



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dottorato in Neuroscienze Clinico-Sperimentali e Psichiatria
XXXI Ciclo

A.A. 2019/2020

**PREDITTORI DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO PER ADHD
CON METILFENIDATO E ATOMOXETINA IN PAZIENTI ADULTI: RUOLO
DEL TEMPERAMENTO E DELLA DISREGOLAZIONE EMOTIVA**

Candidato:

Pietro De Rossi

Tutor:

Prof. Maurizio Pompili

Indice

1. Introduzione e rationale dello studio
2. Materiali e Metodi
3. Risultati
4. Discussione
5. Conclusioni
6. Tabelle e grafici
7. Bibliografia

1. Introduzione e razionale dello studio

Il Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD) è un disturbo del neuro-sviluppo caratterizzato da una storia clinica continuativa di deficit d'attenzione, iperattività, disorganizzazione, e impulsività.

L'esordio e la sua massima espressione sono collocabili generalmente nell'infanzia, dove rappresenta il più comune disturbo psichiatrico essendo circa 4-5 volte più frequente dell'autismo. Numerose osservazioni cliniche indicano una continuità sindromica nell'adolescenza, nell'età adulta e nella senescenza con un tasso di persistenza stimato intorno al 75,6% (Faraone et al., 2000; van Lieshout M et al., 2016).

Nell'infanzia predomina il quadro classico della sindrome con sintomi disattentivi ed iperattivi, la diagnosi viene solitamente formulata in tale periodo soprattutto se presenti comorbidità o se il quadro clinico è particolarmente grave. Questo perché i sintomi core dell'ADHD possono passare totalmente inosservati a genitori e insegnanti e spesso i bambini vengono indirizzati verso i servizi di neuropsichiatria infantile per i sintomi dei disturbi maggiormente riscontrati in comorbidità durante questa fascia d'età.

Nell'adolescenza e nell'età giovane adulta il disturbo tende a peggiorare e in questa fase frequentemente esordiscono anche i casi dove un buon compenso aveva mascherato i sintomi durante l'infanzia. Ciò accade anche per motivi formativi e sociali: ad esempio cambiamenti di vita improvvisi o sfide salienti come lasciare la scuola, cambiare città, frequentare un college o un'università, iniziare un lavoro, gestire relazioni intime e assumersi la responsabilità delle proprie decisioni di vita. A ciò si associa un maggiore rischio di traumi ed incidenti, incapacità a seguire le regole, persistenza delle difficoltà di apprendimento, peggioramento del disturbo della condotta con comportamenti francamente antisociali, disturbi del comportamento alimentare, disturbi dell'umore e abuso di sostanze (Harpin et al., 2005; Galland et al., 2017).

Mentre nel bambino/adolescente l'irrequietezza è maggiormente motoria, in età adulta l'iperattività tende a ridursi e diventano predominanti i sintomi disattentivi. Per un adulto ADHD il problema si sposta sul versante dell'incapacità di rimanere fermo e rilassato quando non ha nulla da fare, è

uno stato di irrequietezza cronica, percepita non tanto come ansia, quanto più come un perpetuo bisogno di colmare il tempo (Sentissi et al., 2008; Wilens et al., 2009).

Nell'anziano può esserci un incremento di sintomi ansiosi e umorali, problemi di salute generale, conflitti, divorzi, senso di solitudine e basso reddito.

Una trattazione esaustiva dell'ADHD non può prescindere dalle comorbidità che nell'80% dei casi accompagnano la diagnosi. Tra esse spiccano, per frequenza ed impatto sulla qualità della vita, i Disturbi d'Ansia, Disturbo Bipolare (DB), Disturbo da Uso di Sostanze (DUS) e i Disturbi di Personalità (Halmoy 2010).

Nonostante il problema sia noto alla comunità scientifica, esiste una notevole difficoltà nel formulare la diagnosi di ADHD nell'adulto. Tale difficoltà è da mettere in relazione, in parte, ai limiti imposti dai criteri diagnostici attualmente utilizzati (APA 2013), i quali tengono poco conto dell'evoluzione clinico-sintomatologica del soggetto adulto (Barkley & Brown 2008, Young & Goodman 2017).

L'ADHD ha una prevalenza elevata nella popolazione generale, si ritiene che ne sia affetto il 3-6% dei soggetti in età scolare con un rapporto 4:1 tra sesso maschile e femminile (10% vs 2%); la prevalenza osservata nei bambini in età prescolare è del 2-8%, aumenta al 4-12% nei soggetti delle scuole elementari e si riduce nell'adolescenza a circa il 6% (Polanczyk et al., 2012, 2014; Goulardins et al., 2017; Reale et al., 2018).

Per questa fascia d'età, valutazioni diagnostiche ed opzioni di trattamento sono disponibili in tutta Europa. Nelle ultime quattro decadi, un corposo numero di evidenze scientifiche ha dimostrato che l'ADHD è un disturbo dell'intero arco della vita: può persistere, aggravarsi con uno scompenso dei sintomi tardivo, andare in "remissione parziale" con sintomi attenuati pur mantenendo problemi di funzionamento psicosociale. Per quanto riguarda la prevalenza dell'ADHD dell'adulto fino a qualche anno fa ci si limitava ad una stima grossolana, utilizzando le informazioni sulla prevalenza dell'ADHD nell'infanzia e sulla prognosi del disturbo; tenendo soprattutto conto del fatto che la sintomatologia persiste nella maggior parte dei casi e che il disturbo non compare ex-novo negli adulti (Harpin, 2005; Hechtman, 2000; Mannuzza et al., 1993). Indagini epidemiologiche, come il National

Comorbidity Survey condotto su una popolazione adulta di 10.000 soggetti, indicano una maggior frequenza del tipo con disattenzione prevalente rispetto agli altri due (Kessler et al., 2006); dati poi confermati anche in studi successivi (Wilens 2009; Klassen 2010). La prevalenza del disturbo negli adulti è stata recentemente stimata attraverso venti Paesi al 2.8% (range tra 1.4 - 3.6%), uno studio sulla popolazione olandese ne ha dimostrato una persistenza anche in età senile (> 60 anni) nel 2.8 – 4.2 % dei casi a seconda dei cut-off considerati.

Le differenze di genere nella diagnosi di ADHD sono ben documentate (Kooij et al., 2018) le ragazze hanno meno probabilità di essere diagnosticate infatti il rapporto M:F oscilla tra 5:1 e 9:1. Tale discrepanza è meno evidente nei bambini in cui il rapporto scende a 3:1, in entrambi gli studi epidemiologici e clinici sull'adulto invece è più vicino a 1: 1. Diversi fattori possono spiegare la disparità sessuale durante la vita, oltre al fatto che la mancata diagnosi in entrambi i sessi può essere innanzitutto dovuta alla mancanza di conoscenza e al riconoscimento di ADHD da parte dei professionisti della salute mentale.

Le ragazze con ADHD rimangono spesso non diagnosticate perché possono avere meno sintomi iperattivi/impulsivi rispetto ai ragazzi, sono inoltre in grado di sviluppare strategie di coping migliori che mascherano ulteriormente i sintomi a partire dall'infanzia. La presenza di altre condizioni frequenti nelle donne con ADHD, come insonnia, dolore cronico, disturbo d'ansia generalizzato, disturbi depressivi, bassa autostima e ideazione suicidaria complica ulteriormente il quadro poiché i sintomi core del disturbo possono essere attribuiti erroneamente a tali comorbidità.

Una diversa influenza genetica tra i sessi, così come una diversità nei fattori neuroendocrini che influenzano il sistema dopaminergico (estrogeni e tiroide), contribuiscono ulteriormente a mascherare l'ADHD nel sesso femminile. Queste risultano inoltre particolarmente vulnerabili alle prime avversità o a problemi di salute fisica e mentale rispetto ai controlli. I ragazzi si presentano solitamente già dall'infanzia con una sintomatologia più intensa e comorbidità a carattere esternalizzante, per questo motivo hanno maggiori probabilità di essere indirizzati precocemente verso una diagnosi da genitori e insegnanti.

Studi su famiglie, gemelli e adozioni degli ultimi 20 anni indicano che l'ADHD è un disturbo familiare con elevata ereditarietà, indicando che una significativa componente genetica influenza il rischio di sviluppare il disturbo. Tra i parenti di primo grado di paziente con ADHD la prevalenza del disturbo è del 20% con un rischio aumentato di 4-5 volte rispetto alla popolazione generale. Dati su bambini e adolescenti ADHD hanno rilevato che l'ereditarietà media si attesta attorno al 76%.

È noto da diverso tempo che diversi sono i fattori ambientali associati all'ADHD, in particolare fattori di rischio prenatali sono l'esposizione ad alcol, droghe e farmaci come l'acido valproico durante la gravidanza, ipertensione gestazionale, parto pretermine e basso peso alla nascita. Ad ogni modo sono necessari ulteriori studi per chiarire se queste associazioni riflettono gli effetti diretti dell'esposizione ai fattori di rischio ambientali (Kooij et al., 2018).

È stata riportata, da studi genetici molecolari su bambini ADHD, un'associazione della manifestazione del disturbo con diversi geni candidati, si è visto che il maggior numero di dati riguarda i recettori D4 e D5 della dopamina.

Una review sui polimorfismi per il recettore della dopamina mostra come il gene BAIAP2 (brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein 2) sia associato con l'ADHD dell'adulto e la mutazione dell'allele 9R del carrier per il trasportatore della dopamina SLC6A3 40 bp (variable tandem repeat polymorphism VNTR) e per il SLC6A3 30 bp VNTR; gli autori affermano anche di non aver trovato altre associazioni forti per mancanza di lavori specifici circa l'ADHD dell'adulto, inoltre la genetica del sistema di neurotrasmissione sembra spiegare soltanto una piccola parte dell'espressione variabile del disturbo. (Bonvicini et al., 2016). Una più recente meta-analisi, basata su 26 studi, ha rivelato che 7 ripetizioni dell'allele del gene DRD4 (DRD4 / 7R), sono correlate con l'ADHD. Similmente, attraverso la revisione di 34 studi, è stato dimostrato che 10 ripetizioni dell'allele del gene DAT1 (DAT1 / 10R) hanno una modesta, ma significativa associazione con l'ADHD (Puddu G. et al., 2019).

Ci sono prove convergenti sul ruolo di geni responsabili direttamente della crescita assonale durante il neurosviluppo come CDH13, coinvolto nell'adesione cellulare (Lesh et al., 2008). Associazioni statisticamente

significative sono state rilevate con due protein-chinasi (PRKG1 e CAMK1D), due geni codificanti integrine (ITGAE e ITAGA11) (Neale et al., 2008; Yang et al., 2013) e due geni fondamentali per il signaling intracellulare e la sintesi della serotonina (SLC9A9 e TPH2) (Zayats et al., 2015).

Sono emerse recentemente nuove scoperte da studi di associazione di tipo genome-wide (GWAS): un dataset con più di 20.000 pazienti ADHD e 35.000 controlli, ha stimato che circa il 30% dell'ereditarietà dell'ADHD è spiegata dalla comune variabilità genetica. In totale, 12 loci genetici hanno mostrato associazione significativa, incluso FOXP2 già riscontrato in alcuni lavori sull'ADHD dell'adulto. Analisi di regressione lineare hanno stimato correlazioni e forti collegamenti genetici tra l'ADHD e un range di outcome tra cui la performance scolastica, la depressione, l'obesità, la dipendenza da nicotina e il tumore al polmone.

Infine, un'analisi integrativa su larga scala di GWAS e meQTL ha indicato, all'interno dell'ampio pool genetico esaminato, ST3GAL3 come gene top associato soltanto con l'ADHD (Zhao et al. 2018).

Tramite RM strutturale-morfologica ad alta risoluzione utilizzata in disegni di studio longitudinali è stato possibile, sulla base della variazione di spessore della corteccia cerebrale, distinguere una traiettoria di neurosviluppo tipico rispetto a quella di un soggetto con ADHD. Nel soggetto neurotipico lo spessore della corteccia aumenta dai 4 ai 10 anni di età per poi ridursi, questo fenomeno rappresenta in gran parte il corrispettivo neuroanatomico del processo di "pruning" sinaptico.

Nel soggetto ADHD la morfologia della curva di crescita di questo spessore è quasi sovrapponibile ma risulta spostata in avanti di circa 2 anni (Shaw et al., 2013) e si riscontra una differenza nella superficie dello striato ventrale che si contrae anziché espandersi (Shaw et al., 2014). Questo ha come correlato clinico-comportamentale una disarmonia cognitivo-affettiva significativamente maggiore rispetto a soggetti non ADHD comparati per età. Inoltre è stato dimostrato che le regioni laterali della corteccia prefrontale, lo striato e la corteccia temporo-parietale, che cooperano nel mediare la risposta comportamentale inibitoria, sono disfunzionali. Stesso dato rilevato per alcune regioni delle aree ventro-mediali della corteccia fronto- limbica correlate invece con una maggiore severità dei sintomi,

particolarmente nelle traiettorie di persistenza sintomatologica di rilevanza clinica in età adulta (Shaw et al. 2013). Sono state osservate anche riduzioni volumetriche nella sostanza grigia del caudato e del talamo di destra, nonché del cervelletto bilateralmente come markers morfo-strutturali di persistenza sintomatologica in età adulta. (Proal et al., 2011).

Infine, parametri significativamente associati a persistenza sintomatologica negli adulti sono recentemente stati identificati in studi basati su Diffusion Tensor Imaging e fMRI/MEG. In particolare, la persistenza sintomatologica risulta significativamente associata ad anomalie della Fractional Anisotropy nel fascicolo longitudinale inferiore e nel fascicolo arcuato (Shaw et al. 2015), a ridotta attività del giro frontale inferiore di destra durante task di controllo cognitivo (Szekely et al. 2017), e concomitante attivazione abnorme del default mode network a prevalente invasione inappropriata dei network task-dependent (Sudre et al. 2017).

I pazienti con deficit d'attenzione spesso appaiono o si percepiscono lenti a pensare a causa di distrazioni continue. Possono raccontare fatti e avvenimenti in modo prolisso e tangenziale, perdendosi in dettagli irrilevanti e mostrando difficoltà nel prendere decisioni. La difficoltà per il clinico è che questo potrebbe ostacolare la raccolta dati anamnestica portando ad una mancata diagnosi. Contrariamente a quanto si possa immaginare un'altra caratteristica tipica di questi pazienti è infatti la capacità di concentrarsi in maniera eccessiva su uno stimolo ("hyperfocus"). Questo fenomeno si verifica più comunemente quando i soggetti ADHD sono impegnati in attività che trovano molto interessanti e/o forniscono loro gratificazione immediata (videogiochi, social network, sport, hobbies e altre attività ludiche o artistiche). In questi casi la concentrazione può essere molto più elevata della norma e permanere in questo stato per ore.

Gli adulti presentano marcate differenze nella presentazione clinica della componente iperattiva rispetto ai bambini. L'iperattività di solito si manifesta in maniera meno evidente, poiché uno stato di apparente calma motoria, non esclude una diagnosi di ADHD. La valutazione diagnostica va orientata verso la ricerca di sentimenti di irrequietezza e agitazione interna, logorrea, attività mentale incessante, incapacità di rilassarsi correttamente o aver bisogno di sostanze e farmaci per riuscirci. Iperattività e/o irrequietezza possono trovare sollievo temporaneo quando ad esempio il

soggetto è impegnato in uno sport. Se viene raggiunto un compenso in questo senso, spesso avviene in maniera eccessiva: può esserci, ad esempio, il bisogno di allenarsi fino allo sfinimento per sentirsi calmi, questo rende frequentemente necessaria anche una valutazione di problemi fisici o infortuni ricorrenti dovuti alla pratica sportiva esagerata.

