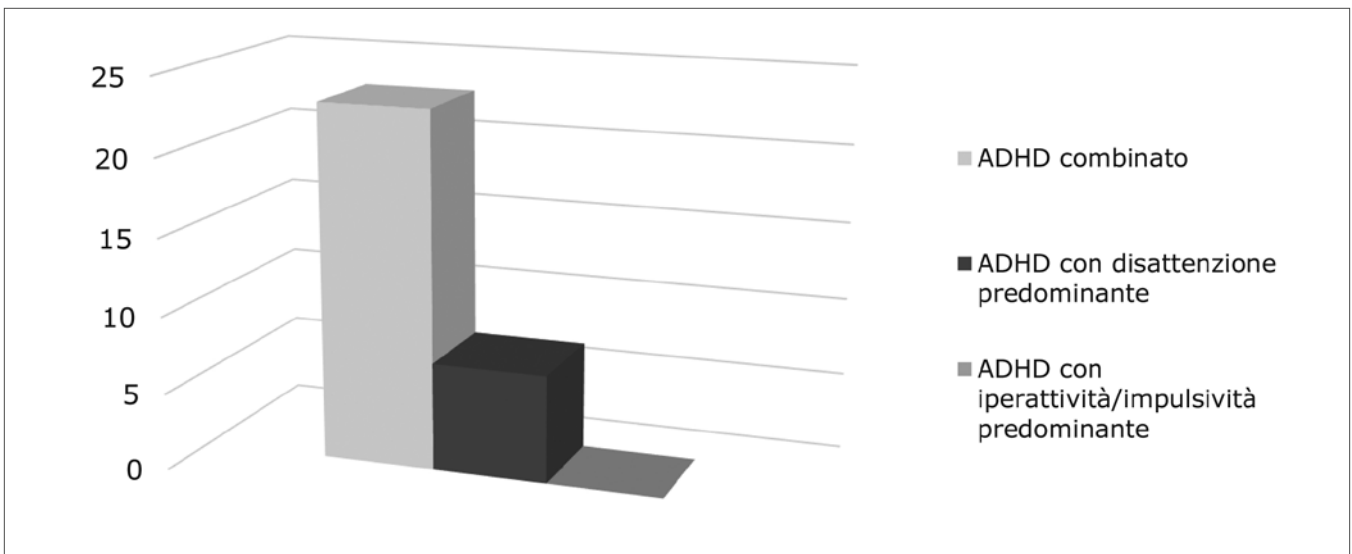


Fig. 5. Distribuzione per sottotipo clinico.

soggetti con diagnosi di Disturbo Specifico di Apprendimento avevano già effettuato mirata valutazione neuropsicologica al momento dell'inizio della terapia farmacologica.

Nel campione abbiamo rilevato:

- assenza di comorbidità (3 soggetti);
- presenza di duplice comorbidità: ADHD + DOP (6 soggetti), ADHD + disturbo d'ansia (2 soggetti),

- ADHD + disturbo dello spettro autistico (1 soggetto), ADHD + DSA misto (3 soggetti), ADHD + disabilità intellettiva lieve (2 soggetti);
- presenza di triplice comorbidità: ADHD + disturbo d'ansia + DSA misto (4 soggetti), ADHD + DOP + DSA misto (5 soggetti), ADHD + DOP + disturbo d'ansia (1 soggetto), ADHD + disturbo dell'umore + DSA misto (2 soggetti);

- presenza di quadruplice comorbidità: ADHD + disturbo d'ansia + DOC+ dislessia (1 soggetto).

La comorbidità più frequentemente osservata è ADHD tipo combinato associato a DOP e DSA. Si sottolinea inoltre che la comorbidità con disturbo d'ansia e dell'umore è stata osservata in prevalenza nei bambini con diagnosi di ADHD sottotipo con disattenzione predominante, in cui risultano essere incluse i tre soggetti di sesso femminile del campione (rispettivamente due soggetti di 7 anni ed un terzo soggetto di 9 anni) che quindi, pur nella sua numerosità ridotta, risulta essere rappresentativo della popolazione infantile con diagnosi di ADHD (Fig. 6).

Tutti i soggetti inclusi nello studio hanno iniziato terapia farmacologica per os con metilfenidato short acting con un dosaggio compreso tra 0,3-0,6 mg/kg per 2 somministrazioni/die per tre mesi consecutivi.

La prima somministrazione del farmaco, come indicato dalle Linee Guida per la diagnosi e la terapia farmacologica del Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività in età evolutiva (SINPIA, 2002), dal Protocollo Diagnostico e Terapeutico della Sindrome da Iperattività e Deficit di Attenzione per il Registro Nazionale dell'ADHD varato dall'Agenzia Italiana del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità (marzo 2007) e dalle raccomandazioni EMEA (2009), è avvenuto in regime ambulatoriale con monitoraggio dei

parametri cardio-pressori pre e post somministrazione e ad un dosaggio di 0,3 mg/kg.

A distanza di 7 giorni la posologia è stata in alcuni casi variata ed adattata al peso del singolo soggetto fino ad un dosaggio massimo di 0,5 mg/kg per singola somministrazione. 16 soggetti hanno proseguito terapia farmacologica con posologia 0,3 mg/kg per 2/die, 12 soggetti hanno proseguito terapia farmacologica con posologia 0,4 mg/kg per 2/die, 2 soggetti hanno proseguito terapia farmacologica con posologia 0,5 mg/kg per 2/die.

