ABSTRACT

Il Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD) è attualmente concettualizzato come disturbo del neurosviluppo e si caratterizza non più come espressione di uno stato patologico categorico o discreto, bensì ad un livello dimensionale, rappresentando l'estremo di tratti quantitativamente presenti in continuità nella popolazione generale. La patogenesi dell'ADHD è multifattoriale e le varianti genetiche, le caratteristiche strutturali e funzionali encefaliche, i sintomi clinici e i comportamenti, le prestazioni neuropsicologiche, si condizionano reciprocamente configurando un quadro multidimensionale complesso. Negli ultimi vent'anni, i progressi della genetica comportamentale e del neuroimaging hanno fornito importanti prospettive teoriche per comprenderne la fisiopatologia. L'approccio del Research Domain Criteria (RDoC), proposto dal National Institute of Mental Health, ha sottolineato l'importanza di focalizzare l'impostazione della ricerca, spostando l'obiettivo dalla categorizzazione nosografica dei disturbi mentali in genere, ad un approccio analitico a più livelli che integri appunto i geni, le molecole, i circuiti cerebrali e le tipizzazioni encefaliche, le prestazioni cognitive e comportamentali nel concetto di "endofenotipo". Con questo termine si intende definire una componente misurabile che si ponga come intermedio tra genotipo e fenotipo patologico franco, cosegregante all'interno del nucleo famigliare e presente come tratto nella popolazione non affetta. Qui sosteniamo il valore del framework RDoC e della concezione di endofenotipo applicata all'ADHD, non tanto al livello epistemologico, ma per la sua utilità nel suggerire percorsi specifici ad una patologia la cui diagnosi e la cui terapia sono, ancora oggi, sia complessi che controversi.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Indice

1. INTRODUZIONE……3
   1.1 Epidemiologia e definizione del disturbo……5
   1.2 L'approccio della ricerca……7
   1.3 Sintomi nucleari, modelli neuropsicologici ed ipotesi eziologiche……9
   1.4 Gli strumenti della diagnostica clinica e neuropsicologica……...15
   1.5 Dalla metafora frontale al concetto di connettività disfunzionale di rete……..20
2. OBIETTIVO……...26
3. MATERIALI E METODI……
   3.1 Strategia di ricerca e selezione degli studi……...36
   3.2 Analisi dati…….38
4. RISULTATI……..39
   4.1 Individuazione studi inclusi……..39
   4.2 Caratteristiche degli studi inclusi……41
5. DISCUSSIONE……48
6. CONCLUSIONI ……..……..64
7. BIBLIOGRAFIA……..74

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

1. INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia e definizione del disturbo

Il disturbo da deficit di attenzione iperattività (ADHD) si configura oggi, secondo il modello psico-bio-medico, come disturbo neuroevolutivo e sindrome comportamentale ad esordio pediatrico, i cui criteri diagnostici trovano il loro riferimento nell'ICD-10 e nel DSM-5.

Per i criteri attuali l'ADHD si connota sostanzialmente per due ordini di sintomi o dimensioni patologiche: inattenzione e/o impulsività/iperattività. Tali dimensioni possono anche essere compresenti nello stesso individuo definendo un fenotipo misto/combinato.

Il DSM-5 permette di fare diagnosi anche in presenza di uno solo dei tre fenotipi considerati, posto che i sintomi siano presenti da almeno sei mesi, in almeno due contesti (casa, scuola, sport ecc.) e che interferiscano significativamente, invalidandoli, con il funzionamento scolastico/di apprendimento e con i normali processi di socializzazione.

Per la diagnosi è necessario che siano soddisfatti almeno sei dei nove sintomi di inattenzione e/o iperattività/impulsività e l'esordio della sintomatologia si deve collocare prima dei 12 anni (DSM-5, APA 2013). È significativo, ai nostri intenti, che il disturbo sia collocato attualmente nel capitolo "Disturbi dello Sviluppo Neurologico", laddove il DSM-4 lo annetteva ai "Disturbi solitamente diagnosticati per la prima volta nell'infanzia, nella fanciullezza e nell'adolescenza", nella sezione "Disturbi da Deficit di Attenzione e da Comportamento Dirompente". Nel DSM-5 inoltre si permette, rispetto alla precedente versione, la diagnosi in comorbidità con l'autismo, che non è più criterio di esclusione. Un'altra differenza rispetto al DSM-4, consiste nell'esemplificazione descrittiva, nell'utilizzo cioè di esempi pratici, relativi ad ognuno dei diciotto tratti/sintomi che compongono il quadro nosologico. Queste modifiche permetterebbero di diagnosticare casi di ADHD precedentemente misconosciuti, con un impatto importante quindi, sulla possibilità di accesso ai servizi (Doernberg, 2016).