Il profilo comportamentale impulsivo porta spesso a conflitti interpersonali con familiari, amici, partner, datori di lavoro; soprattutto se esacerbati dalla presenza di scoppi di rabbia (“angry outbursts”), inflessibilità, pensiero rigido. Questo causa forti ricadute in primis sulla qualità dei rapporti e secondariamente sull'autostima. Può avere un serio impatto anche sulle finanze personali quando la spesa impulsiva causa debiti, sul profilo giuridico soprattutto quando associato a disturbi di personalità (guida impulsiva, risse, comportamenti sessuali a rischio) o sull'alimentazione con episodi di abbuffate (“binge eating”). Esempi che rientrano tutti nel pattern comportamentale “sensation seeking”, i pazienti sfruttano questi stimoli nuovi ed eccitanti per raggiungere la loro soglia di attivazione, combattere l'irrequietezza e soddisfare il bisogno di gratificazione immediata.

La disregolazione emotiva figura nel DSM 5 come una caratteristica intrinseca dell'ADHD, a supporto della diagnosi. Viene descritta come scarsa capacità di controllare le emozioni, manifesta attraverso irritabilità, rabbia, bassa tolleranza alla frustrazione, scoppi d'ira, impulsività emotiva e labilità dell'umore. Si differenzia dai sintomi episodici dei disturbi dell'umore, depressivi o maniacali, perché nell'ADHD i sintomi emotivi si riflettono in cambiamenti esagerati di breve durata, spesso in risposta a eventi quotidiani, con rapido ritorno alla linea di base entro poche ore. Non è ancora chiaro se questo tipo di instabilità emotiva sia qualitativamente diverso da quello osservato in altre condizioni croniche come il disturbo borderline di personalità o il disturbo da stress post-traumatico.

Un'altra caratteristica comune dell'adulto ADHD è il cosiddetto *mind wandering*, anche noto come irrequietezza mentale. Esso è menzionato brevemente nel DSM 5 come un continuo presentarsi di pensieri sconnessi, non correlati all'attività svolta, che inficiano negativamente sulla performance cognitiva. I pazienti descrivono frequentemente il loro stato mentale distratto, reso evidente durante il colloquio a tratti tangenziale, spesso saltando da un argomento all'altro. Il *mind wandering* è una

caratteristica presente anche in altri disturbi psichiatrici, come la depressione o il disturbo ossessivo-compulsivo, tuttavia si differenzia nell'ADHD perché è caratterizzato da pensieri distratti, di breve durata, senza pattern ripetitivo o anormalità del contenuto. Presenta forte correlazione con i sintomi core ADHD, viene utilizzato come predittore della diagnosi avendo una sensibilità e una specificità attorno al 90%.

Il deficit delle funzioni esecutive presente nell'ADHD causa problemi nell'autoregolazione comportamentale a vari livelli:

- Definizione delle priorità, organizzazione e avvio del lavoro.
- Concentrazione, sostenere e spostare l'attenzione sui vari compiti.
- Regolazione dello stato di vigilanza, impegno e velocità di elaborazione durante l'esecuzione di un compito.
- Gestione della frustrazione e regolazione delle emozioni.
- Utilizzo della memoria di lavoro e accesso al richiamo mnemonico.

Nel DSM IV-TR (2000), l'ADHD veniva inquadrato nell'ambito dei disturbi dell'infanzia e dell'adolescenza e ne vengono previsti tre sottotipi (combinato, con disattenzione predominante, con iperattività-impulsività predominante). Vediamo elencati ora i criteri diagnostici presenti in questa edizione:

A1. Almeno 6 sintomi di disattenzione che persistano da almeno 6 mesi con intensità incompatibile con il livello di sviluppo e con impatto negativo sul rendimento scolastico e sociale

(a) spesso fallisce nel prestare attenzione ai dettagli o compie errori di inattenzione nei compiti a scuola, nel lavoro o in altre attività;

(b) spesso ha difficoltà nel sostenere l'attenzione nei compiti o in attività di gioco;

(c) spesso sembra non ascoltare quando gli si parla direttamente;

(d) spesso non segue completamente le istruzioni e incontra difficoltà nel terminare i compiti di scuola, lavori domestici o mansioni nel lavoro (non dovute a comportamento oppositivo o a difficoltà di comprensione);

(e) spesso ha difficoltà ad organizzare compiti o attività varie;

(f) spesso evita, prova avversione o è riluttante ad impegnarsi in compiti che richiedono sforzo mentale sostenuto (es. compiti a casa o a scuola);

(g) spesso perde materiale necessario per compiti o altre attività (es. giocattoli, compiti assegnati, matite, libri, ecc.);

- (h) spesso è facilmente distratto da stimoli esterni;
- (i) spesso è sbadato nelle attività quotidiane.

A2. Almeno 6 sintomi di iperattività-impulsività che persistano da almeno 6 mesi con intensità incompatibile con il livello di sviluppo e impatto negativo sul rendimento scolastico e sociale

- (a) spesso muove le mani o i piedi o si agita nella seggiola;
- (b) spesso si alza in classe o in altre situazioni dove ci si aspetta che rimanga seduto;
- (c) spesso corre in giro o si arrampica eccessivamente in situazioni in cui non è appropriato (in adolescenti e adulti può essere limitato ad una sensazione soggettiva di irrequietezza);
- (d) spesso ha difficoltà a giocare o ad impegnarsi in attività tranquille in modo quieto;
- (e) è continuamente “in marcia” o agisce come se fosse “spinto da un motorino”;
- (f) spesso parla eccessivamente;
- (g) spesso “spara” delle risposte prima che venga completata la domanda;
- (h) spesso ha difficoltà ad aspettare il proprio turno;
- (i) spesso interrompe o si comporta in modo invadente verso gli altri (es. nei giochi o nelle conversazioni degli altri).

B. I diversi sintomi erano presenti prima dei 7 anni.

C. I problemi causati dai sintomi devono manifestarsi in almeno 2 contesti (scuola/lavoro, casa, relazioni con amici e parenti, in altre attività).

D. Chiara evidenza di significativa menomazione nel funzionamento sociale, scolastico o lavorativo.

E. I sintomi non si manifestano esclusivamente nel corso di un Disturbo Generalizzato dello Sviluppo, di Schizofrenia o di altri Disturbi Psicotici e non sono meglio giustificati da altri disturbi mentali.

Questi sono stati poi parzialmente emendati nel DSM-5 (APA 2013), per adattarli agli adolescenti e ai giovani adulti, dal momento che l'ADHD è stato riconosciuto come un disturbo che interessa l'intero arco della vita. Le principali modifiche ai criteri diagnostici secondo il DSM-5 sono le seguenti:

- L'ADHD è ora contenuto nel capitolo sui Disturbi del Neurosviluppo.
- I criteri diagnostici sono stati riadattati, con l'aggiunta di esempi descrittivi su come i sintomi ADHD si esprimono nelle diverse fasi della vita.
- L'età massima di esordio dei sintomi per diagnosticare il disturbo è stata aumentata da 7 a 12 anni.

- Il termine “sottotipo”, utilizzato per differenziare le tre forme di ADHD, è stato sostituito da “presentazione”. Questo proprio per rimarcare la manifestazione variabile che il disturbo assume, anche nello stesso individuo, durante la vita.
- Il cut-off di sintomi necessari per fare diagnosi nei giovani > 17 anni è stato portato da 6/9 a 5/9 per emi-sindrome (disattentiva e iperattiva), si sta pensando da tempo di abbassarlo ulteriormente a 4/9 (Kooij et al. 2010, 2012, 2019).
- Non è più necessario che i sintomi producano “impairment significativo” per rientrare all’interno dei criteri diagnostici. La precedente dicitura è stata modificata con “chiare evidenze che i sintomi interferiscano con o riducano la qualità del funzionamento sociale, accademico e lavorativo”, specificandone la severità.
- Dal momento che l’80% degli individui con un Disturbo dello Spettro Autistico (ASD) presenta sintomi ADHD, con sempre più forti evidenze riguardo la frequente comorbidità tra i due disturbi, le due diagnosi non rappresentano più criterio di esclusione l’una per l’altra.
- ADHD Non Altrimenti Specificato (NAS) è stato cambiato in ADHD Non Specifico.

I criteri diagnostici del DSM 5 sono validati maggiormente su bambini e adolescenti, quando vengono estesi agli adulti mostrano ancora alcuni limiti di sensibilità e specificità. Per ovviare a questo problema, diversi autori hanno da tempo messo in evidenza la necessità di criteri diagnostici specifici, in base all’età del soggetto, validati da studi eseguiti esclusivamente su pazienti adulti (Murphy & Barkley 1996; Faraone et al., 2000).

Il Criterio A impone la persistenza di almeno 5 sintomi di disattenzione e/o di iperattività-impulsività per almeno 6 mesi, con un'intensità che provoca disadattamento e che contrasta con il livello di sviluppo.

Il Criterio B colloca l’età di esordio di alcuni dei sintomi che causano compromissione al di sotto dei 12 anni e il Criterio C indica la presenza di malfunzionamento in due o più contesti (lavoro, scuola, famiglia) (APA 2013). Diversi autori sottolineano che il pattern sintomatologico dell’adulto affetto da ADHD spesso si modifica nel tempo ed è per lo più caratterizzato

dall'attenuazione di alcuni sintomi (iperattività ad impulsività) e dalla cronicizzazione e persistenza di altri (disattenzione) (Heiligenstein et al., 1998; Barkley 2006). A livello diagnostico, le comorbidità psichiatriche possono mascherare il deficit di attenzione e l'impulsività, favorendo una sottostima del disturbo. Ad esempio, nelle fasi ipomaniacali o maniacali franche del disturbo bipolare si riscontrano frequentemente iperattività, disattenzione, loquacità, malfunzionamento lavorativo e impulsività, tutti sintomi propri anche dell'ADHD (Klassen 2010).

Attualmente la diagnosi nell'adulto può essere formulata soltanto se, durante l'intervista diagnostica, sono rispettati retrospettivamente tutti i criteri dell'ADHD nel bambino.

Circa l'80% dei pazienti con ADHD persistente in età adulta ha mediamente altri due disturbi psichiatrici associati (Klassen et al, 2010). La vasta letteratura riporta percentuali variabili, a seconda dei campioni presi in esame, di comorbidità con molti altri disturbi psichiatrici quali il disturbo oppositivo-provocatorio, il disturbo della condotta, il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), il disturbo da uso di sostanze (SUD), i disturbi dell'umore, i disturbi d'ansia, la sindrome di Tourette, i disturbi specifici dell'apprendimento (DSA), il ritardo mentale e il disturbo borderline di personalità.

Si stima che il 25-75% degli adolescenti con ADHD soddisfi anche i criteri per il disturbo oppositivo-provocatorio o per il disturbo della condotta (Barkley 2006), e che tali condizioni si associno ad una prognosi peggiore in termini di adattamento e di risposta ai trattamenti. Per alcuni autori l'ADHD e il disturbo della condotta sono entità cliniche indistinguibili con una completa sovrapposizione sintomatologica, per altri sono parzialmente o completamente indipendenti. Questa seconda ipotesi è supportata da ricerche che confrontano modelli di aggregazione familiare e prestazioni cognitive. È stato osservato che la copresenza nell'infanzia dell'ADHD e del disturbo della condotta evolve, nell'adolescenza, verso comportamenti aggressivi e tendenza a delinquere; viceversa, l'ADHD senza disturbo della condotta può residuare in deficit cognitivi e scolastici (Loney 1980). È interessante fare un'osservazione riguardo la differenza di genere esistente in questi disturbi, i disturbi della condotta hanno una prevalenza doppia nel sesso maschile rispetto a quello femminile. Essi costituiscono spesso il

motivo principale per cui i bambini affetti da ADHD vengono identificati e sottoposti a trattamento.

Una differenza simile è riscontrabile nel Disturbo di Personalità Antisociale (diagnosi dell'età adulta); uomini con ADHD ricevono questa diagnosi più frequentemente delle donne. In uno studio condotto su un campione di 102 soggetti reclusi in un penitenziario, il 25,5% rispondeva ai criteri diagnostici per l'ADHD, dato che rispecchia la maggiore incidenza di psicopatologia e comorbidità psichiatrica nella popolazione carceraria. Per quanto riguarda la prevalenza di Disturbo Oppositivo-Provocatorio i tassi sono quasi identici nei due sessi, sia in età pediatrica sia in età adulta (Biederman 2004).

Una sovrapposizione fra ADHD e disturbi dell'apprendimento è ampiamente riportata nella letteratura. Il ridotto rendimento scolastico dei bambini con ADHD può essere correlato alla disattenzione e all'impulsività caratteristiche del disturbo, ai deficit cognitivi o ad altri fattori come lo svantaggio sociale e la demoralizzazione. Probabilmente l'ADHD e i disturbi dell'apprendimento rappresentano entità separate, il primo è un disturbo comportamentale, mentre i secondi includono deficit di vari processi cognitivi come linguaggio, lettura, scrittura, calcolo. In aggiunta a questo, molti bambini con ADHD non hanno problemi di apprendimento e non tutti i bambini con DSA hanno l'ADHD (Carlew et al., 2016).

Diversi studi sottolineano una forte comorbidità tra ADHD nell'adulto e disturbi d'ansia, evidenziando una prevalenza del Disturbo da Ansia Generalizzata nel 24-43% di pazienti (Shekim et al., 1990; Barkley et al., 1996; Minde et al., 2003; D'Agati et al., 2019).

I dati sulla comorbidità fra ADHD e Disturbo Ossessivo Compulsivo sono controversi, infatti in una review recente i dati mostrano un range estremamente variano dallo 0 al 60% (Abramovitch et al., 2015). A volte tratti di personalità ossessivo-compulsiva sono la risposta ad una necessità di essere rigidi e inflessibili in modo da inibire i sottostanti tratti d'impulsività o compensare la disattenzione. In uno studio canadese, l'11% dei bambini risultava avere in comorbidità il DOC con l'ADHD, determinando da una parte un controllo maggiore dell'impulsività rispetto ai soli ADHD ma dall'altra anche tratti oppositivo-provocatorii peggiori (Arnold et al., 2005).

I pazienti con Disturbo di Tourette, caratterizzato dalla presenza di tic motori multipli con esordio prima dei 18 anni (tipicamente tra i 2 e i 15 anni), mostrano nel 50% dei casi sintomi di ADHD (Comings & Comings 1990). Studi su bambini con una storia clinica sia di ADHD che di Disturbo di Tourette hanno evidenziato che i sintomi di ADHD compaiono prima rispetto a quelli del Disturbo di Tourette (Comings et al. 1989). I bambini che presentano la triade ADHD, OCD e Tourette hanno sintomi combinati di gravità maggiore e prognosi meno favorevole (Nadeau et al. 2005; Kumar et al., 2012; Serajee et al., 2015).

La terapia dell'ADHD è multimodale, si avvale di approcci farmacologici, psicoterapeutici e di supporto.

Di seguito sono sintetizzati i farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'ADHD:

- gli stimolanti, quali metilfenidato (MPH), desmetilfenidato, dextroamfetamina (DEX), sali misti di amfetamina (MAS), pemolina e modafinil;
- i farmaci non stimolanti, che includono principalmente l'atomoxetina, il bupropione e gli agonisti alfa2-adrenergici. C'è una vasta letteratura anche sull'utilizzo di antidepressivi triciclici (TCA), inibitori delle monoaminossidasi (iMAO), SSRI e antipsicotici atipici. La loro efficacia nei confronti dei sintomi core del disturbo è scarsa, vengono principalmente utilizzati per trattare le comorbidità.