Per completezza, si sottolinea che l'inizio della terapia farmacologica è stato secondario ad altro intervento educativo e/o di sostegno psicologico. Tale intervento è stato sospeso durante i prime tre mesi di terapia farmacologica e successivamente ripreso.

I 13 soggetti frequentanti le classi I, II, III elementare hanno effettuato prima dell'inizio del metilfenidato intervento psicoeducativo singolo (11 soggetti) o di gruppo (2 soggetti) con cadenza ogni 15 giorni organizzato in cicli di 6 mesi accompagnato a parent training con cadenza mensile.

I 5 soggetti delle classi IV e V elementare hanno usufruito di intervento psicoeducativo in piccolo gruppo con cadenza ogni 15 giorni accompagnato a parent training con cadenza mensile.

6 dei 10 soggetti delle classi I, II, III media hanno

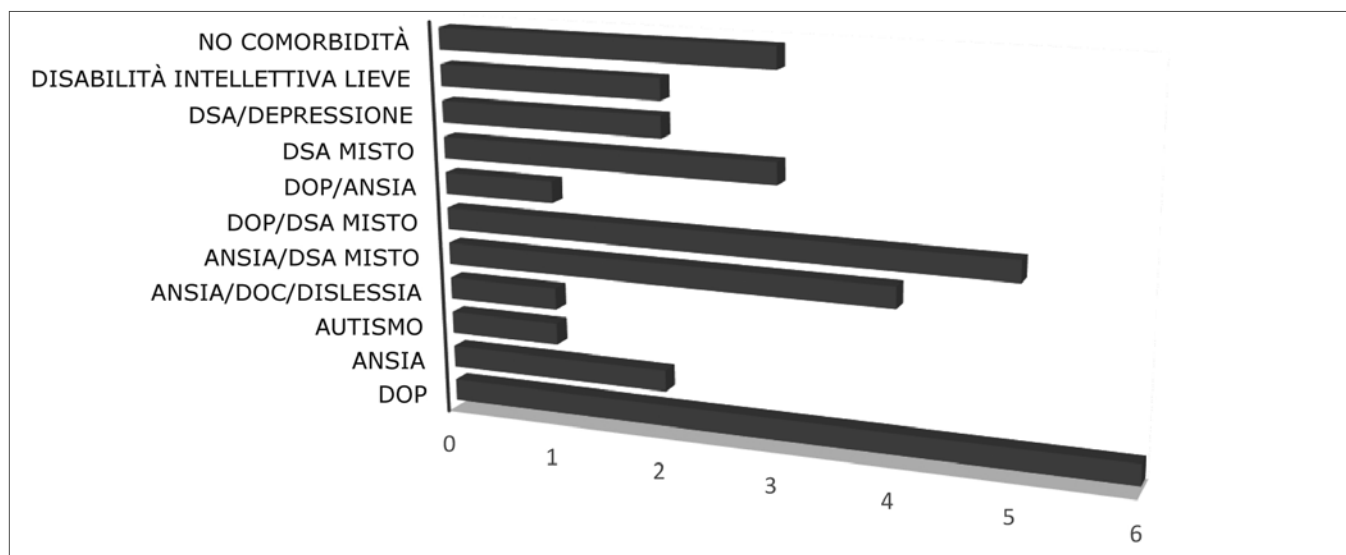


Fig. 6. Principali comorbidità.

usufruito di intervento di training cognitivo con cadenza settimanale. 7 soggetti hanno inoltre richiesto intervento di sostegno psicologico individuale a cadenza ogni 15 giorni; 3 soggetti non hanno voluto usufruire di tale intervento.

1 dei 2 soggetti della classe I superiore ha usufruito di intervento di sostegno psicologico individuale; l'altro soggetto non ha voluto usufruire di tale intervento.

I genitori dei ragazzi delle scuole medie e della I superiore hanno riferito la necessità di effettuare incontri di parent training mirati alle specifiche problematiche adolescenziali ma non è stato possibile offrire loro tale intervento per mancanza di risorse in ambito pubblico. Non sono stati effettuati incontri strutturati di teacher training, ma per tutti i soggetti dello studio è stato effettuato un incontro con gli insegnanti presso il Centro di Riferimento per la Terapia Farmacologica.

Procedure

L'ADHD è stato diagnosticato sulla base dei criteri del DSM IV e rivisto alla luce dei criteri del DSM V, pertanto sono stati inclusi nel campione dello studio due soggetti con disabilità intellettiva lieve ed un soggetto con tratti di autismo ad alto funzionamento.

Per ogni singolo bambino, è stata effettuata anamnesi approfondita tramite colloquio con i genitori, si è somministrato il questionario self report "*Child Behaviour Checklist 6-18*" ad entrambi i genitori, interviste strutturate *Conners'* sia ai genitori che agli insegnanti (abbiamo richiesto che la scala venisse compilata dall'insegnante coordinatore di classe in accordo con gli altri insegnanti).

Inoltre si è effettuato l'esame obiettivo neurologico completo ad ogni singolo bambino per escludere la presenza di deficit neurologici.

Come già riportato prima, è stata effettuata valutazione cognitiva mediante somministrazione della *Weschler Intelligence Scale for Children* (WISC III-R) e valutazione neuropsicologica completa. Per delineare le caratteristiche comportamentali è stato utilizzato il questionario CBCL - *Child Behaviour Checklist 6-18* somministrato ad entrambi i genitori¹⁸ e le scale CPRS-R:L e CTRS-R:L - *Conners' Rating Scales: Long Version*¹⁹ somministrate ad entrambi i genitori e agli insegnanti prima dell'inizio del trattamento farmacologico e a distanza di tre mesi.