I descrittori riportati nel DSM-5 sono, nello specifico, i seguenti:

Disattenzione -

1. Spesso non riesce a prestare attenzione ai particolari o commette errori di distrazione nel lavoro scolastico, al lavoro o in altre attività.
2. Spesso ha difficoltà a mantenere l'attenzione nei compiti o in attività di gioco.
3. Spesso non sembra ascoltare quando gli/le si parla direttamente.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

4. Spesso non segue le istruzioni e non riesce a portare a termine i compiti scolastici, attività o impegni sul luogo di lavoro.
5. Spesso ha difficoltà a organizzarsi nei compiti o nelle attività.
6. Spesso evita, o è riluttante, ad impegnarsi in compiti che richiedono sforzo mentale prolungato.
7. Spesso perde le cose necessarie per compiti o attività.
8. Spesso è facilmente distratto da stimoli esterni.
9. Spesso è sbadato nelle attività quotidiane.

Iperattività e impulsività -

1. Spesso muove con irrequietezza mani o piedi e si dimena sulla sedia.
2. Spesso lascia il proprio posto in situazioni in cui è previsto restare seduti (in aula, al lavoro o in altre situazioni).
3. Spesso scorrazza e salta ovunque in situazioni in cui è inadeguato.
4. Spesso ha difficoltà a giocare o a dedicarsi ad attività di svago in modo tranquillo.
5. Spesso si muove come fosse guidato da un motorino.
6. Spesso parla eccessivamente.
7. Spesso spara la risposta prima che le domande siano completate.
8. Spesso ha difficoltà ad aspettare il proprio turno.
9. Spesso interrompe gli altri o è invadente nei loro confronti (ad es. in conversazioni o giochi).

L'ICD-10 (1992) presenta sostanzialmente la stessa "sintomatologia" elencata nel DSM-5, ma utilizza criteri più restrittivi. Colloca l'esordio dell'ADHD in età più precoce e cioè prima dei 6 anni; lo annette alla categoria dei "Disturbi Emotivi e Comportamentali dell'Infanzia ed Adolescenza" nella sottocategoria "Sindrome Ipercinetica", distinguendo il "Disturbo dell'Attività e dell'Attenzione" e la "Sindrome Ipercinetica della Condotta". Nell'ICD-10 i tratti di attenzione-iperattività ed impulsività devono essere presenti contemporaneamente (6 item di disattenzione, almeno 3 item di iperattività e almeno 1 item di impulsività). Non è prevista alcuna categoria diagnostica corrispondente al sottotipo prevalentemente disattento, mentre le eventuali comorbidità, come i disturbi oppositivo provocatorio e il disturbo di condotta, si costituiscono come sottotipi categoriali.

Pubblicato nel 2018, l'ICD-11 caratterizza l'ADHD come un " pattern persistente (almeno 6 mesi) di disattenzione e/o iperattività-impulsività che ha un impatto negativo diretto sul funzionamento scolastico, lavorativo o sociale ".

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

L'ICD-11 afferma inoltre che l'insorgenza di questi sintomi si verifica prima dei 12 anni, in genere dalla prima alla metà dell'infanzia. Anche il grado di disattenzione e iperattività-impulsività è al di fuori dei limiti della normale variazione prevista per età e per il livello di funzionamento intellettivo, e ha un impatto negativo diretto sul funzionamento scolastico, lavorativo o sociale.

Dopo la pubblicazione del DSM-5, un nuovo fenotipo ADHD è stato descritto. Prevalente nel sesso femminile è caratterizzato da ipoattività/rallentamento, anziché da iperattività, da introversione, timidezza e "mind wandering" (Frick et al., 2020), da spiccata lentezza esecutiva e frequente comorbidità, peraltro comune agli altri sottotipi adhd, con disturbi d'ansia, depressione e discalculia (Becker et al., 2019). Questa condizione viene denominata da Barkley (2013) come Sluggish Cognitive Tempo.

Le diverse impostazioni DSM/ICD rendono conto, ma solo parzialmente, della varia prevalenza della diagnosi di adhd tra popolazioni riportata in letteratura. Gli altri elementi che incidono sulla valutazione epidemiologica sono inerenti, come vedremo più avanti, alla natura stessa dei test, delle scale qualitativo/quantitative, delle interviste cliniche e dei questionari e, non ultimo, all'impostazione clinica e personale degli operatori che conducono la valutazione fondante l'assessment della sindrome; vanno inoltre considerate le differenze connaturate alle variabili culturali e di territorio e ai differenti metodi di inclusione nei campionamenti. Oltre a ciò si sottolinea come i tratti rilevati ad accertare la presenza di acclarato ADHD, siano presenti come sintomi\tratti psico-comportamentali, trasversali e sovrapponibili a differenti quadri patologici, come ad esempio i disturbi dell'umore, i disturbi d'ansia, il disturbo oppositivo provocatorio, il disturbo ossessivo compulsivo, i disturbi della condotta, quelli pervasivi dello sviluppo, quelli di apprendimento, che comunque si presentano frequentemente in comorbidità (Austerman, 2015 e Drechsler et al., 2020). Se ci basiamo sulla presenza di tali tratti/sintomi rilevati frequentemente, ancor prima che dalla clinica, sulla base di questionari somministrati ai genitori ed agli insegnanti, la prevalenza di probandi, in età compresa tra i 5 e i 17 anni, da sottoporre a valutazione sarebbe, in Italia, del 5,9% mentre la prevalenza di diagnosi acclarate ADHD del 1,4% (Reale & Bonati, 2018). Se consideriamo il panorama mondiale, la prevalenza si assesterebbe su un range variabile tra 5,8% (Polanczyk et al., 2014) e 7,2% (Sanders & Rae, 2015) e le più recenti variazioni, sino addirittura al 10,2 %, sarebbero da attribuire all'utilizzo di dati campionari di pertinenza burocratico/assicurativo e di dati relativi all'assunzione di farmaci psicostimolanti, o di ricampionamenti su follow up (Drechsler et al., 2020).