Meta-analisi di trials clinici randomizzati controllati dimostrano l'efficacia degli stimolanti nel trattamento dei sintomi ADHD in età adulta (Koesters et al. 2009; Faraone et al. 2010; Castells et al. 2011; De Crescenzo et al. 2017; Cortese et al. 2018). L'effect-size di efficacia si colloca in un range tra 0.4 e 0.7, con maggiore efficacia degli stimolanti come il metilfenidato rispetto all'atomoxetina, anche se una due delle più recenti meta-analisi suggeriscono una non inferiorità dell'atomoxetina rispetto al metilfenidato (De Crescenzo et al. 2017).

Lo studio randomizzato con follow-up più lungo continua a documentare effetti significativi del trattamento con metilfenidato dopo un anno di trattamento (Philipsen et al. 2015).

Durante i periodi di trattamento con metilfenidato vengono documentati marcati effetti migliorativi su incidenti stradali e tassi di mortalità (Dalsgaard et al. 2015; Chang et al. 2014), incarcerazioni e aggressioni (Lichtenstein et al. 2013), rischio di suicidio (Chen et al. 2014), depressione (Chang et al. 2016) e uso di sostanze (Chang et al. 2014).

Studi analoghi su antidepressivi non hanno mostrato effetti significativi, dimostrando che gli effetti stessi risultano specifici per i farmaci anti-ADHD (Kooij et al. 2019).

In base alle meta-analisi sopra citate il metilfenidato ha effetti significativi sulla sintomatologia ADHD negli adulti a dosaggi medi compresi tra 41.2 mg giornalieri e 82 mg giornalieri (Castells et al. 2011).

Data questa necessità posologica è nella maggior parte dei casi opportuno impiegare formulazioni di metilfenidato a rilascio prolungato o esteso, con durata d'azione compresa tra le 6 e le 12 ore (Kooij et al. 2019).

I principali effetti avversi della terapia con metilfenidato e altri stimolanti sono aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, riduzione dell'appetito e del sonno. Per questo motivo le suddette variabili vengono valutate all'inizio del trattamento e rivalutate almeno due volte l'anno (Kooij et al. 2019). Le gravi complicanze cardiovascolari sono rare (Martinez-Raga et al. 2013; Habel et al. 2011; Shelleman et al. 2012), con 0.2-0.4% di rischio aumentato rispetto alla popolazione generale documentato in un solo studio (Shelleman et al. 2012). Particolare attenzione va posta esclusivamente al rischio di aritmie in caso di patologie cardiache congenite (Shin et al. 2016).

Il trattamento con atomoxetina è associato a un effetto positivo sui sintomi ADHD negli adulti con un effect-size compreso tra 0.33 e 0.40 (Cunill et al. 2013). L'inizio dell'effetto terapeutico richiede un periodo di circa due settimane, anche se per la comparsa degli effetti completi può essere necessario attendere un periodo compreso tra i tre e i sei mesi (Asherson et al. 2014). L'utilizzo di atomoxetina sarebbe da preferirsi in pazienti in cui non sia essenziale un rapido inizio della risposta terapeutica e che necessitino di stabilizzazione a lungo termine, in pazienti con comorbidità

ansiose che potrebbero essere esacerbate dall'impiego di metilfenidato, in pazienti che non abbiano ottenuto benefici dal metilfenidato o che non possano tollerarlo e in pazienti con abuso di sostanze (Kooij et al. 2019). Ad ogni modo, con riferimento ai pazienti abusatori, il trattamento va definito caso per caso in quanto esistono evidenze a favore dell'utilizzo degli stimolanti anche in caso di abuso dati gli effetti più pronunciati e rapidi degli stimolanti stessi, con significativa riduzione dell'utilizzo di altre sostanze durante i periodi di trattamento (Chang et al. 2014; Ginsberg et al. 2016; Quinn et al. 2017). Il profilo di tollerabilità è sovrapponibile a quello descritto precedentemente per gli stimolanti.

Dallo scenario fin qui descritto emerge che le evoluzioni cliniche di ADHD nell'adulto rappresentano quadri di difficile diagnosi, spesso con multiple comorbidità in sovrapposizione e spesso multipli trattamenti farmacologici già in atto al momento della prima valutazione. Il disturbo risulta ancora scarsamente riconosciuto, diagnosticato e trattato nel modo appropriato. In Italia un trattamento specifico appropriato è reso ancora meno applicabile a causa del fatto che negli adulti con prima diagnosi in età adulta l'unico farmaco approvato per il trattamento è un non stimolante, ovvero l'atomoxetina (determina AIFA GU n.275 del 26-11-2014). Inoltre il metilfenidato non risulta approvato per l'utilizzo negli adulti neppure in caso di necessità di continuità terapeutica in età evolutiva ma è permesso grazie a speciali misure regolatorie (rettifica determina AIFA GU n.168 del 22-7-2015; Chappuy et al. 2020). Questo accade nonostante sia da tempo chiaramente dimostrata anche negli adulti una efficacia sostanziale su misure cliniche e di funzionamento molto importanti per il benessere e la qualità di vita dei singoli individui e della comunità come riduzione dell'utilizzo di sostanze, dell'evoluzione verso condotte criminali, dello sviluppo di disturbi dell'umore, del rischio di suicidio, della dispersione scolastica e del fallimento dei progetti lavorativi (Boland et al. 2020).

Al momento solamente quattro studi hanno indagato potenziali fattori predittivi di risposta ai trattamenti specifici per ADHD negli adulti (Buitelaar et al. 2011; Victor et al. 2014; Reimherr et al. 2015; Bushe et al. 2016).

Il primo studio riguarda esclusivamente l'impiego di metilfenidato a lento rilascio, con un disegno randomizzato controllato in doppio cieco verso

placebo della durata di cinque settimane seguito da ulteriori sette settimane di somministrazione in aperto (Buitelaar et al. 2011). L'analisi post-hoc condotta dagli autori su questi dati mostrava che una migliore risposta alla terapia farmacologica fosse significativamente associata a una maggiore gravità clinica al tempo zero, valutata tramite la Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS).

Il secondo studio riguarda esclusivamente l'impiego di atomoxetina e consiste in una analisi post-hoc di dati derivanti da 12 studi clinici randomizzati in doppio cieco della durata di dieci settimane e 11 studi con lo stesso disegno e durata di ventiquattro settimane (Bushe et al. 2016). Sulla base dei risultati gli autori concludevano che la riduzione dei punteggi CAARS a quattro e dieci settimane dall'inizio del trattamento rappresentavano predittori statisticamente significativi di risposta al trattamento a lungo termine. Gli stessi autori specificavano che i risultati non avevano un livello di affidabilità sufficiente a giustificarne l'utilizzo nella pratica clinica, suggerendo la necessità di prolungare anche oltre le dieci settimane di trattamento il monitoraggio di risposta clinica per atomoxetina in utenti ADHD adulti.

Oltre agli studi sopra descritti derivati da modelli di trial farmacologici, uno studio naturalistico condotto su pazienti in trattamento con metilfenidato ha dimostrato che nessuna delle comorbidità riportate influenzava l'entità della risposta in maniera significativa, mentre la gravità della sintomatologia di base risultava essere un predittore positivo di risposta al trattamento. (Victor et al. 2014).

Infine, un lavoro su un campione di pazienti adulti inclusi in due diversi trial randomizzati controllati e successivamente seguiti in aperto per sei mesi di trattamento con metilfenidato ha mostrato che i pazienti con prevalenza della dimensione di disregolazione emotiva rispetto a quella puramente disattentiva come definita dalla scala WRAADDS non erano caratterizzati da una risposta al trattamento significativamente differente (Reimherr et al. 2015).

In questo contesto, poiché i quadri di ADHD persistente in età adulta arrivano spesso all'osservazione clinica in condizioni di complessità diagnostica, poli-comorbidità e rilevante deficit di funzionamento globale è giustificato lo studio di potenziali fattori predittivi di evoluzione favorevole

o sfavorevole del trattamento specifico (metilfenidato o atomoxetina) che siano a basso costo e di facile utilizzo nell'ambito di una valutazione clinica standard. Infine, come precedentemente esposto nel dettaglio, la principale richiesta di presa in carico per gli utenti adulti con ADHD persistente, tanto per quelli non riconosciuti quanto per quelli in continuità assistenziale dall'età evolutiva, è rappresentata da disturbi dell'umore e disregolazione emotiva (direttamente legata all'ADHD o associata a disturbi di personalità del cluster B). Per questo motivo oggetto di indagine del presente studio come potenziali predittori di risposta al trattamento, oltre a misure specifiche di qualità e gravità sintomatologica ADHD, sono state misure di valutazione temperamentale affettiva e disregolazione emotiva, validate e facilmente ottenibili nella pratica clinica.

Con particolare riferimento alle misure di valutazione temperamentale e affettiva, come recentemente messo in evidenza da una revisione della letteratura scientifica (Pinzone et al. 2019), l'ADHD dell'adulto presenta pronunciati correlati temperamentali alla scala TEMPS, con punteggi medi significativamente più elevati rispetto ai controlli per tutti i temperamenti affettivi a eccezione dell'ipertimico (Torrente et al. 2017, Ekinici et al. 2013).

Tra i temperamenti affettivi è stato dunque preso in esame in particolare il temperamento ciclotimico sulla base di uno dei maggiori studi sulla correlazione tra ADHD e temperamenti affettivi in cui è stato riscontrato che su 586 adulti con ADHD il 71% presentava un temperamento ciclotimico contro il 13% dei controlli sani (Laandas et al. 2012).

2. Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto all'interno del servizio ambulatoriale della U.O.C. di Psichiatria dell'Ospedale Sant'Andrea di Roma. All'interno del servizio ambulatoriale sopra citato, a partire dal 2016, veniva creata una équipe clinica formata da due medici specialisti in psichiatria strutturati e due medici in formazione specialistica con training specifico su diagnosi e trattamento per ADHD nell'adulto. A tale équipe venivano segnalati, tra il 2017 e il 2019, dagli altri medici specialisti attivi nel servizio ambulatoriale 225 utenti selezionati tra

quelli afferenti al servizio ambulatoriale stesso in caso di sospetto diagnostico di ADHD persistente in età adulta. Sulla base di una valutazione diagnostica tramite colloquio clinico descritta in dettaglio nella sezione successiva, è stato selezionato un campione di 164 soggetti adulti (112 maschi, 52 femmine) di età media 30,2 anni (SD \pm 11,65). Sono stati esclusi i pazienti: 1) risultati negativi alla valutazione per ADHD 2) che al momento dello screening presentassero patologie internistiche tali da rappresentare una controindicazione assoluta al trattamento per ADHD (ad es. disturbi del ritmo cardiaco) 3) affetti da comorbidità psichiatriche non in fase di compenso psicopatologico o che richiedessero ottimizzazione del trattamento farmacologico già in atto. Abbiamo svolto uno studio osservazionale longitudinale naturalistico composto da una valutazione diagnostica iniziale (T1) e tre follow-up a 2 mesi (T2), 4 mesi (T3) e 6 mesi (T4). Gli intervalli temporali tra le misurazioni sono stati decisi in base ai modelli di follow-up adottati negli studi farmacologici di efficacia di stimolanti e atomoxetina in pazienti ADHD adulti, considerando che la risposta clinica in tali studi diviene significativa e tende a stabilizzarsi a partire dalla decima settimana di trattamento e viene considerato come risultato a lungo termine la risposta a 24 settimane (sei mesi) (Buitelaar et al. 2011; Bushe et al. 2016). Sulla base di questi elementi, un follow-up ideale avrebbe dovuto essere programmato con valutazioni a 10 e 24 settimane, con selezione di un punto temporale intermedio di valutazione. Tale pianificazione teorica è stata successivamente armonizzata con lo schema di follow-up meglio rispondente alle necessità clinico-assistenziali della struttura ambulatoriale, con appuntamenti di controllo mensili. Per questi motivi i punti di valutazione sono stati fissati a due mesi (otto settimane), quattro mesi (punto intermedio a 16 settimane) e sei mesi (24 settimane).

Qualità e dosaggio del trattamento farmacologico specifico per ADHD venivano valutati caso per caso in base a giudizio clinico, tenendo in considerazione eventuali precedenti esposizioni a farmaci stimolanti o non stimolanti e condizioni regolatorie di prescrivibilità. In sintesi, la scelta del trattamento non è stata fatta in base a un modello sperimentale stabilito ma in base a indicazione clinica. In ogni caso, tutti i pazienti in trattamento avevano raggiunto il dosaggio giornaliero di mantenimento entro i primi

due mesi di follow-up. I trattamenti farmacologici per i disturbi in comorbidità (per esempio stabilizzatori dell'umore) sono stati mantenuti stabili in base allo schema di trattamento già precedentemente impostato nel servizio ambulatoriale.

2.1 Valutazione clinica e psicometrica

Durante il primo colloquio è stato consegnato il consenso informato per la partecipazione allo studio approvato in precedenza dal comitato etico. Successivamente alla raccolta dei dati anamnestici, per la diagnosi di ADHD è stata condotta l'Intervista Diagnostica Semi-Strutturata per l'ADHD negli Adulti DIVA 2.0. Per l'assessment di qualità e gravità dei sintomi ADHD sono state inoltre somministrate l'ASRS e la CAARS-O:SV; il temperamento è stato valutato utilizzando la briefTEMPS-M e la disregolazione emotiva tramite la scala RipoSt. Per valutazione ulteriore delle dimensioni di disregolazione emotiva e impulsività sono state impiegate le scale BIS e DERS.

Al baseline sono state somministrate DIVA, ASRS, CAARS, briefTEMPS-M, BIS, DERS, RipoSt e BPRS. Ai successivi follow up a 2, 4 e 6 mesi, sono state nuovamente somministrate ASRS, CAARS, e RipoSt ed è stata inoltre compilata una scheda clinica sull'andamento globale della risposta, sull'uso di sostanze e sulle necessità cliniche di cambiamento dosaggio e/o sostituzione terapia farmacologica. L'eventuale comparsa di sintomatologia psicotica è stata monitorizzata a ciascun follow-up tramite valutazione BPRS.

L'intervista clinica semi-strutturata DIVA 2.0 è basata sui criteri diagnostici del DSM-IV-TR è la prima intervista strutturata creata in Europa per la diagnosi clinica dell'ADHD negli adulti. Sviluppata in Olanda nel 2012 (Kooij 2012), rappresenta lo standard attuale europeo per la valutazione clinico-diagnostica dell'ADHD in età adulta ed è adattabile ai criteri diagnostici DSM-5 (Kooij et al. 2019). L'intervista è stata tradotta in 22 lingue incluso l'Italiano, è disponibile in rete all'indirizzo www.divacenter.eu ed è raccomandata come strumento diagnostico di scelta negli utenti adulti con ADHD nella versione più recente del Consensus Statement del Network Europeo per l'ADHD nell'adulto (Kooij et al. 2019).

L'intervista consente di valutare la presenza o assenza di ciascun criterio necessario per la diagnosi retrospettivamente in età evolutiva e al momento della valutazione in età adulta. La DIVA 2.0 ha mostrato una sensibilità del 90% e una specificità del 72,9% (Pettersson et al. 2018).

Attraverso questa intervista vengono indagati i criteri per il Deficit di Attenzione (A1), i criteri per l'Iperattività/Impulsività (A2), l'età di insorgenza e la compromissione del funzionamento causata dai sintomi dell'ADHD.