La CBCL (versione 2001) è un questionario che viene somministrato ai genitori e che permette una valutazione multiassiale del comportamento del bambino. La CBCL comprende dei "competence items" (I-VII) cioè delle domande riguardanti le capacità del bambino e dei "problem items" (1-113) cioè delle domande riguardanti i problemi del bambino. Per ogni item il genitore ha una triplice risposta: 0, 1, 2 dove 0 significa molto vero o spesso vero, 1 significa in parte o qualche volta vero, 2 significa non vero. Nel presente lavoro abbiamo in particolare considerato i gruppi di "competence items" che formano le "competence scales" cioè le scale di competenze sociale-relazionale, di capacità scolastica e le attività del bambino. Per quanto riguarda i cosiddetti "problem items" abbiamo fatto riferimento alle scale orientate secondo il DSM IV (Disturbo dell'Umore, Disturbo d'Ansia, Disturbi Psicomatici, ADHD, Disturbo Oppositivo Provocatorio, Disturbo della Condotta, d. orientamento temporale, Disturbo Ossessivo Compulsivo, Disturbo Post Traumatico da Stress). Per ogni scala si ottiene un punteggio grezzo, un punteggio T ed un punteggio percentile. Abbiamo considerato i punteggi T con i seguenti valori cut-off. Per le Competenze Globali: T < 31 (Range Clinico), T 31-35 (Range Border), T > 35 (Range di normalità). Per le scale orientate secondo DSM IV: T > 69 (Range Clinico), T 65-69 (Range Border), T < 65 (Range di normalità).

Le *Conners' Rating Scales - Revised* (2007) sono strumenti standardizzati per la valutazione del Disturbo da Deficit di Attenzione ed Iperattività e i relativi problemi comportamentali, in soggetti di età compresa tra i 3 ed i 17 anni. Nel nostro lavoro abbiamo utilizzato la CPRS-R:L (*Conners' Parent Rating Scale - Revised: Long Version*; forma estesa per genitori) e la CTRS-R:L (*Conners' Teacher Rating Scale - Revised: Long Version*; forma estesa per insegnanti). La scala per insegnanti offre un mezzo ideale per descrivere i comportamenti accademici, sociali ed emotivi all'interno della classe; la scala per genitori va ad integrare quella degli insegnanti, in quanto contiene una serie di items che indagano il comportamento del figlio nell'ambiente domestico e in tutte quelle situazioni in cui il genitore ha l'opportunità di osservare il bambino. Tuttavia, mentre i genitori hanno la possibilità di osservarlo in diverse situazioni e circostanze,

gli insegnanti si trovano a dover dare un giudizio in un contesto contrassegnato da precise regole comportamentali.

La CPRS-R:L è costituita da 80 items suddivisi all'interno di 14 sottoscale (Oppositività, Problemi Cognitivi/Inattenzione, Iperattività, Ansia - Paura, Perfezionismo, Problemi Sociali, Problemi Psicosomatici, Indice ADHD, Iperattività - Impulsività, Instabilità Emotiva, Indice Conners' Globale, DSM IV Inattenzione, DSM IV Iperattività - impulsività, DSM IV Totale).

La CTRS-R:L è costituita invece da 59 items suddivisi in 13 sottoscale (le stesse della versione per genitori esclusa la scala 'Problemi Psicosomatici').

Per ogni item il genitore o l'insegnante esprime un giudizio sulla frequenza del comportamento preso in esame scegliendo tra "molto spesso" (punteggio 3), "spesso" (punteggio 2), "a volte" (punteggio 1), "mai" (punteggio 0). Per ogni sottoscala è possibile comparare un punteggio grezzo ad un punteggio tarato (T) (la taratura è differenziata per genitori, insegnanti, sesso ed età del soggetto). Nello specifico, per quanto riguarda i dati del presente studio abbiamo fatto riferimento ai seguenti punteggi cut off e quindi ai profili di funzionamento previsti dal manuale di somministrazione, quindi Profilo tipico soggetto sano: $T < 50$ o $50 > T < 60$; Profilo leggermente elevato (meritevole di monitoraggio nel tempo): $60 > T < 65$ in una o più sottoscale; Profilo elevato tipo G (funzionamento problematico globale): $T > 65$ in tre o più sottoscale; Profilo elevato tipo P (funzionamento problematico concentrato in aree specifiche): $T > 65$ in una o due sottoscale.

Analisi statistiche

Il test di Student è stato utilizzato per il confronto di variabili quantitative. Le analisi sono state ritenute significative se il valore di $p < 0,01$ (livello di significatività statistica del 99%).

RISULTATI

Partendo dall'analisi delle CBCL compilate dai genitori prima dell'inizio della terapia farmacologica, si può osservare che i soggetti inclusi nel campione presentano importanti difficoltà scolastiche (la media dei punti T per le competenze scolari si colloca al di sotto del

valore 31, risultando in range clinico). In area border (cioè indicativa di compromissione del funzionamento ma non ancora indicativa di patologia) si collocano sia le competenze sociali, di relazione con l'altro e con il gruppo dei pari, sia le attività intese come partecipazione ad attività sportiva, hobbies, ecc. (Fig. 7).

Come rappresentato nella Figura 8, attraverso l'analisi dei punteggi T delle scale orientate secondo il DSM IV si è evidenziata (come già sottolineato precedentemente nella descrizione del campione) la presenza di comorbidità con il Disturbo Oppositivo Provocatorio (la media dei punti T si colloca in range clinico), con il Disturbo d'Ansia e il Disturbo dell'Umore (la media dei punti T si colloca in range border). Risultano rispettati i criteri diagnostici DSM IV per la diagnosi di ADHD.

A seguire vengono riportate le medie dei punti T ricavate dalla compilazione da parte dei genitori e degli insegnanti della forma estesa del questionario Conners. Il questionario è stato somministrato prima dell'inizio del trattamento farmacologico con metilfenidato e a distanza di tre mesi. I profili Conners dei soggetti prima di iniziare il trattamento con metilfenidato si possono classificare come profili di tipo G, cioè indicativi di una compromissione globale del comportamento dal momento che i punti T riportati nella scala "oppositività", "problemi cognitivi", "problemi sociali", "indice ADHD" risultano superiori a 65 sia nei questionari compilati dai genitori che

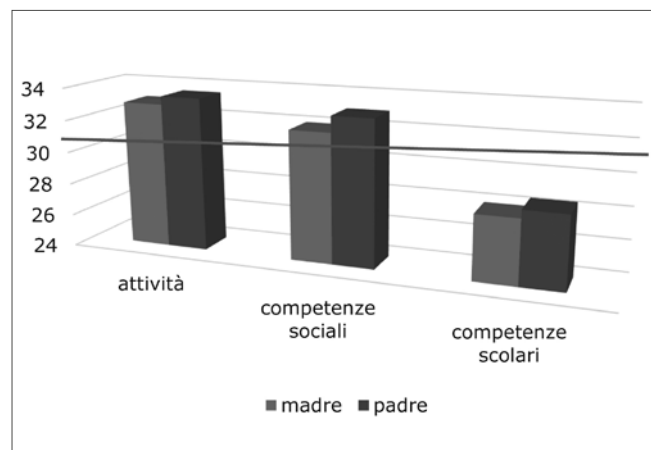


Fig. 7. Competence Scales (CBCL).

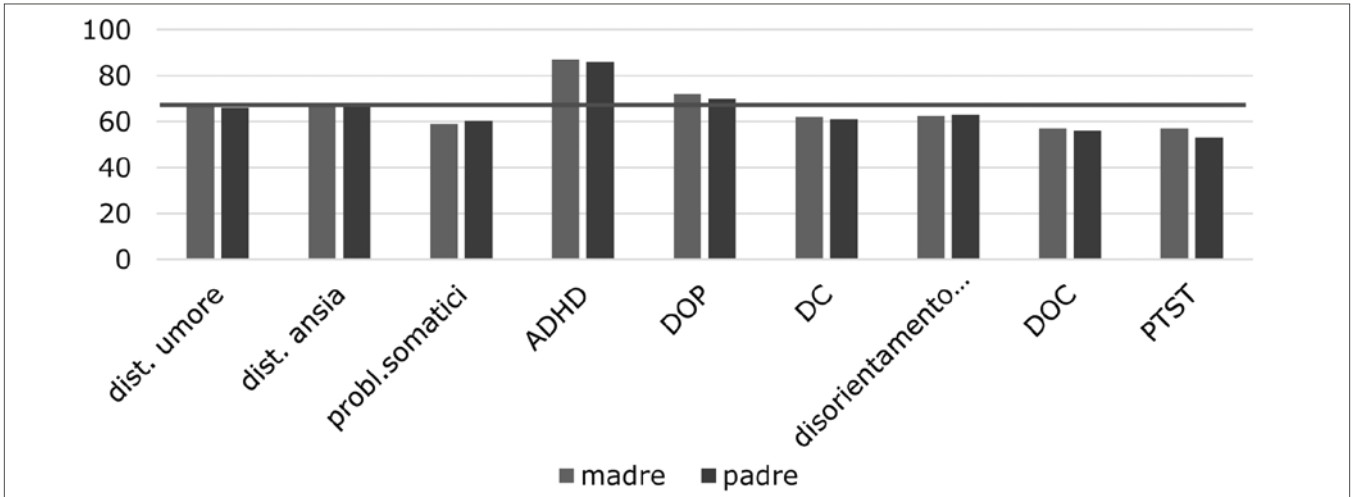


Fig. 8. DSM IV oriented scales (CBCL).

dagli insegnanti. Più elevati sono i punteggi relativi ai problemi cognitivi (disattenzione, apprendimento più lento, problemi organizzativi, difficoltà a portare a termine i compiti, difficoltà di concentrazione), all'iperattività, ai problemi sociali (difficoltà di relazione, scarsa autostima e fiducia in se stessi). È ovviamente in range clinico la sottoscala "indice ADHD" così come la sottoscala "CGI (I-I)" che indica irrequietezza ed impulsività e la sottoscala "CGI (I-E)" che indica instabilità emotiva.