All'intervista è stata affiancata la Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1.1) (Kessler, 2005). La scala è stata compilata dai pazienti durante il primo colloquio. Essa è costituita da 18 item e valuta i sintomi ADHD presenti negli ultimi 6 mesi. È divisa in due parti: la parte A è formata da 6 item e valuta la gravità dei sintomi tale da poter fornire una probabilità diagnostica da confermare con intervista semi-strutturata; la parte B è composta da 12 item e fornisce ulteriori caratteristiche sintomatiche del paziente. Il questionario richiede dai 3 ai 5 minuti per la compilazione.

Ovviamente, essendo stato essenzialmente concepito come strumento di valutazione sintomatologica rapida e screening, la ASRS ha dimostrato una sensibilità del 91,7% e una specificità del 27,1%, che non la rende adatta per inferenze diagnostiche affidabili in caso di utente non noto (Pettersson et al. 2018).

Un ulteriore strumento utilizzato in questo studio per la valutazione della gravità dei sintomi ADHD è la Conners' Adult ADHD Rating Scale – Observer: Short Version (CAARS-O:SV): a differenza della ASRS si tratta di un test somministrato a un osservatore terzo (generalmente un familiare, il partner o un convivente). Rispetto alla Long Version che consta di 66 items, la Short Version ne presenta 30. Entrambe valutano un'ampia gamma di sintomi quali l'inattenzione, i problemi di memoria, l'iperattività/irrequietezza, l'impulsività e la labilità emotiva.

Questo strumento valutativo è stato scelto specificamente per valutare la risposta alla terapia farmacologica nel tempo, in quanto strumento valutativo utilizzato per lo studio degli end-point primari negli studi clinici controllati in doppio cieco per l'approvazione dell'utilizzo di atomoxetina negli adulti e per determinare l'efficacia delle terapie farmacologiche negli adulti con ADHD in genere (Buitelaar et al. 2011; Bushe et al. 2016).

Per la valutazione del profilo temperamentale è stata utilizzato il questionario Brief Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-M (Munster translation by Erfurth) (briefTEMPS-M) (Erfurth et al. 2005): si tratta di uno strumento per la valutazione dei temperamenti affettivi secondo il modello teorico di Akiskal. La scala è composta da 35 domande raccolte in un questionario di autovalutazione che analizza i vari tipi di temperamento affettivo. Ogni domanda prevede 5 punti della scala Likert (0=assente; 5=moltissimo). Il paziente è chiamato a specificare per ogni domanda il valore che meglio descrive le sensazioni maggiormente provate durante la quotidianità. I cinque temperamenti esaminati sono: depressivo, ciclotimico, ipertimico, irritabile e ansioso.

Per la valutazione della dimensione disregolazione emotiva è stata utilizzata la versione a 40 items del questionario Reactivity Intensity Polarity Stability Questionnaire (RIPoSt-40) (Brancati et al. 2019): la RIPoSt è un questionario di autovalutazione, costituito da 40 domande, che esplora la dimensione emotiva nelle sue varie componenti. Questa scala è composta da quattro sotto-scale: reattività, intensità, polarità e stabilità emotiva. Lo strumento misura entità e qualità prevalente della disregolazione emotiva.

Come misura aggiuntiva di disregolazione emotiva è stato utilizzato il questionario Difficulties in Emotion Regulation Strategies (DERS) (Gratz e Roemer 2004): è un questionario self-report che misura le difficoltà di rilevanza clinica nella regolazione delle emozioni di natura negativa. Lo strumento è composto da 36 item a risposta multipla che misurano caratteristici pattern individuali di regolazione delle emozioni. Contiene sei sotto-scale: (1) "non acceptance" è formata dagli item che riflettono la tendenza a provare emozioni secondarie negative in risposta alle proprie emozioni negative, oppure non accettare specifici stati emotivi; (2) "goals", ovvero difficoltà nell'adottare comportamenti orientati verso un obiettivo, come ad es. difficoltà nel concentrarsi e nell'eseguire un compito quando si provano emozioni negative; (3) "impulse", ovvero difficoltà nel controllo degli impulsi; (4) "awareness" (mancanza di consapevolezza emotiva) valuta la tendenza a prestare attenzione alle emozioni e la relativa capacità di riconoscerle; (5) "strategies", (accesso limitato alle strategie di regolazione emotiva) riflette la credenza del

soggetto secondo cui risulta particolarmente difficile regolare efficacemente le emozioni una volta che queste si sono manifestate, (6) "clarity" (mancanza di chiarezza emotiva) valuta la capacità del soggetto nel comprendere distintamente quale emozione sta sperimentando in un dato momento.

Come descritto in dettaglio nella sezione introduttiva, l'impulsività è una dimensione clinica significativamente presente negli adulti con ADHD anche dopo riduzione della franca iperattività. Questa dimensione è stata valutata tramite la Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) (Patton, Stanford e Barratt 1995): la BIS-11 è il questionario di autosomministrato più utilizzato per la valutazione dell'impulsività come dimensione clinica. Lo strumento è composto da 30 domande che descrivono comuni comportamenti impulsivi o non impulsivi, che il valutato è chiamato a descrivere quanto a livello di rappresentatività della propria condizione abituale. La scala è stata scomposta tramite analisi fattoriale in sei dimensioni principali (attenzione, motricità, auto-controllo, complessità cognitiva, perseveranza, e instabilità cognitiva/impulsiva) e tre secondarie (attentività, motricità e impulsività organizzativa).

Infine, per una valutazione delle condizioni psicopatologiche generali alla prima valutazione, per esclusione di eventuale sintomatologia psicotica in atto ed eventuale sviluppo della stessa nel corso del follow-up è stata utilizzata la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall et al. 1962). La scala è adatta per la valutazione del decorso clinico. La BPRS è composta da 18 *item* (ai 16 della versione originale sono stati poi aggiunti gli ultimi due, Eccitamento e Disorientamento) che esplorano altrettanti sintomi, caratterizzati, ognuno, da una descrizione che ha un alto grado di condivisibilità fra psichiatri esperti. Ciascuna descrizione è suddivisa in una serie di altri sintomi, riferibili alla sintomatologia espressa nell'intestazione dell'*item* e, quando necessario, sono fornite delle spiegazioni. Il punteggio totale della scala può essere assunto come espressione della gravità della malattia. Ciascun *item* è valutato su di una scala a 7 punti ("assente", "molto lieve", "lieve", "moderato", "media gravità", "grave" e "molto grave") oltre a "non valutato" (= 0). La somma dei punteggi dei singoli *item* fornisce un punteggio totale, che può essere ragionevolmente considerato come espressione della gravità del disturbo psichico.

2.2 Analisi statistica

Per valutare la risposta globale del campione al trattamento specifico per ADHD sui sintomi ADHD-specifici (punteggi CAARS-O:SV) è stato utilizzato un modello lineare generalizzato a misure ripetute. Lo stesso procedimento è stato adottato per valutare la risposta globale del campione al trattamento specifico sui sintomi di disregolazione emotiva (punteggi RIPoSt).

Successivamente, a tale modello sono state aggiunte variabili indipendenti dicotomiche categoriali relative alle principali comorbidità e condizioni cliniche presenti nel campione al fine di identificare potenziali differenti andamenti della gravità sintomatologica nel tempo in base alle sopra citate condizioni. Nello specifico sono state inserite come variabili indipendenti nel modello la concomitante presenza o assenza di Disturbo Bipolare Tipo II, Disturbo d'Ansia Generalizzato, disturbi da uso di sostanze pregressi o attuali, diagnosi di Disturbo di Personalità Borderline, il tipo di ADHD diagnosticato e il tipo di trattamento ADHD-specifico somministrato.

In base all'analisi preliminare sull'andamento delle misure cliniche nel corso del follow-up (si veda la sezione sui risultati per maggiore dettaglio), la traiettoria di riduzione sintomatologica nel tempo è caratterizzata da una caduta significativa dei punteggi tra livello 1 e 2 del modello lineare (i.e. Baseline e Follow-Up a due mesi), senza differenze significative tra i livelli intermedi. Per questo motivo, assumendo dagli andamenti sopra descritti che la traiettoria standard di risposta sia una caduta di punteggio di gravità a due mesi che successivamente si mantiene stabile nel tempo, è stata utilizzata la differenza tra punteggi nella CAARS-O:SV tra Baseline e Follow-Up 2 mesi come variabile dipendente di analisi di regressione step-wise. Come variabili indipendenti, corrispondenti a potenziali variabili predittive nel modello di regressione, sono state inserite le principali variabili continue di caratterizzazione clinica baseline: tutte le sottoscale BIS, il punteggio totale ASRS, i punteggi CAARS totali, CAARS disattentivi e CAARS iperattivo-impulsivi baseline, tutte le sottoscale briefTEMPS-M,

tutte le sottoscale RIPoS_t e DERS, e il punteggio totale BPRS per la gravità psicopatologica generale.

Come precedentemente giustificato nella sezione introduttiva, è stato considerato il Temperamento Ciclotimico come modello temperamentale di riferimento, in quanto più frequentemente associato in letteratura all'ADHD in età adulta (Laandas et al. 2012). Dopo un'analisi esplorativa dei punteggi della sottoscala per la ciclotimia della briefTEMPS-M, è emerso che la mediana dei punteggi ottenuti dal campione era pari a 23. Questo valore rappresenta il valore di cut-off (84-esimo percentile) per la determinazione di temperamento dominante in base allo studio di validazione condotto da Erfurth e collaboratori su un campione di 1056 soggetti (Erfurth et al. 2005). Per questo motivo il nostro campione è stato sottoposto a dicotomizzazione sulla base dei punteggi brief-TEMPS per "split" al valore mediano, definendo i soggetti con punteggio uguale o superiore a 23 come soggetti ad alto grado di ciclotimia. Nonostante i limiti potenzialmente associati a un approccio di dicotomizzazione (Rucker et al. 2015), quello sopra descritto rappresenta una delle condizioni che rendono possibile la scelta di un simile approccio applicato all'analisi di variabili continue (MacCallum et al. 2002).

Le variabili cliniche e psicopatologiche per la descrizione delle caratteristiche associate al sottogruppo con ADHD e alto livello di ciclotimia sono state valutate tramite il test del chi quadrato e il test t di student rispettivamente per le variabili categoriali e continue come appropriato. Specificatamente, è stato inoltre effettuato un test del Chi Quadrato di Pearson per valutare l'associazione fra il Temperamento Ciclotimico, il Disturbo Borderline di Personalità e il Disturbo Bipolare di tipo II. I pazienti con o senza temperamento ciclotimico sono stati confrontati rispetto alle variabili continue considerate nell'assessment per l'ADHD precedentemente descritto tramite il test t di student per gruppi indipendenti.

Per valutare l'impatto del Temperamento Ciclotimico sulla risposta al trattamento specifico dell'ADHD, è stato utilizzato il medesimo modello lineare generalizzato per misure ripetute descritto precedentemente in questa sezione, impostando la variabile categoriale dicotomica alto-basso

grado di ciclotimia come variabile indipendente e i punteggi CAARS e RiPoSt come variabili dipendenti continue.

Il livello di significatività statistica è stato posto per tutte le analisi a $p < 0.05$. Le analisi statistiche sono state effettuate mediante software SPSS, versione 20.0.0.

3. Risultati

La descrizione del campione per le principali variabili demografiche e cliniche è riportata in Tabella 1.

L'andamento dei punteggi complessivi alla CAARS-O:SV e alla RiPoSt nei 4 tempi (T1, T2, T3 e T4) mostra un effetto di caduta del punteggio statisticamente significativo nell'intero campione preso in esame in seguito a trattamento specifico per l'ADHD (CAARS-O:SV: $F = 16,744$, $p < 0,001$; RiPoSt: $F = 10,57$, $p = 0,002$) (Figura 1A e 1B).

Per quanto riguarda l'analisi sui predittori di trattamento, in base al modello di regressione stepwise sopra descritto, l'unico predittore di riduzione del punteggio CAARS totale a due mesi di follow-up è stata la sottoscala "emotional impulsivity" della scala RiPoSt ($R = 0,283$; $R^2 = 0,080$; $B = 0,374$; $Beta = 0,283$; $t = 2,590$; $p = 0,011$).

I dati relativi al temperamento erano disponibili per 153 pazienti in quanto i restanti non avevano completato l'assessment per questa variabile. Sulla base del cut-off precedentemente impostato a 23 nella sotto-scala Ciclotimia della briefTEMPS-M, i pazienti sono stati divisi in due sottogruppi: alto grado di ciclotimia ($n = 82$) e basso grado di ciclotimia ($n = 71$).

I risultati evidenziavano un'associazione significativa fra alto grado di ciclotimia e disturbo bipolare di tipo II ($n = 26$, 15,8%; $\chi^2 = 6,81$; $p = 0,03$) e disturbo borderline ($n = 31$, 18,9%; $\chi^2 = 15,71$; $p = < 0,001$). I pazienti con alto grado di ciclotimia hanno riportato, rispetto ai pazienti a basso grado, punteggi significativamente più elevati in tutte le scale della briefTEMPS-M ($p < 0,001$), a eccezione dell'Ipertimico, in tutte le dimensioni dell'impulsività valutate tramite BIS (Attenzione $p = 0,002$, Instabilità Cognitiva/Impulsiva, Motricità, Attenzione Secondaria e Motricità Secondaria $p < 0,001$,

Perseveranza $p=0,007$, Auto-controllo e Impulsività organizzativa Secondaria $p=0,001$) a eccezione della sottoscala "Complessità Cognitiva", in tutte le dimensioni di disregolazione emotiva valutate alla DERS ($p<0,001$) a eccezione della sottoscala "Awareness" (consapevolezza) e in tutte le dimensioni di disregolazione emotiva valutate alla RIPoSt ($p<0,001$) a eccezione della sottoscala "Positive Emotionality" (emotività positiva). I punteggi sono riportati nella Tabella 2.

Il temperamento ciclotimico è risultato avere una relazione significativa con la risposta al trattamento in termini di riduzione di disregolazione emotiva valutato tramite la RIPoSt ($F=7,66$, $p=0,008$).

Il gruppo dei pazienti Ciclotimici mostra un effetto di caduta del punteggio alla RIPoSt nei 4 tempi, partendo da punteggi più elevati rispetto al gruppo Non Ciclotimici. Il gruppo dei pazienti Non Ciclotimici mostra invece punteggi di partenza più bassi e dopo una caduta al T2 si assiste a un innalzamento degli stessi, rimanendo tuttavia poco al di sotto degli score iniziali del gruppo (Figura2).

Il temperamento ciclotimico è risultato non avere un impatto sulla risposta al trattamento specifico per l'ADHD valutato tramite la CAARS. ($p>0,05$) in quanto seppur i pazienti Ciclotimici presentavano punteggi più elevati in questa scala, mostravano un andamento simile nella risposta al trattamento rispetto ai pazienti Non Ciclotimici (Figura 3).

Allo stesso modo nessun'altra variabile clinica categoriale potenzialmente predittiva di risposta al trattamento è risultata significativamente associata a diverso andamento della riduzione di gravità della sintomatologia ADHD totale (CAARS-O:SV). Le variabili in oggetto includono: presenza di comorbidità con Disturbo Bipolare Tipo II, presenza di comorbidità con Disturbo d'Ansia Generalizzato, presenza pregressa o attuale di disturbi da uso di sostanze, presenza di comorbidità con diagnosi di Disturbo di Personalità Borderline, tipo di ADHD diagnosticato, tipo di trattamento ADHD-specifico somministrato.