Si nota concordanza tra genitori ed insegnanti nell'assegnazione dei punteggi. I punteggi più elevati si rilevano nelle Conners compilate dalle madri (Fig. 9). I profili Conners rilevati a distanza di tre mesi dall'inizio della terapia farmacologica risultano essere classificati ancora come profili di tipo G, indicativi della permanenza di un comportamento problematico globale, ma si è osservata una riduzione dei punteggi T di ogni sottoscala. In particolare risultano sotto i 65 punti T (considerati valore cut off) le sottoscale "oppo-

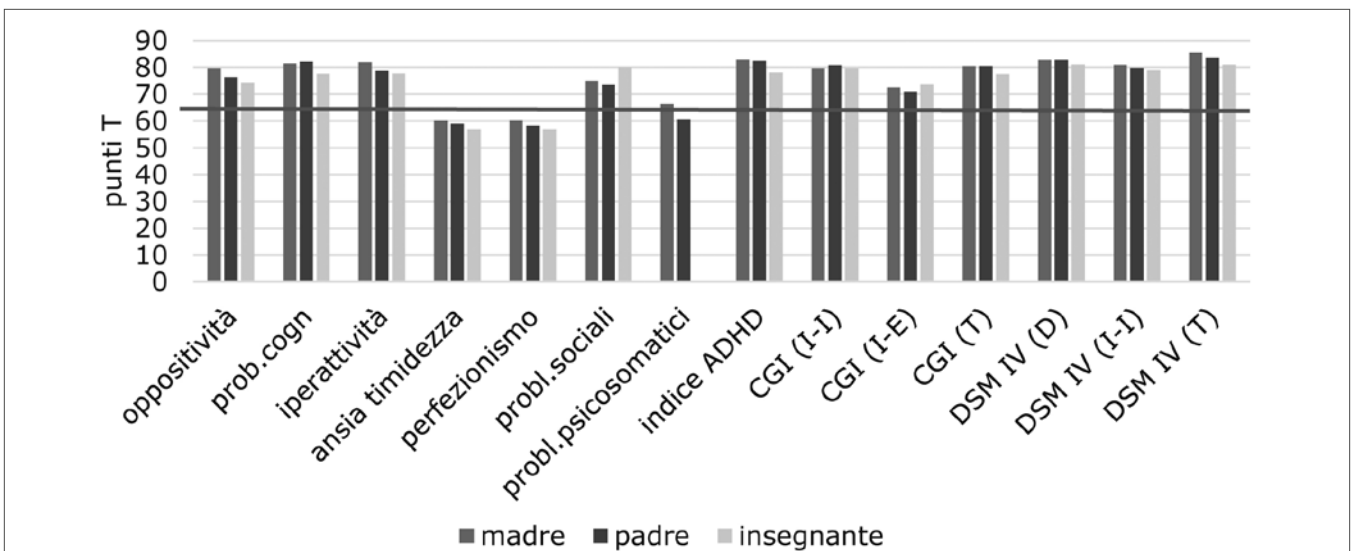


Fig. 9. Profilo Conners pre trattamento.

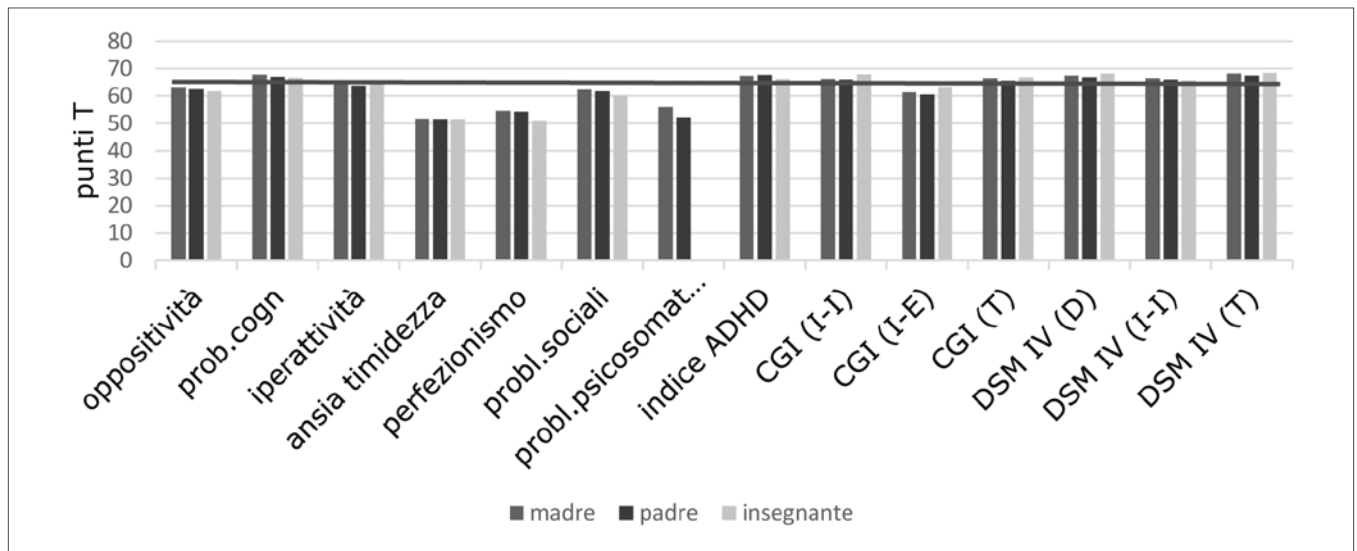


Fig. 10. Profilo Conners post trattamento.

sitività", "problemi cognitivi", "iperattività", CGI (I-E). Anche in questo caso si è osservata concordanza tra genitori ed insegnanti nell'assegnazione dei punteggi. Risultano nel range di normalità sia prima del trattamento che dopo il trattamento farmacologico i punti T delle sottoscale "ansia, timidezza", "perfezionismo", "problemi psicosomatici" (Fig. 10).