4. Discussione

E' stato condotto uno studio longitudinale osservazionale in 4 tempi (con follow-up a 2, 4 e 6 mesi) su un gruppo di 164 pazienti adulti con ADHD, al fine di valutare il ruolo del temperamento ciclotimico e altre variabili cliniche potenzialmente predittive di risposta al trattamento farmacologico specifico (con stimolanti o non stimolanti) sulla gravità della sintomatologia ADHD e disregolazione emotiva. Le scale prese in considerazione sono state la CAARS-O:SV per i sintomi ADHD e le scale BIS, DERS e RIPOSt per la disregolazione emotiva e l'impulsività.

In sintesi i risultati dello studio possono essere riassunti come segue:

- 1) Viene descritta una riduzione significativa a sei mesi di trattamento con metilfenidato o atomoxetina sia della gravità sintomatologica ADHD-specifica valutata tramite CAARS-O:SV sia della gravità della disregolazione emotiva valutata tramite RIPOSt.
- 2) L'unica significativa variabile predittiva di riduzione di gravità della sintomatologia ADHD-specifica tramite CAARS-O:SV in base al modello di regressione stepwise sopra descritto è risultata essere la sotto-scala "emotional impulsivity" della scala RIPOSt.
- 3) Emerge una caratterizzazione clinica dei pazienti ADHD adulti ad alto grado di ciclotimia, i quali presentano più alti tassi di comorbidità con disturbo bipolare di tipo II e disturbo di personalità borderline e punteggi significativamente più alti in tutte le sotto-scale della brief-TEMPS a eccezione dell'ipertimia, in tutte le dimensioni di impulsività della BIS a eccezione della dimensione "complessità cognitiva", in tutte le dimensioni di disregolazione emotiva secondo la DERS a eccezione della sotto-scala "awareness" (consapevolezza), e in tutte le dimensioni di disregolazione emotiva della RIPOSt a eccezione della sotto-scala "positive emotionality" (emotività positiva).
- 4) I pazienti a più alto grado di ciclotimia presentano un andamento della gravità clinica della disregolazione emotiva valutata tramite RIPOSt significativamente differente dai pazienti a più basso grado,

mostrando una caduta significativa dei punteggi RIPoSt e punteggi di partenza più elevati.

- 5) Nessuna variabile categoriale dicotomica presa in considerazione nello studio è risultata significativamente associata a diverso tipo di andamento della gravità sintomatologica ADHD-specifica misurata tramite CAARS-O:SV e includono: alto o basso grado di ciclotimia, comorbidità con disturbo bipolare di tipo II, comorbidità con disturbo borderline di personalità, comorbidità con disturbo d'ansia generalizzato, presenza pregressa o attuale di disturbi da uso di sostanze, tipo di ADHD diagnosticato (combinato o a disattenzione prevalente), tipo di trattamento ADHD-specifico somministrato (atomoxetina o metilfenidato).

Con riferimento al punto 1) i nostri risultati dimostrano che la “emotional impulsivity” può essere trattata efficacemente con la terapia specifica e risponde in maniera soddisfacente tanto quanto le dimensioni disattentiva e iperattiva/impulsiva considerate principali dal DSM-5 (APA, 2013). Questo conferma che anche in età adulta la terapia ADHD-specifica ha un effetto significativo sul controllo della disregolazione emotiva così come avviene in età evolutiva, dove da anni viene documentata una risposta di questa dimensione agli stimolanti con effect-size sovrapponibile a quello osservato per la sintomatologia ADHD-specifica. Il risultato qui descritto ha grande importanza dal punto di vista clinico in quanto è generalmente diffuso tra gli specialisti che si occupano di età adulta il timore di poter destabilizzare emotivamente un quadro clinico già di per sé instabile inserendo in terapia molecole dopaminergiche e noradrenergiche per il trattamento della sintomatologia ADHD. Questo non accade in caso di corretta diagnosi e adeguata gestione farmacologica di eventuali condizioni in comorbidità. Infatti iniziano a essere disponibili evidenze su grandi numeri a sostegno del fatto che il trattamento per l'ADHD non inficia la stabilizzazione clinica neppure in caso di franca comorbidità con disturbi bipolari, specialmente per quanto riguarda l'uso di stimolanti, a patto che sia in atto una adeguata terapia di stabilizzazione umorale (Viktorin et al. 2017).

Relativamente al punto 2) è stato possibile individuare un predittore di risposta significativo nel punteggio basale della sottoscala “emotional

impulsivity” della RipoSt. Tale sottoscala comprende otto item della versione completa, di cui 7 esplorano la reattività emozionale e uno l’intensità emozionale. In un precedente lavoro il punteggio di tale sottoscala è risultato significativamente più alto in pazienti adulti con ADHD che in pazienti ciclotimici o controlli sani (Brancati et al. 2019).

Al momento attuale i dati che indicano dei possibili predittori clinici di risposta alla terapia specifica per ADHD sono limitati in letteratura. Se si selezionano gli studi specificamente basati sulla popolazione adulta, la quantità di dati risulta ancora minore. Diversi lavori hanno ricercato predittori di risposta alla terapia con atomoxetina in bambini ed adolescenti con ADHD. Newcorn e collaboratori (Newcorn et al. 2009) non hanno trovato predittori di risposta significativi tra le caratteristiche di base del loro campione e una risposta precoce all’atomoxetina è risultata essere il più valido predittore del mantenimento della risposta nei successivi follow up. Quest’ultimo rilievo sembra essere confermato da uno studio in una popolazione pediatrica trattata con metilfenidato (Buitelaar et al. 1995). Sebbene nel nostro studio non emerga specificamente questo risultato, l’andamento del miglioramento clinico nel nostro campione depone per una caduta dei punteggi CAARS-O:SV entro i primi due mesi di trattamento che successivamente tende a mantenersi stabile a sei mesi. Ovviamente a questo riguardo è ipotizzabile che i tempi e le entità di risposta ai trattamenti farmacologici possano essere significativamente differenti tra età evolutiva ed età adulta.

Come precedentemente descritto nella sezione introduttiva, per quanto riguarda risultati in età adulta uno studio naturalistico condotto su pazienti in trattamento con metilfenidato ha dimostrato che nessuna delle comorbidità riportate influenzava l’entità della risposta in maniera significativa, mentre la gravità della sintomatologia di base risultava essere un predittore positivo di risposta al trattamento. (Victor et al. 2014). Quest’ultimo risultato emerge anche dallo studio a disegno ibrido di Buitelaar e collaboratori in base al quale si conclude che la gravità di base della sintomatologia è il principale predittore di risposta al trattamento (Buitelaar et al. 2011). Più recentemente una analisi *post hoc* su un campione di pazienti adulti trattati con atomoxetina ha permesso di individuare come

predittori di risposta al trattamento la riduzione precoce del punteggio totale della scala CAARS, delle sue sottoscale e della scala CGI. Ulteriori caratteristiche del campione (età, sesso, precedente utilizzo di stimolanti e sottotipo dell'ADHD) non sono risultate essere predittori significativi (Bushe et al. 2016). I risultati che indicano un'assenza di ruolo predittivo per le comorbidità sono in linea con quanto emerso dai nostri dati, mentre la gravità clinica baseline riflessa dai punteggi CAARS-O:SV non è risultata essere un fattore predittivo nel nostro modello di regressione step-wise. Sebbene il primo dei due studi che indica la gravità di base come predittore di risposta al trattamento abbia un disegno naturalistico simile al nostro, è stata usata una differente misura di gravità sintomatologica (Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale) che non rappresenta lo standard solitamente utilizzato negli studi clinici sull'efficacia di trattamento. Per quanto riguarda invece il secondo studio è verosimile che lo specifico disegno (trial randomizzato controllato con successivo periodo in aperto) avesse una maggiore forza metodologica nel rilevare risultati emergenti da dati longitudinali. Nessuno degli studi precedentemente descritti indaga il ruolo potenziale della dimensione disregolazione emotiva ma un ulteriore lavoro su un campione di pazienti adulti inclusi in due diversi trial randomizzati controllati e successivamente seguiti in aperto per sei mesi di trattamento con metilfenidato ha mostrato che i pazienti con prevalenza della dimensione di disregolazione emotiva rispetto a quella puramente disattentiva come definita dalla scala WRAADDs non erano caratterizzati da una risposta al trattamento significativamente differente (Reimherr et al. 2015). Ovviamente questa differenza di risultati con il nostro studio potrebbe essere spiegata da caratteristiche di numerosità campionaria, follow-up e disegno in favore dello studio di Reimherr e collaboratori. Tuttavia occorre considerare che lo strumento WRAADDs non consente una sotto-tipizzazione dimensionale della disregolazione emotiva come quella propria della scala RipoSt. Infatti, sebbene il nostro risultato sulla "emotional impulsivity" come predittore di risposta al trattamento meriti conferma e ulteriore approfondimento in ulteriori studi longitudinali a maggiore numerosità campionaria, si tratta di un'associazione dimostrata per la prima volta e che potrebbe riflettere il profondo legame tra specifici aspetti della disregolazione emotiva e sintomatologia ADHD. In effetti, le

dimensioni sintomatologiche valutate nella sotto-scala in questione riguardano sfumature di “contenimento emotivo” con basi di forte disregolazione cortico-sottocorticale che potrebbero avere lo stesso substrato e quindi lo stesso target neurobiologico di trattamento dei sintomi ADHD classici e, per questo, essere particolarmente adatte a predirne l’efficacia di trattamento. Un punteggio elevato nella sottoscala “emotional impulsivity” rappresenta l’iperreattività di un soggetto a stimoli negativi o frustranti e l’incapacità di inibire risposte comportamentali impulsive. Questa caratteristica sembra essere in relazione in modo particolare alla disregolazione emotiva dei pazienti con ADHD anche rispetto ai pazienti ciclotimici (Perugi et al. 2017; Brancati et al. 2019). Questo permette di sostenere la tesi secondo cui la disregolazione emotiva e in particolare l’ “emotional impulsivity” si possa configurare come una parte non secondaria del disturbo legata più alla dimensione iperattiva/impulsiva che alla predisposizione temperamentale ciclotimica, e che queste dimensioni possono condividere aspetti clinico-neurobiologici (per esempio una peculiare funzionalità dei circuiti inibitori cortico-sottocorticali) che fanno da substrato ad entrambe. Questo è assolutamente in linea con il fatto che due tra i principali markers neuro-biologici morfo-funzionali “in vivo” di gravità di persistenza della sintomatologia ADHD in età adulta sono rappresentati da anomalie della sostanza bianca studiata tramite “diffusion-tensor-imaging” localizzate in sede fronto- limbica e particolarità nel funzionamento coordinato cortico-striatale destro rilevato tramite risonanza magnetica funzionale in corso di performance di “stop-signal reaction task” (Shaw et al. 2015; Szekely et al. 2017).

Con riferimento ai punti 3) e 4), i risultati sulla caratterizzazione temperamentale e clinica degli adulti con ADHD è in linea con dati precedenti che indicano una associazione tra temperamento ciclotimico negli ADHD adulti con maggiore presenza di comorbidità psichiatriche e una maggiore persistenza e gravità di sintomi ADHD sia nell’infanzia che in età adulta (Laandas et al. 2012). Inoltre, recenti dati analoghi di Ozdemiroglu e collaboratori sembrano indicare una associazione tra temperamento ciclotimico con maggiore gravità e persistenza dei sintomi negli ADHD adulti, e che Il Temperamento Ciclotimico sembrerebbe avere un ruolo nel predire la persistenza dell’ADHD in età adulta anche in

pazienti senza disturbi dell'umore in comorbidità (Ozdemiroglu et al. 2018). Come illustrato nel grafico 2, i pazienti ADHD ad alto grado di ciclotimia non solo presentano più sintomi di disregolazione emotiva rispetto ai non ciclotimici, ma anche un andamento della risposta al trattamento significativamente diverso. I pazienti ad alto grado di ciclotimia, a seguito della terapia farmacologica specifica per ADHD, presentano una riduzione progressiva dei sintomi di disregolazione emotiva, pur mantenendo punteggi alla RIPoSt più alti dei non ciclotimici anche nei follow-up a 2, 4 e 6 mesi. Questo potrebbe essere spiegato alla luce del fatto che il temperamento ciclotimico è una dimensione trasversale, presente anche nei disturbi dell'umore e in alcuni disturbi di personalità e che ha in sé delle caratteristiche di disregolazione che non sono aggredibili soltanto trattando l'ADHD. A questo proposito, l'elevato tasso di comorbidità tra ADHD, Disturbo Bipolare e più in generale Disturbi dell'Umore, secondo alcuni autori potrebbe essere spiegato da una diatesi psicopatologica comune (Milberger et al. 1995) che condivide correlati genetici e neurobiologici. In questo senso, il Temperamento Ciclotimico potrebbe rappresentare una dimensione di passaggio tra i disturbi dell'umore e una sottocategoria di pazienti con ADHD che presentano un'elevata componente di disregolazione emotiva. Queste entità cliniche, apparentemente separate e distinte, potrebbero essere poste all'interno di uno spettro in cui la disregolazione emotiva costituirebbe il substrato comune dell'ADHD e dei disturbi dello spettro bipolare (incluso il temperamento ciclotimico che ne rappresenta una variante "subclinica") con correlati neurobiologici condivisi tra cui disfunzioni dell'amigdala e dei circuiti fronto-limbici (Stone, 2013; Petrovic et al., 2016; Petrovic and Castellanos, 2016; Shaw et al., 2014; van Zutphen et al., 2015).

In sintesi, il temperamento ciclotimico è risultato non avere un impatto sulla risposta al trattamento specifico per l'ADHD anche se il gruppo dei pazienti ciclotimici mostra un miglioramento della disregolazione emotiva misurata con la RIPoST durante il follow-up. Considerato che un alto grado di ciclotimia è risultato essere associato alle diagnosi di Disturbo Bipolare di tipo II e Disturbo borderline di Personalità, è ragionevole pensare che la favorevole risposta terapeutica descritta in precedenza possa costituire un

vantaggio nel trattamento di queste comorbidità in assenza di sostanziale rischio di destabilizzazione.

Per quanto riguarda il punto 5) è opportuno precisare che la non predittività del concomitante disturbo da uso di sostanze, in questo caso eventuale associazione di pregresso o attuale uso di sostanze con peggiore risposta al trattamento, potrebbe essere spiegata dal fatto che nel nostro campione non sono presenti pazienti con grave disturbo da uso di sostanze. E' infatti chiaramente riportato in letteratura il fatto che pazienti con concomitante disturbo da uso di sostanze siano caratterizzati da non risposta dei sintomi ADHD a trattamento specifico o risposta a dosaggi molto alti, in particolar modo se il disturbo è di gravità elevata ed è avanzato in progressione tossicomane verso un significativo poli-abuso (Perugi et al. 2019).