Nelle Figure 11, 12 e 13 vengono rappresentati i profili Conners rilevati dai questionari compilati dalle madri, dai padri e dagli insegnanti pre e post terapia con metilfenidato.

Attraverso l'analisi statistica effettuata mediante il test t di Student che permette di valutare se la differenza tra le medie di due gruppi o condizioni è significativa e quindi se la differenza osservata corrisponde ad una differenza reale, ponendo una significatività statistica del 99%, sono risultati statisticamente significative ($p < 0,01$) le differenze relative ai punteggi delle sottoscale "oppositività", "problemi cognitivi", "iperattività", "problemi sociali", "indice ADHD", "CGI H". Risultano invece non statisticamente significative le differenze relative ai punteggi "ansia, timidezza", "perfezionismo", "CGI I-E".

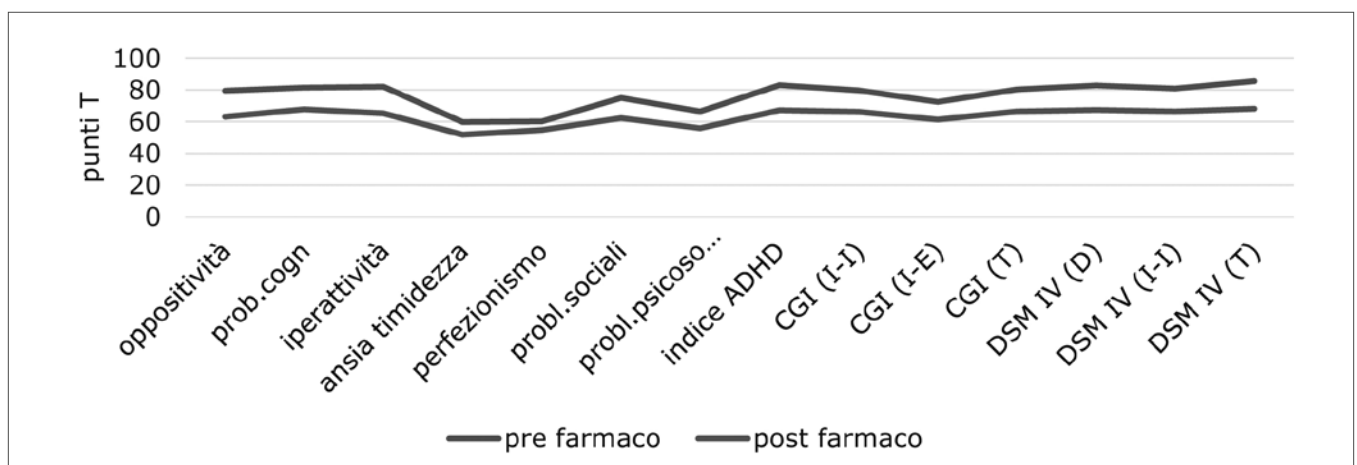


Fig. 11. CPRS – R: L compilate dalle madri.

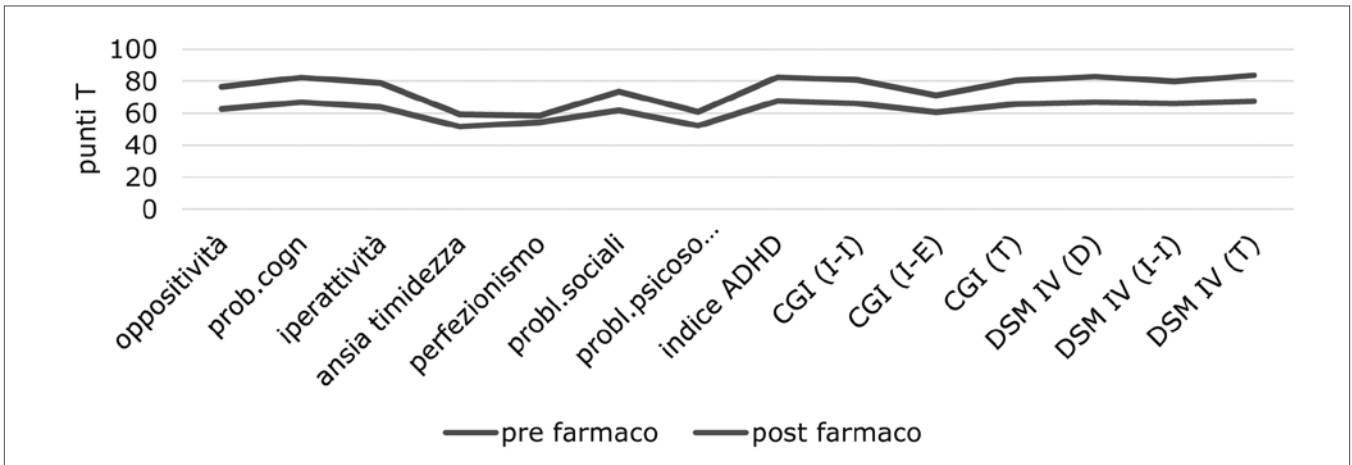


Fig. 12. CPRS – R: L compilate dai padri.

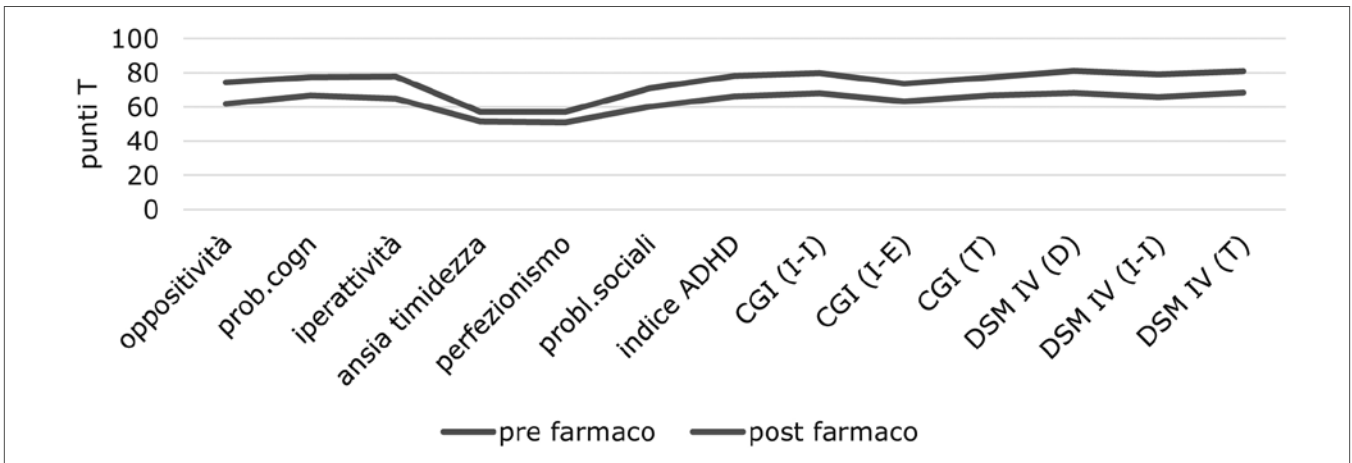


Fig. 13. CTRS –R: L compilate dagli insegnanti.

DISCUSSIONE

Il profilo comportamentale dei soggetti del campione è stato già parzialmente discusso nella sezione di presentazione dei risultati. Mentre il questionario self report CBCL compilato dai genitori pre trattamento farmacologico ha permesso di definire secondo criteri standardizzati la presenza di comorbidità psichiatrica (disturbo oppositivo provocatorio, disturbo d'ansia e disturbo dell'umore), i questionari Conners compilati da entrambi i genitori e dall'insegnante coordinatore di classe hanno permesso di descrivere il profilo di funzionamento dei soggetti ADHD come profili di tipo

G, cioè indicativi di una compromissione globale del comportamento, in particolare per gli aspetti di oppositività, problemi cognitivi, problemi sociali, irrequietezza, impulsività ed instabilità emotiva. I soggetti del campione presentano una propensione a violare le regole, a non accettare l'autorità, presentano difficoltà nello svolgimento dei compiti a casa per lentezza nel processo di apprendimento, difficoltà di organizzazione e pianificazione, presentano difficoltà scolastiche legate oltre che ai deficit attentivi ed esecutivi, anche all'irrequietezza ed all'impulsività, soprattutto durante il ciclo di scuola elementare. Tutto ciò comporta una profonda instabilità emotiva che si esprime in primis

con scarsa autostima e fiducia in se stessi, con intense reazioni di rabbia, pianto, agitazione psicomotoria e che, in linea evolutiva, a seconda del prevalere di tendenze internalizzanti o esternalizzanti, comporta lo sviluppo di disturbi psichiatrici maggiormente strutturati quali disturbi dell'umore o d'ansia oppure disturbi quali il disturbo della condotta o antisociale di personalità. Si è potuto rilevare la presenza di disturbi più strutturati nei soggetti del campione di maggiore età anagrafica. Dunque, anche la descrizione degli aspetti comportamentali dei 30 soggetti è concorde a quanto riportato in letteratura e si può dunque considerare rappresentativa della popolazione ADHD.

Si è attestato attraverso la somministrazione dei questionari Conners ai genitori ed agli insegnanti una diminuzione statisticamente significativa dei punteggi T a livello delle sottoscale "oppositività", "problemi cognitivi", "iperattività", "problemi sociali", "indice ADHD", "CGI IE".

Emerge dunque che il metilfenidato risulta essere un farmaco di notevole efficacia nel trattamento del Disturbo da Deficit di Attenzione ed Iperattività in quanto determina un miglioramento delle performances dei soggetti a livello attentivo (allerta, attenzione selettiva e sostenuta, attenzione visuospatiale, shifting attentivo) ed esecutivo (memoria di lavoro, flessibilità cognitiva, pianificazione, controllo inibitorio). A livello comportamentale si è osservato un miglioramento in termini di riduzione dell'oppositività, dell'impulsività e dell'iperattività con conseguente miglioramento dell'autostima del soggetto e delle relazioni sociali con riduzione dell'instabilità/labilità emotiva.

È necessario evidenziare dopo tre mesi di terapia farmacologica, gli aspetti comportamentali maggiormente caratterizzanti il disturbo si riducono per intensità o frequenza ma rimangono comunque fortemente limitanti il funzionamento sociale del soggetto. Occorre quindi una finestra temporale più ampia per poter osservare una modulazione a livello comportamentale.

Si sottolinea inoltre che i miglioramenti più significativi sono stati osservati nei soggetti che più precocemente hanno iniziato la terapia farmacologica (classe II e III elementare) rispetto ad un utilizzo più tardivo del farmaco.