La non predittività delle variabili demografiche e cliniche categoriali utilizzate in questo studio è in linea con i risultati di tutti gli altri studi longitudinali al momento disponibili riguardo la ricerca di predittori di risposta al trattamento dell'ADHD negli adulti (Buitelaar et al. 2011; Victor et al. 2014; Bushe et al. 2016). Relativamente a questo argomento specifico sembra esserci una differenza tra età evolutiva ed età adulta. Per esempio, dati derivanti da un follow up di pazienti in età pediatrica trattati con atomoxetina o metilfenidato mostrano come il sesso (femminile), età media maggiore e una comorbidità con fobia sociale possano essere predittori positivi di risposta all'atomoxetina, mentre un precedente trattamento con atomoxetina e un peso maggiore al baseline risultavano essere predittori di risposta al metilfenidato (Treuer et al. 2014). Inoltre, uno studio su un campione di adolescenti ha indicato la comorbidità con disturbo della condotta e la performance ad un test *go/no-go* come predittori di peggiore risposta al metilfenidato (Johnston et al. 2015). Questo è probabilmente spiegabile sulla base del fatto che in età adulta spesso le comorbidità hanno carattere di cronicità di lungo corso o sono adeguatamente stabilizzate dal punto di vista clinico mediante poli-terapie farmacologiche. Al contrario in infanzia e adolescenza è più frequente osservare condizioni rapidamente evolutive dal punto di vista clinico nell'ambito delle quali le diagnosi di comorbidità spesso rappresentano aspetti transitori di una condizione

gerarchicamente più importante che, una volta trattata, porta a un miglior controllo sintomatologico globale che riguardi sia la sintomatologia specifica del disturbo principale (in questo caso ADHD) sia quella non specifica (Caron e Rutter, 1991).

Il principale limite dello studio è rappresentato dall'adozione di un disegno naturalistico osservazionale, con scelta e variazioni di dosaggio della terapia farmacologica ADHD-specifica guidate dalla scelta del clinico in base alle condizioni del paziente. Ad ogni modo, tutti i pazienti avevano raggiunto il dosaggio di mantenimento per la terapia ADHD-specifica entro il secondo mese di follow-up. Il tipo di disegno sopra descritto limita significativamente la possibilità di fare inferenze a partire dall'efficacia dei trattamenti e di fare confronti riguardanti l'efficacia del metilfenidato rispetto a quella dell'atomoxetina. Il secondo significativo limite è rappresentato dal fatto che i risultati relativi all'andamento differenziale dei punteggi RPOSt tra pazienti ad alto e basso grado di ciclotimia sono stati ottenuti tramite analisi della varianza dopo dicotomizzazione del campione stesso sulla base dei punteggi brief-TEMPS per "split" al valore mediano. Questo potrebbe aver influenzato in negativo il potere statistico di questa analisi e di quelle volte alla tipizzazione del campione in base al grado di ciclotimia, in particolar modo per le variabili continue, anche significativamente riducendo la variabilità a livello individuale della dimensione ciclotimia valutata tramite brief-TEMPS (Rucker et al. 2015). Dal punto di vista strettamente metodologico-statistico la liceità dell'utilizzo della dicotomizzazione nel nostro campione è adeguatamente motivata nella sezione metodi. Questo è stato fatto nel tentativo di applicare un cut-off basato sulle caratteristiche psicometriche della scala che permettesse di identificare un sottogruppo di pazienti ADHD adulti sulla base del grado ciclotimico che presentasse sufficiente specificità nella risposta ai trattamenti e nella presentazione clinica in modo tale da essere utile sin dalla prima valutazione del paziente per una personalizzazione della terapia. A questo scopo e allo scopo di individuare con maggior precisione e affidabilità predittori di risposta al trattamento in pazienti ADHD adulti sarà necessario pianificare ulteriori studi longitudinali, con follow-up superiore ai sei mesi, utilizzando disegni osservazionali di coorte ad elevata numerosità campionaria.

5. Conclusioni

I risultati del nostro studio mostrano come la terapia specifica per ADHD sia efficace in un campione di pazienti adulti. Le comorbidità e il temperamento ciclotimico non sono risultati significativamente influenti sulla risposta al trattamento. Da ciò si deduce una specificità di risposta dei sintomi ADHD ai trattamenti ADHD-specifici indipendentemente dai disturbi in comorbidità, rendendo possibile un trattamento sicuro ed efficace se guidato da un ragionamento clinico gerarchico che tenga in considerazione sintomi specifici, dimensioni e comorbidità. Queste impressioni preliminari necessitano di ulteriore verifica sperimentale, ma sono supportate da altri dati in letteratura che dimostrano come sia possibile un trattamento dell'ADHD in soggetti con Disturbo Bipolare in comorbidità dopo un adeguato trattamento dello stesso con stabilizzanti dell'umore; oppure una sicura combinazione tra terapia specifica per ADHD e una terapia specifica per un Disturbo d'Ansia o un Disturbo da Uso di Sostanze.

Inoltre, i nostri dati hanno dimostrato come la dimensione di disregolazione emotiva, misurata tramite la sottoscala "emotional impulsivity" della RIPoSt, risulti essere il miglior predittore di risposta al trattamento nel nostro campione. Un punteggio elevato a questa sottoscala rappresenta l'iperreattività di un soggetto a stimoli negativi o frustranti e l'incapacità di inibire risposte comportamentali impulsive. Questa caratteristica sembra specificamente in relazione con la disregolazione emotiva dei pazienti con ADHD anche rispetto ai pazienti ciclotimici. Questo permette di sostenere la tesi secondo cui la disregolazione emotiva e in particolare l' "emotional impulsivity" si possa configurare come una parte non secondaria del disturbo legata più alla dimensione iperattiva/impulsiva che alla predisposizione temperamentale ciclotimica e che queste dimensioni possano condividere aspetti clinico-neurobiologici (es. circuiti inibitori cortico-sottocorticali) che fanno da substrato ad entrambe. Infine i nostri risultati dimostrano che la disregolazione emotiva può essere trattata

efficacemente con la terapia ADHD-specifica e risponde in maniera soddisfacente tanto quanto le dimensioni disattentiva e iperattiva/impulsiva considerate principali dal DSM-5. Nonostante la necessità di ulteriori conferme sperimentali, i nostri dati si aggiungono al patrimonio di evidenze a sostegno del fatto che tale dimensione possa essere presa in considerazione nella stesura dei criteri diagnostici per ADHD nelle future edizioni dei sistemi nosografici, e che venga utilizzata come strumento volto alla personalizzazione terapeutica al fine di individuare precocemente pazienti ADHD adulti che possano beneficiare significativamente della terapia ADHD-specifica.

6. Tabelle e grafici

Tabella 1: Principali variabili anagrafiche e cliniche del campione.

VARIABILE	N (%) / Media (SD)
Eta' (anni)	30,2 (11,65)
Indice di Massa Corporea	25,58 (5)
Sesso	
M	112 (68,3%)
F	52 (31,7%)
Media Scolarità (anni)	13,43 (3,23)
Pz con occupazione lavorativa	56 (34,2%)
COMORBIDITA'	
Presenza di 1 o più Comorbidità	135 (82,3%)
Disturbo Bipolare Tipo I	20 (12,2%)
Disturbo Bipolare Tipo II	46 (28,0%)
Depressione Maggiore	6 (3,7%)
Disturbo Ciclotimico	26 (15,9%)
Disturbo Ossessivo-Compulsivo	13 (7,9%)
Disturbi da Uso di Sostanze	71 (43,4%)
Disturbi d'Ansia	76 (46,1%)
Disturbi del Comportamento Alimentare	19 (11,8%)
Disturbi da Tic	15 (9,2%)
Disturbi di Spettro Autistico	9 (5,3%)
DSA Formalmente Diagnosticati	32 (19,7%)
Disabilità Intellettiva	9 (5,3%)
Disturbo Borderline di Personalità	44 (26,8%)
Pregressa Diagnosi di Disturbo Oppositivo Provocatorio	73 (44,4%)
Pregresso Disturbo della Condotta	16 (10,1%)

TIPO DI ADHD	
Manifestazione Combinata	117 (71,3%)
Inattenzione Prevalente	37 (22,6%)
Iperattivit�/Impulsivit� Prevalente	10 (6,1%)
TERAPIA SPECIFICA PRESCRITTA	
Stimolanti	77 (47,3%)
Metilfenidato IR	34 (20,9%)
Metilfenidato ER	30 (18,4%)
Metilfenidato IR + ER	13 (8,0%)
Atomoxetina	87 (52,7%)
Dose media Atomoxetina a 2 mesi (mg)	62,02 (20,2)
Dose media Metilfenidato a 2 mesi (mg)	30,75 (18,5)
TERAPIA PSICHIATRICA PREGRESSA	
Terapia per ADHD in adolescenza	50 (30,3%)
Pregressa terapia psichiatrica	97 (59,2%)
Pregressa terapia antidepressiva	60 (36,8%)
Pregressa terapia antipsicotica	45 (27,6%)
TERAPIA PSICHIATRICA CONCOMITANTE	
Terapia antidepressiva	62 (37,7%)
Terapia antipsicotica	19 (11,8%)
Terapia con stabilizzatori umorali (anti-epilettici)	93 (56,6%)
Terapia con Litio	33 (20,3%)
Terapia con benzodiazepine	71 (43,5%)

BriefTEMPS-M SCORES (Media Punteggi)	
Temperamento Depressivo	21,26 (6,40)
Temperamento Ciclotimico	22,71 (6,86)
Temperamento Ipertimico	21,26 (6,16)
Temperamento Irritabile	19,74 (8,07)
Temperamento Ansioso	17,42 (6,51)

Tabella 2: Confronto tra punteggi alle scale BriefTEMPS-M, BIS, DERS e RIPOSt tra soggetti Ciclotimici e Non Ciclotimici.

SCALA	CICLOTIMICI (SD)	NON CICLOTIMICI (SD)	T	df	p
BriefTEMPS-M					
Depressivo	24,10 (5,53)	18,18 (5,76)	6,43	145,69	<0,001
Ciclotimico	28,01 (3,59)	16,58 (4,02)	18,5 5	141,64	<0,001
Ipertimico	21,81 (6,32)	20,51 (5,90)	1,31	149,39	0,19
Irritabile	21,91 (6,63)	17,34 (8,91)	3,58	126,14	<0,001
Ansioso	20,66 (6,05)	13,77 (4,89)	7,66	150,33	<0,001
BIS					
Attenzione	14,47 (2,62)	13,07 (2,79)	3,13	140,91	,002
Instabilità Cognitiva/Impulsi va	8,59 (1,91)	7,06 (1,84)	4,99	147,77	<0,001
Motricità	19,84 (4,15)	16,31 (4,53)	4,96	141,46	<0,001
Perserveranza	9,06 (2,00)	8,13 (2,10)	2,73	139,94	,007
Auto-controllo	17,38 (3,82)	15,41 (3,54)	3,28	148,26	,001
Complessità Cognitiva	14,71 (2,78)	14,00 (2,27)	1,72	149,70	,087
Attenzione Secondaria	23,05 (3,62)	20,19 (3,79)	4,69	142,05	<0,001
Motricità Secondaria	28,93 (5,33)	24,38 (5,69)	4,99	138,98	<0,001
Impulsività organizzativa	32,11 (5,23)	29,41 (4,83)	3,29	148,33	,001

DERS					
Non Acceptance	19,23 (6,58)	13,77 (6,59)			<0,001
Goals	20,01 (3,84)	16,46 (4,92)			<0,001
Impulse	20,31 (6,62)	14,66 (6,37)			<0,001
Awareness	16,54 (5,01)	15,81 (4,55)			,35
Strategies	26,30 (7,48)	18,91 (7,45)			<0,001
Clarity	16,22 (4,48)	12,74 (4,85)			<0,001
RIPoSt					
Affective Instability	50,02 (9,27)	32,71 (9,65)			<0,001
Positive Emotionality	42,93 (8,96)	39,40 (8,82)			,016
Negative Emotionality	43,35 (8,51)	33,38 (9,90)			<0,001
Emotional Impulsivity	32,59 (7,55)	25,75 (8,51)			<0,001
Negative Emotional Dysregulation	125,68 (20,16)	92,19 (23,02)			<0,001

Figura 1A e 1B: Grafici di andamento dei punteggi alla scala e CAARS-O:SV e RIPoSt a 2, 4 e 6 mesi di trattamento farmacologico.

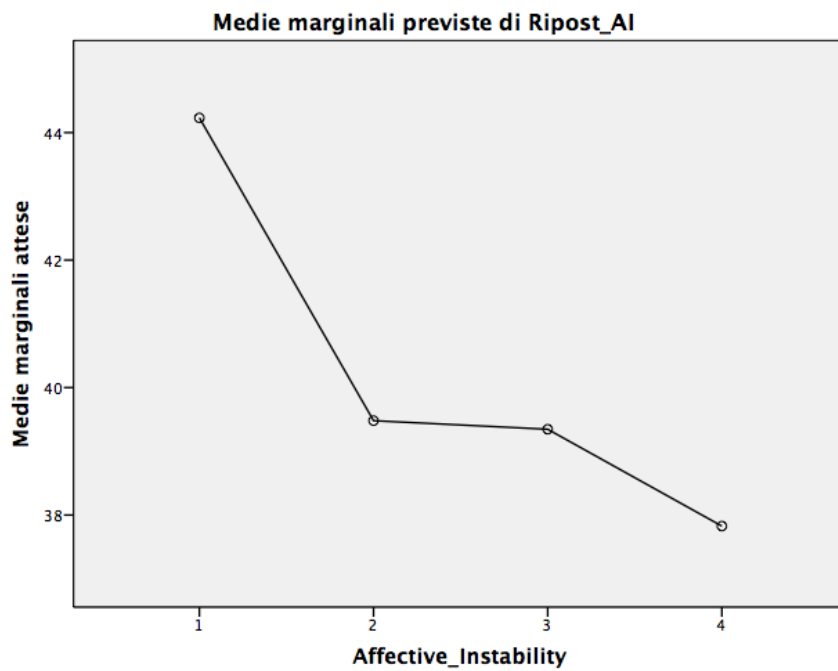
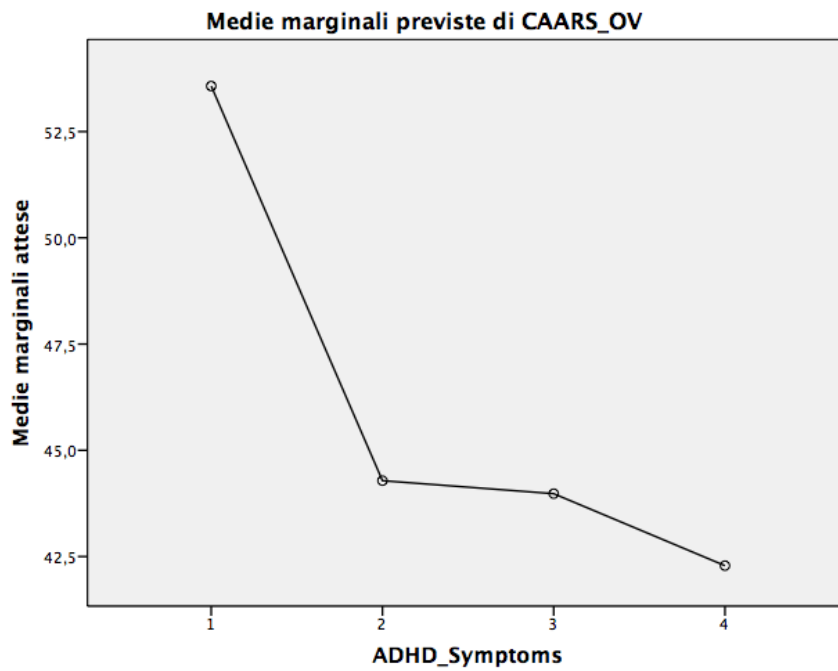


Figura 2: Grafico di andamento dei punteggi alla scala RIPoSt a 2, 4 e 6 mesi di trattamento farmacologico in pazienti Ciclotimici (in verde) e Non Ciclotimici (in blu).