Si può dunque affermare che il metilfenidato esercita un'azione neuromodulatoria importante a livello delle

strutture corticali e dei circuiti dopaminergici e colinergici soprattutto nelle fasi maturative (dai 6 anni ai 10 anni), intervallo di età in cui abbiamo osservato migliore risposta alla terapia.

Secondo questo studio, i soggetti che meglio rispondono alla terapia farmacologica sono i soggetti ADHD sottotipo con disattenzione prevalente e combinato in assenza di comorbidità, oppure in presenza di comorbidità con DSA e/o DOP e Disturbo dello Spettro Autistico con alto funzionamento mentre miglioramenti meno significativi si osservano nei soggetti ADHD che presentano un disturbo internalizzante associato. Se vi è un'associazione con DSA è necessario che il soggetto possa usufruire delle misure compensative e dispensative previste dalla legislazione italiana e regionale altrimenti meno significativa risulta essere la risposta al farmaco.

Riassumendo la terapia farmacologica è particolarmente indicata nei bambini dai 6 anni agli 8 anni con diagnosi di ADHD disattentivo o combinato, senza comorbidità o in comorbidità con DSA e/o DOP e/o disturbo dello spettro autistico ad alto funzionamento, in assenza di comorbidità personale e/o familiare per disturbi internalizzanti.

Si sottolinea che i dati riportati nel presente articolo sono preliminari ad un progetto di studio volto a confrontare i risultati dei questionari self report con i risultati ottenuti dai singoli soggetti a prove oggettive di valutazione neuropsicologica (tuttora in corso di elaborazione).

Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association - *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. Quinta Edizione. Edizione Italiana a cura di Massimo Biondi, Raffaello Cortina Editore 2014.
- 2 ICD 10. *Classificazione multiassiale dei disturbi psichiatrici del bambino e dell'adolescente*. OMS. Edizione Italiana a cura di Guareschi Cazzullo A., Masson Editore 1997.
- 3 PDM. *Manuale Diagnostico Psicodinamico*. Edizione Italiana a cura di Lingiardi V. e Del Corno F., Raffaello Cortina Editore 2006.
- 4 Hodgkins P, Setyaawan J, Mitra D, et al. *Management of ADHD children across Europe: patient demographics, physician characteristics and treatment patterns*. Eur J Pediatr 2013;172:895-906.

- ⁵ Polanczyk G, Silva de Lima M, Horta B, et al. *The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis*. Am J Psychiatry 2007;164:942-8.
- ⁶ MTA Study Group. *A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention – deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD*. Arch of General Psychiatry 1999;56:1073-86.
- ⁷ Taylor E, Rogers JW. *Practitioner review: early adversity and developmental disorders* J Child Psychol Psychiatry 2004;46:451-67.
- ⁸ Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, et al. *Long acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline*. Eur Child Adolesc Psychiatry 2006;15:476-95.
- ⁹ Mehta MA, Goodyer IM, Sahakian BJ, et al. *Methylphenidate improves working memory and set shifting in ADHD: relationships to baseline memory capacity*. J Child Psychol Psychiatry 2004;45:293-305.
- ¹⁰ Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ *Methylphenidate decreased the amount of glucose needed by the brain to perform cognitive task*. Plos ONE 2008;3:e2017.
- ¹¹ Rubia K, Halari R, Cubillo A, et al. *Methylphenidate normalizes fronto striatal underactivation during interference inhibition in medication – naive boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Neuropsychopharmacology 2011;36:1575-86.
- ¹² Liddle E, Hollis C, Batty M, et al. *Task related default mode network modulation and inhibitory control of ADHD: effects of motivation and methylphenidate*. J Child Psychol Psychiatry 2011;52:761-71.
- ¹³ Sobel IJ, Bansal R, Maia TV, et al. *Basal ganglia surface morphology and the effects of stimulant medications in youth with attention deficit hyperactivity disorder*. Am J Psychiatry 2011;167:977-86.
- ¹⁴ Husarova V, Bittsanky M, Ondrejka I, et al. *Prefrontal grey and white matter neurometabolite changes after atomoxetine and methylphenidate in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a H magnetic resonance spectroscopy study*. Psychiatry Res 2014;222:75-83.
- ¹⁵ Atzori P, Usala T, Carucci S, et al. *Predictive factors for persistent use and compliance of IR methylphenidate: a 36 month naturalistic study*. J Child Adolesc Psychopharmacology 2009;19:673-81.
- ¹⁶ Johnston B, Coghill D, Matthews K, et al. *Predicting methylphenidate response in attention deficit hyperactivity disorder: a preliminary study*. J Psychopharmacol 2014;29:24-30.
- ¹⁷ Punja S, Zorzela L, Hartling L, et al. *Long acting versus short acting methylphenidate for paediatric ADHD: a systematic review and metaanalysis of comparative efficacy*. BMJ Open 2012;3:e2312-21.
- ¹⁸ Achenbach T. *Manual for the Child Behaviour Checklist/6-18*. Burlington, Department of Psychiatry, University of Vermont. Edizione Italiana Ghedini Librario 2001.
- ¹⁹ Nobile M, Alberti B, Zuddas A (adattamento italiano a cura di). *CRS- R. Conners' Rating Scales – Revised Manual*. Edizione Giunti O.S, 2007.

CORRISPONDENZA

Elisa Burdino, corso IV Novembre 2/E, 12037 Saluzzo (CN) - E-mail: elisa.burdino@gmail.com