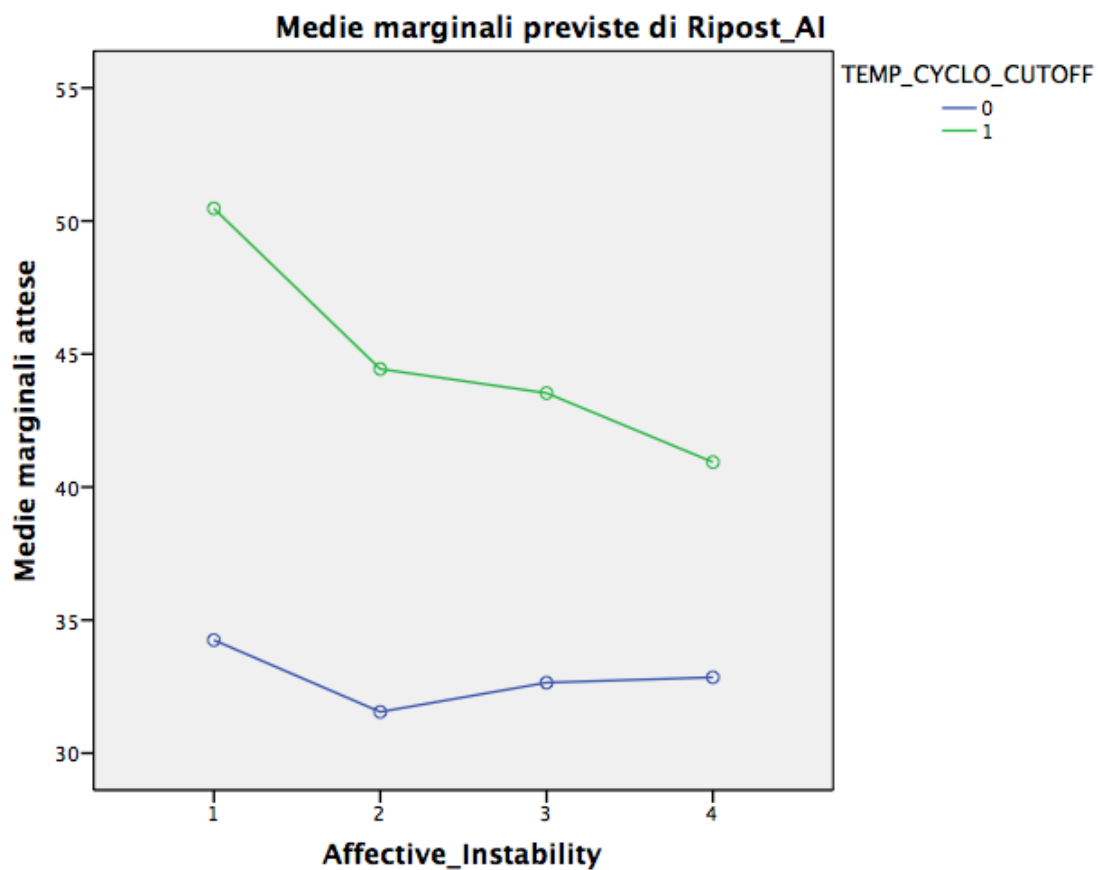
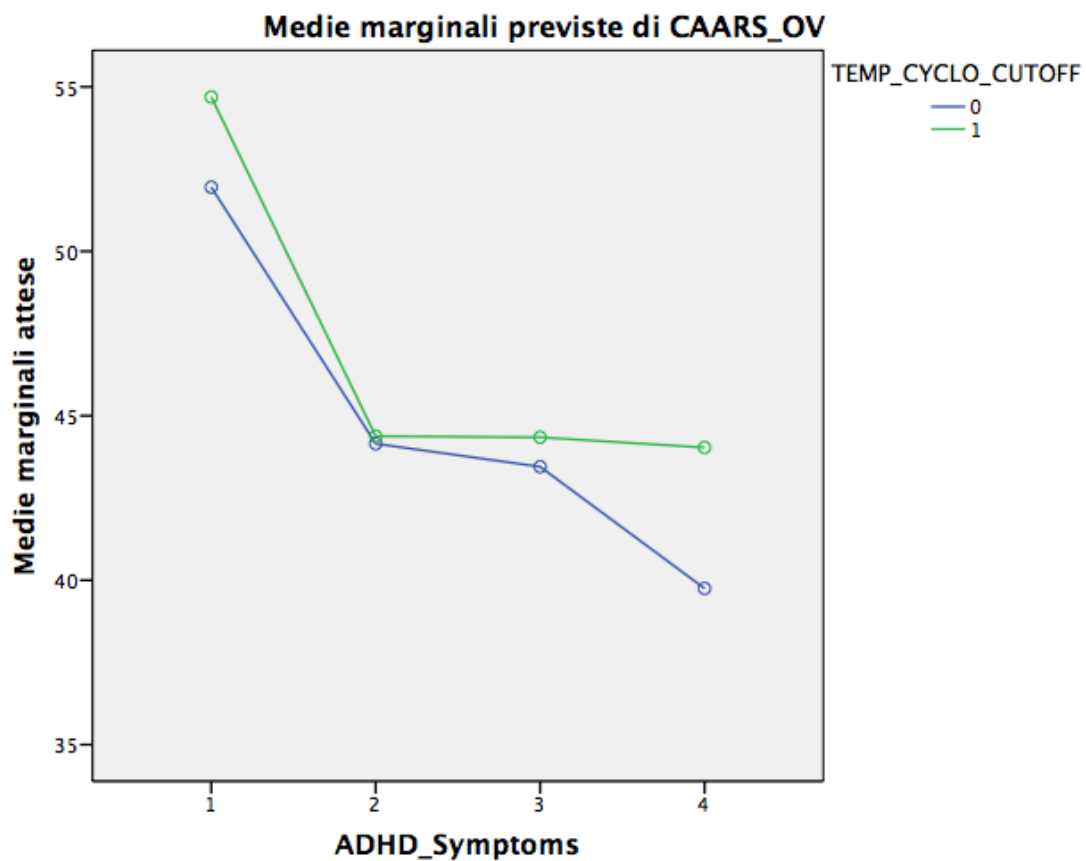


Figura 3: Grafico di andamento dei punteggi alla scala CAARS-O:SV a 2, 4 e 6 mesi di trattamento farmacologico in pazienti Ciclotimici (in verde) e Non Ciclotimici (in blu).



7. Bibliografia

Abramovitch, A., Dar, R., et al. (2015) "Comorbidity Between Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder Across the Lifespan: A Systematic and Critical Review". *Harv Rev Psychiatry*;23(4):245-62.

Adler, L. A., T. J. Spencer, et al. (2005). "Long-term, open-label study of the safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an interim analysis." *J Clin Psychiatry* 66(3): 294-299.

American Psychiatric Association (APA, 2013). *DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed.* Arlington, Va.: American Psychiatric Association; XLIV, p. 947.

Arias, A. J., J. Gelernter, et al. (2008). "Correlates of co-occurring ADHD in drug dependent subjects: prevalence and features of substance dependence and psychiatric disorders." *Addict Behav* 33(9): 1199-1207.

Arnold, P.D., A. Ickowicz, et al. (2005). "Attention-deficit hyperactivity disorder with and without obsessive-compulsive behaviours: clinical characteristics, cognitive assessment, and risk factors". *Can J Psychiatry*;50(1):59-66.

Arnsten, A. F. (2006). "Stimulants: Therapeutic actions in ADHD." *Neuropsychopharmacology* 31(11): 2376-2383.

Barkley, R. A., T. L. Shelton, et al. (1996). "Preliminary findings of an early intervention program with aggressive hyperactive children." *Ann N Y Acad Sci* 794: 277-289.

Barkley, R. A., M. Fischer, et al. (2006). "Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(2): 192-202.

Barkley, R.A., Brown, T.E. (2008) "Unrecognized attention-deficit/hyperactivity disorder in adults presenting with other psychiatric disorders". *CNS Spectr.*;13:977-84.

Biederman, J., T. Wilens, et al. (1995). "Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity." *Am J Psychiatry* 152(11): 1652-1658.

Biederman, J. (2004). "Impact of comorbidity in adults with attention deficit/hyperactivity disorder." *J Clin Psychiatry* 65 Suppl 3: 3-7.

Biederman, J., T. J. Spencer, et al. (2005). "Long-term safety and effectiveness of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD." *CNS Spectr* 10(12 Suppl 20): 16-25.

Biederman, J., E. Mick, et al. (2006). "A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biol Psychiatry* 59(9): 829-835.

Biederman, J., A. F. Arnsten, et al. (2006). "New developments in the treatment of ADHD." *J Clin Psychiatry* 67(1): 148-159.

Biederman, J., C. R. Petty, et al. (2009). "The Child Behavior Checklist-Pediatric Bipolar Disorder profile predicts a subsequent diagnosis of bipolar disorder and associated impairments in ADHD youth growing up: a longitudinal analysis." *J Clin Psychiatry* 70(5): 732-740.

Bizzarri, J. V., P. Rucci, et al. (2007). "Reasons for substance use and vulnerability factors in patients with substance use disorder and anxiety or mood disorders." *Addict Behav* 32(2): 384-391.

Boland, H., M. DiSalvo, M., et al. (2020). "A literature review and meta-analysis on the effects of ADHD medications on functional outcomes." *J Psychiatr Res* 123:21-30.

Bonvicini, C., Faraone, S.V., Scassellati, C. (2016) "Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry*.;21(7):872-84.

Brancati, G.E., M. Barbuti, et al. (2019). "Reactivity, Intensity, Polarity and Stability questionnaire (RIPoSt-40) assessing emotional dysregulation: Development, reliability and validity." *J Affect Disord* 257:187-194.

Buitelaar, J.K., R.J. Van der Gaag, et al. (1995). "Prediction of clinical response to methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34(8): 1025-1032.

Buitelaar, J.K., J.J. Kooij, et al. (2011). "Predictors of treatment outcome in adults with ADHD treated with OROS® methylphenidate." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35(2):554-60.

Bushe, C., E. Sobanski, et al. (2016). "Post Hoc Analysis of Potential Predictors of Response to Atomoxetine for the Treatment of Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder using an Integrated Database." *CNS Drugs* 30(4):317-34.

Bymastere, F.P., Katner, J.S., et al. (2002). "Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder". *Neuropsychopharmacology*. 27(5):699-711.

Carlew, A.R., Zartman, A.L. (2016) "DSM Nosology Changes in Neuropsychological Diagnoses through the Years: A Look at ADHD and Mild Neurocognitive Disorder". *Behav Sci (Basel)*.29;7(1).

Caron, C. and M. Rutter (1991). "Comorbidity in child psychopathology: concepts, issues and research strategies." *J Child Psychol Psychiatry* 32(7):1063-80.

Carroll, K. M. and B. J. Rounsaville (1993). "History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers." *Compr Psychiatry* 34(2): 75-82.

Castells, X., J. A. Ramos-Quiroga, et al. (2011). "Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis." *CNS Drugs* 25(2):157–69.

Castells, X., J.A. Ramos-Quiroga, et al. (2011). "Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults." *Cochrane Database Syst Rev* (6) CD007813.

Chang, Z., P. Lichtenstein, et al. (2014). "Serious transport accidents in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study." *JAMA Psychiatry* 71(3):319–25.

Chang, Z., B.M. D'Onofrio, et al. (2016). "Medication for attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for depression: a nationwide longitudinal cohort study." *Biol Psychiatry* 80(12): 916–22.

Chang, Z., P. Lichtenstein, et al. (2014). "Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse." *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 55(8):878–85.

Chappuy, M., A. Boulanger, et al. (2020). "Disparate regulatory status of methylphenidate for adults with ADHD across Europe." *Lancet Psychiatry* 7(1):e1-e2.

Chen, Q., A. Sjolander, et al. (2014). "Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study." *BMJ* 348:g3769.

Coghill, D.R., Banaschewski, T., et al. (2017) "Systematic review of quality of life and functional outcomes in randomized placebo-controlled studies of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder". *Eur Child Adolesc Psychiatry*.

Comings, D. E., B. G. Comings, et al. (1989). "Hypothesis: homozygosity in Tourette syndrome." *Am J Med Genet* 34(3): 413-421.

Comings, D. E. and B. G. Comings (1990). "A controlled family history study of Tourette's syndrome, I: Attention-deficit hyperactivity disorder and learning disorders." *J Clin Psychiatry* 51(7): 275-280.

Conway, K.P., Kane, R.J., et al. (2003) "Personality, substance of choice, and polysubstance involvement among substance dependent patients". *Drug Alcohol Depend.* 20;71(1):65-75.

Cortese, S., N. Adamo, et al. (2018). "Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis." *Lancet Psychiatry* 5(9):727-738.

Cunill R, Castells X, Tobias A, Capella D. (2013). "Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression." *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22(9):961-9.

D'Agati E. et al. (2019) "Comorbidity between ADHD and anxiety disorders across the lifespan". *Int J Psychiatry Clin Pract.* Jun 24:1-7.

Dalsgaard, S., S.D. Ostergaard, et al. (2015). "Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study." *Lancet* 385 (9983):2190-6.

De Crescenzo, F., Cortese, S., Adamo, N., Janiri, L.. (2017) "Pharmacological and non-pharmacological treatment of adults with ADHD: a meta-review". *Evid Based Ment Health* 20(1):4-11.

de Los Cobos, J.P., Siñol, N., et al. (2010) "Personality traits of cocaine-dependent patients associated with cocaine-positive baseline urine at hospitalization". *Am J Drug Alcohol Abuse* 36(1):52-6.

Ekinci, S., K. Ozdel, et al. (2013). "Temperamental characteristics in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a comparison with bipolar disorder and healthy control groups." *Psychiatry Investig* 10:137-142.

Erfurth, A., A.L. Gerlach, et al. (2005). "Distribution and gender effects of the subscales of a German version of the temperament autoquestionnaire briefTEMPS-M in a university student population." *J Affect Disord* 85(1-2):71-6.

Faedda, G. L. and M. H. Teicher (2005). "Objective measures of activity and attention in the differential diagnosis of psychiatric disorders of childhood." *Essent Psychopharmacol* 6(5): 239-249.

Faraone, S. V. and J. Biederman (1994). "Is attention deficit hyperactivity disorder familial?" *Harv Rev Psychiatry* 1(5): 271-287.

Faraone, S. V., J. Biederman, et al. (2000). "Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview." *Biol Psychiatry* 48(1): 9-20.

Faraone, S.V., Spencer, T., et al. (2004) "Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder". *J Clin Psychopharmacol.* 24(1):24-9.

Faraone, S.V. and S.J. Glatt (2010). "A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes." *J Clin Psychiatry* 71(6):754-63.

Galland, D., Tisserant, I., Notardonato, L. (2017) "Attention deficit hyperactivity disorder in forensic psychiatry: A review". *Encephale* 43(3):268-272.

Goulardins, J.B., Marques, J.C., De Oliveira, J.A. (2017) "Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Motor Impairment". *Percept Mot Skills*. 124(2):425-440.

Gratz, K.L. & Roemer, L. (2004) "Multidimensional Assessment of Emotion Regulation and Dysregulation: Development, Factor Structure, and Initial Validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale". *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. 26: 41-54.

Habel, L.A., W.O. Cooper, et al. (2011). "ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults." *JAMA : J Am Med Assoc* 306(24):2673–83.

Halmoy, A., H. Hallestad, et al. (2010). "Bipolar symptoms in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a cross-sectional study of 510 clinically diagnosed patients and 417 population-based controls." *J Clin Psychiatry* 71(1): 48-57.

Harpin, V. A. (2005). "The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life." *Arch Dis Child* 90 Suppl 1: i2-7.

Hechtman, L. (2000). "Assessment and diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder." *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 9(3): 481-498.

Heiligenstein, E., L. M. Conyers, et al. (1998). "Preliminary normative data on DSM IV attention deficit hyperactivity disorder in college students." *J Am Coll Health* 46(4): 185-188.

Johnston BA, Coghill D, Matthews K and Steele JD (2015). "Predicting methylphenidate response in attention deficit hyperactivity disorder: a preliminary study." *J Psychopharmacol* 29(1): 24-30.

Katusic, S.K., Barbaresi, W.J., et al. (2005) "Psychostimulant treatment and risk for substance abuse among young adults with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based, birth cohort study". *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 15(5):764-76.

Kessler, R. C., L. Adler, et al. (2005). "The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population." *Psychol Med* 35(2): 245-256.

Kessler, R. C., L. Adler, et al. (2006). "The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication." *Am J Psychiatry* 163(4): 716-723.

Klassen, L. J., M. A. Katzman, et al. (2010). "Adult ADHD and its comorbidities, with a focus on bipolar disorder." *J Affect Disord* 124(1-2): 1-8.

Koesters, M., T. Becker, et al. (2009). "Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder." *J Psychopharmacol (Oxford)* 23(7):733-44.

Kooij, J. J. S. (2012). *Adult ADHD: Diagnostic assessment and treatment* (3rd ed.). London, England: Springer

Kooij et al. (2019) "Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD", *European Psychiatry* 56: 14-34.

Kumar, A., Trescher, W., Byler, D. (2012) Tourette Syndrome and Comorbid Neuropsychiatric Conditions. *Curr Dev Disord Rep*;3(4):217-221.

Laezer et al. (2015) "Effectiveness of Psychoanalytic Psychotherapy and Behavioral Therapy Treatment in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Oppositional Defiant Disorder", *Journal of Infant, Child, and Adolescent Psychotherapy*, 14:2, 111-128.

Landaas, E.T., A. Halmoy, et al. (2012). "The impact of cyclothymic temperament in adult ADHD." *J. Affect. Disord* 142:241-247.

Lesch, K.P., Timmesfeld, N., Renner, T.J., et al. (2008) "Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies". *J Neural Transm*;115:1573-85.

Lichtenstein, P. and H. Larsson (2013). "Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality." *N Engl J Med* 368(8):776.

Loney, J. (1980). "The Iowa theory of substance abuse among hyperactive adolescents." *NIDA Res Monogr* 30: 132-136.

Lopez, F. A. (2006). "ADHD: new pharmacological treatments on the horizon." *J Dev Behav Pediatr* 27(5): 410-416.

MacCallum, R.C., S. Zhang, et al. (2002). "On the practice of dichotomization of quantitative variables." *Psychol Methods* 7(1):19-40.

Makris, N., Biederman, J., Valera, E.M., et al. (2007) "Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder". *Cereb Cortex* 17(6):1364-75.

Makris, N., Seidman, L.J., Brown, A., et al. (2012) "Further understanding of the comorbidity between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and bipolar disorder in adults: an MRI study of cortical thickness". *Psychiatry Res* 30:202(1).

Mannuzza, S., R. G. Klein, et al. (1993). "Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status." *Arch Gen Psychiatry* 50(7): 565-576.

Martinez-Raga, J., C. Knecht, et al. (2013). "Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder." *CNS Drugs* 27(1):15-30.

McCabe, S.E., K. Dickinson, et al. (2016). "Age of Onset, Duration, and Type of Medication Therapy for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use During Adolescence: A Multi-Cohort National Study". *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 55(6):479-86.

Michelson, D., L. Adler, et al. (2003). "Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies." *Biol Psychiatry* 53(2): 112-120.

Milberger, S., J. Biederman, et al. (1995). "Attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disorders: issues of overlapping symptoms." *Am J Psychiatry* 152: 1793-1799.

Minde, K., L. Eakin, et al. (2003). "The psychosocial functioning of children and spouses of adults with ADHD." *J Child Psychol Psychiatry* 44(4): 637-646.

Mòglie G., (1925) "Manuale di Psichiatria ad uso dei medici pratici e degli studenti". Parte Speciale. Psicosi da alterazioni del cervello in evoluzione. II:141-142.

Molina, B. S. and W. E. Pelham, Jr. (2003). "Childhood predictors of adolescent substance use in a longitudinal study of children with ADHD." *J Abnorm Psychol* 112(3): 497-507.

Molina, B.S., Pelham, W.E.Jr (2014) "Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk of substance use disorder: developmental considerations, potential pathways, and opportunities for research". *Annu Rev Clin Psychol*. 10:607-39.

Murphy, K. and R. A. Barkley (1996). "Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments." *Compr Psychiatry* 37(6): 393-401.

Nadeau, K. G. (2005). "Career choices and workplace challenges for individuals with ADHD." *J Clin Psychol* 61(5): 549-563.

Neale, B.M., J. Lasky-Su, et al. (2008). "Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder". *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B:1337-44.

Newcorn, J.H., V.K. Sutton, et al. (2009). "Clinical responses to atomoxetine in attention-deficit/hyperactivity disorder: the Integrated Data Exploratory Analysis (IDEA) study." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48(5): 511-518.

Overall JE and Gorham DR (1962). "Brief Psychiatric Rating Scale." *Psychological Reports* 10: 799- 812.

Ozdemiroglu, F., K. Karakus, et al. (2018). "Temperament in Adulthood Attention Deficit-Hyperactivity Disorder without Bipolar Disorder." *Psychiatry Investig* 15: 266–271.

Patton, J.H., M.S. Stanford, et al. (1995). "Factor structure of the Barratt impulsiveness scale." *J Clin Psychol* 1995 51(6):768-74.

Perugi, G., E. Hantouche, et al. (2017). "Diagnosis and Treatment of Cyclothymia: The "Primacy" of Temperament." *Curr Neuropsychopharmacol* 15(3): 372-379.

Perugi, G., A. Pallucchini, et al. (2019). "Pharmacotherapeutic strategies for the treatment of attention-deficit hyperactivity (ADHD) disorder with comorbid substance-use disorder (SUD)." *Expert Opin Pharmacother* 20(3): 343-355.

Petrovic, P. and F.X. Castellanos (2016). "Top-Down Dysregulation-From ADHD to Emotional Instability." *Front Behav Neurosci* 23;10:70.

Petrovic, P., C.J. Ekman, et al. (2016). "Significant grey matter changes in a region of the orbitofrontal cortex in healthy participants predicts emotional dysregulation." *Soc Cogn Affect Neurosci* 11(7):1041-9.

Pettersson, R., S. Söderström and K.W. Nilsson (2018). "Diagnosing ADHD in Adults: An Examination of the Discriminative Validity of Neuropsychological Tests and Diagnostic Assessment Instruments." *J Atten Disord* 22(11):1019-1031.

Philipsen, A., T. Jans, Graf et al. (2015). "Effects of group psychotherapy, individual counseling, methylphenidate, and placebo in the treatment of adult Attention-Deficit/Hyperactivity disorder: a randomized clinical trial." *JAMA Psychiatry* 72(12):1199–210.

Pinzone, V., P. De Rossi, et al. (2019). "Temperament correlates in adult ADHD: A systematic review." *J Affect Disord* 2019 252:394-403.

Polanczyk, G.V., E.B. Casella, et al. (2012). "Attention deficit disorder/hyperactivity: a scientific overview". *Clinics (Sao Paulo)* 67(10):1125-6.

Polanczyk, G.V., E.G. Willcutt, et al. (2014). "ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis". *Int J Epidemiol* 43(2):434-42.

Proal, E., Reiss, P.T., Klein, R.G., et al. (2011) "Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood". *Arch Gen Psychiatry* 68 (11) : 1122-34.

Puddu et al. (2019) "Heritability and genetic comorbidity of attention deficit disorder with hyperactivity." *Rev Med Chil.* 2017 Mar 145(3):368-372.

Reale L. et al. (2018), "ADHD prevalence estimates in Italian children and adolescents: a methodological issue." *Ital J Pediatr* 44(1): 108.

Reimherr, F.W., B.K. Marchant, et al. (2015). "Types of adult attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): baseline characteristics, initial response, and long-term response to treatment with methylphenidate." *Atten Defic Hyperact Disord* 7(2): 115-128.

Ross, R. G. (2006). "Psychotic and manic-like symptoms during stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder." *Am J Psychiatry* 163(7): 1149-1152.

Rucker, DD, McShane BB, and Preacher KJ (2015). "A researcher's guide to regression, discretization, and median splits of continuous variables." *Journal of Consumer Psychology* 25:(4) 666–678.

Ryden, E., M. E. Thase, et al. (2009). "A history of childhood attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) impacts clinical outcome in adult bipolar patients regardless of current ADHD." *Acta Psychiatr Scand* 120(3): 239-246.

Schelleman, H., W.B. Bilker, et al. (2012). "Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults." *Am J Psychiatry* 169(2):178–85.

Schneider, R.Jr., Ottoni, G.L., et al. (2015) "Temperament and character traits associated with the use of alcohol, cannabis, cocaine, benzodiazepines, and hallucinogens: evidence from a large Brazilian web survey". *Rev Bras Psiquiatr* 37(1):31-9.

Schubiner, H., et al. (2000) "Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers". *J Clin Psychiatry.* 61:244-51.

Shaw, P., M. Malek, et al. (2013). "Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biol Psychiatry* 74(8):599-606.

Shaw, P., P. De Rossi, et al. (2014). "Mapping the development of the basal ganglia in children with attention-deficit/hyperactivity disorder." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53(7):780-9.

Shaw, P., A. Stringaris, et al. (2014). "Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder." *Am J Psychiatry* 171(3):276-93.

Shaw, P., G. Sudre, et al. (2015). "White matter microstructure and the variable adult outcome of childhood attention deficit hyperactivity disorder." *Neuropsychopharmacology* 40(3):746-54.

Shekim, W. O., R. F. Asarnow, et al. (1990). "A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder, residual state." *Compr Psychiatry* 31(5): 416-425.

Shin, J.Y., E.E. Roughead, et al. (2016). "Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study." *BMJ* 353:i2550.

Sentissi, O., J. C. Navarro, et al. (2008). "Bipolar disorders and quality of life: the impact of attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse in euthymic patients." *Psychiatry Res* 161(1): 36-42.

Serajee, F.J., Mahbubul, Huq A.H. (2015) "Advances in Tourette syndrome: diagnoses and treatment". *Pediatr Clin North Am* 62(3):687-701.

Spencer, T., J. Biederman, et al. (2005). "A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biol Psychiatry* 57(5): 456-463.

Stone, M.H. (2013). "A new look at borderline personality disorder and related disorders: hyper-reactivity in the limbic system and lower centers." *Psychodyn Psychiatry* 41(3):437-66.

Sudre, G., E. Szekely, et al. (2017). "Multimodal mapping of the brain's functional connectivity and the adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder." *Proc Natl Acad Sci U S A* 114(44):11787-11792.

Szekely, E., G.P. Sudre, et al. (2017). "Defining the Neural Substrate of the Adult Outcome of Childhood ADHD: A Multimodal Neuroimaging Study of Response Inhibition. *Am J Psychiatry*." 174(9):867-876.

Tamam, L., G. Karakus, et al. (2008). "Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: prevalence and clinical correlates." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258(7): 385-393.

Torrente, F., P. Lopez, et al. (2017). "Depressive symptoms and the role of affective temperament in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A comparison with bipolar disorder." *J Affect Disord* 221: 304–311.

Treuer, T., Q. Feng, et al. (2014). "Predictors of pharmacological treatment outcomes with atomoxetine or methylphenidate in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder from China, Egypt, Lebanon, Russian Federation, Taiwan, and United Arab Emirates." *Int J Clin Pract* 68(9): 1152-1160.

Van Lieshout M, et al. (2016). "A 6-year follow-up of a large European cohort of children with attention-deficit/hyperactivity disorder-combined subtype: outcomes in late adolescence and young adulthood." *Eur Child Adolesc Psychiatry* 25 (9): 1007-17.

van Zutphen, L., N. Siep, et al. (2015). "Emotional sensitivity, emotion regulation and impulsivity in borderline personality disorder: a critical review of fMRI studies." *Neurosci Biobehav Rev* 51:64-76.

Victor, M.M., D.L. Rovaris, et al. (2014). "Severity but not comorbidities predicts response to methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a naturalistic study." *J Clin Psychopharmacol* 34(2): 212-217.

Viktorin, A., E. Rydén, et al. (2017). "The Risk of Treatment-Emergent Mania With Methylphenidate in Bipolar Disorder." *Am J Psychiatry* 174(4):341-348.

Vitiello B. (2000) "Current research highlights in child and adolescent psychopharmacology." *Curr Psychiatry Rep* 2(2):110-6.

Vitiello, B., M.A. Riddle, et al. (2012). "Treatment moderators and predictors of outcome in the Treatment of Early Age Mania (TEAM) study." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51(9):867-78.

Volkow, N.D., G.J. Wang, et al. (2012). "Methylphenidate-elicited dopamine increases in ventral striatum are associated with long-term symptom improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder." *J Neurosci* 32(3):841-9.

Vonmoos, M., L.M. Hulka, et al. (2013). "Differences in self-reported and behavioral measures of impulsivity in recreational and dependent cocaine users." *Drug Alcohol Depend* 133(1):61-70.

Yang, L., B.M. Neale, et al. (2013). "Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: genome-wide association study of both common and rare variants." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 162B:419-30.

Young, J.L., Goodman, D.W. (2017) "Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Diagnosis, Management, and Treatment in the DSM-5 Era". *Prim Care Companion CNS Disord.* 17;18.

Weiss, M. D. and J. R. Weiss (2004). "A guide to the treatment of adults with ADHD." *J Clin Psychiatry* 65 Suppl 3: 27-37.

Westover, A.N. and E.A. Halm (2012). "Do prescription stimulants increase the risk of adverse cardiovascular events?: a systematic review." *BMC Cardiovasc Disord* 12:41.

Wilens, T. E., J. Biederman, et al. (1998). "Does ADHD affect the course of substance abuse? Findings from a sample of adults with and without ADHD." *Am J Addict* 7(2): 156-163.

Wilens, T. E. (2004). "Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues." *Psychiatr Clin North Am* 27(2): 283-301.

Wilens, T. E. (2004). "Impact of ADHD and its treatment on substance abuse in adults." *J Clin Psychiatry* 3: 38-45.

Wilens, T.E., Haight, B.R., et al. (2005). "Bupropion XL in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study." *Biol Psychiatry* 57(7): 793-801.

Wilens, T. E., M. Gignac, et al. (2006). "Characteristics of adolescents and young adults with ADHD who divert or misuse their prescribed medications." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(4): 408-414.

Wilens, T. E., R. M. Zusman, et al. (2006). "An open-label study of the tolerability of mixed amphetamine salts in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and treated primary essential hypertension." *J Clin Psychiatry* 67(5): 696-702.

Wilens, T. E., L. A. Adler, et al. (2008). "Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47(1): 21-31.

Wilens, T. E., J. Biederman, et al. (2009). "Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in clinically referred adults with ADHD." *J Clin Psychiatry* 70(11): 1557-1562.

Zachor, D. A., A. W. Roberts, et al. (2006). "Effects of long-term psychostimulant medication on growth of children with ADHD." *Res Dev Disabil* 27(2): 162-174.

Zhao et al. (2018) "A large-scale integrative analysis of GWAS and common meQTLs across whole life course identifies genes, pathways and tissue/cell types for three major psychiatric disorders". *Neurosci Biobehav Rev* 95:347-352.

Zayats, T., Athanasiu, L., Sonderby, I., et al. (2015) "Genome-wide analysis of attention deficit hyperactivity disorder in Norway." *PLoS One* 10:e0122501.