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

La definizione della sindrome nel tempo è particolarmente suggestiva ed inesorabilmente correlata ai mutamenti dei paradigmi culturali come agli scenari sociali che si sono succeduti dalla sua prima definizione. Il primo contributo alla concettualizzazione dell'iperattività infantile, si deve al pediatra George Still che, nel 1902, descriveva sul Lancet una lista di comportamenti anomali manifestati da un gruppo di bambini al momento della scolarizzazione. La lista dei sintomi/comportamenti descritti, attraversava i due poli dell'inattenzione e dell'iperattività e, per integrarli in uno schema comune, il pediatra chiamò in causa un "disturbo della volontà", che rendeva impossibile inibire i comportamenti inappropriati e mantenere quelli appropriati (Lakoff, 2000). Le caratteristiche di aggressività, iperattività e comportamenti distruttivi, cui Still dava connotazione "morale", venivano poi, negli anni '30, ricondotte a reliquati post encefalitici (Bond & Patridge, 1926): alcuni clinici avevano riscontrato, nei sopravvissuti ad un'epidemia di encefalite, occorsa nel 1917- 18 in Nord America, comportamenti analoghi a quelli dei pazienti con ADHD.

In seguito si afferma sempre più l'opinione che i comportamenti suddetti non fossero ascrivibili a qualche aspetto ambientale, presentandosi indipendentemente dalla classe sociale di appartenenza, ma che fossero "la manifestazione di una qualche leggera condizione fisica" (Still cit. in Rafalovich & Mayes, 2007), verificatasi molto probabilmente al momento della nascita.

Se però, per bambini che avessero conosciuto nella loro biografia, una patologia o un trauma cerebrale, era legittimo avanzare una spiegazione fisiologica, non era possibile spiegare l'analogo quadro nei casi di bambini privi di tale anamnesi.

La questione fu risolta dallo psichiatra Alfred Strauss, che introdusse una nuova categoria clinica, il "Minimal Brain Damage". Secondo Strauss il danno doveva semplicemente essere talmente microscopico, da non poter essere dimostrato, ma solo presunto dalle evidenze comportamentali. L'espressione "danno", venne poi sostituita da Paul Wender con quella più generica di "dysfunction" ("Minimal Brain Dysfunction"), ottenendo una definizione in cui sia gli aspetti fisiologici che quelli psicologici, potevano essere coniugati.

Successivamente, nel 1952, anno della prima pubblicazione del DSM, il disturbo non veniva annoverato tra i disturbi psichiatrici infantili dato che inattenzione e iperattività non trovavano collocazione in nessuna delle categorie presentate. Solo nel DSM-2 (1968), compare per la prima volta l'etichetta diagnostica di "reazione ipercinetica del bambino", entro cui viene raccolta una complessità di sintomi riconducibili all' ADHD che diventa categoria nosologica. L'impiego del

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

termine “reazione” evidenziava chiaramente l’influenza della prospettiva psicanalitica (Singh, 2008) in auge in quel periodo e che non poteva essere minimizzata.

A partire dagli anni settanta la cosiddetta “prova farmacologica” diventava l’argomento principale a sostegno di un fondamento neurotrasmettitoriale/neurologico del disturbo.

Già negli anni trenta Charles Bradley aveva infatti somministrato benzedrina ai suoi giovani pazienti ottenendo risultati “portentosi”, replicati con la commercializzazione del Metilfenidato (Ritalin, Ciba-Geigy), dotato ovviamente di minori effetti collaterali ed inserito in diverse guide sanitarie come pratica utile, anzi necessaria, nel trattamento dell’ADHD (Moncrieff & Timimi, 2007).

Il nuovo DSM-3 cassava in seguito, la vecchia nosologia dell’ipercinesi ed introduceva la nuova categoria dell’ADD (Attention Deficit Disorder), offrendone una lettura anche in termini cognitivi per poi coniugarla di nuovo, nella revisione del 1987, con l’ipercinesia: “Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), che è quella attuale.

1.2 L’approccio della ricerca

Un tipo di approccio diverso dai sopra citati DSM ed ICD, e cioè quello prospettato nel Research Domain Criteria project (RdoC), è patrocinato dal NIMH a partire dal 2009 e mira a riorganizzare la nosologia in relazione alle cause piuttosto che ai sintomi, per individuarle finalmente sul piano organico e cioè neurobiologico (Cuthbert, 2020). “L’RDoC libera gli investigatori clinici dalle attuali categorie diagnostiche e incoraggia gli scienziati di base a identificare meccanismi piuttosto che creare modelli di malattie” (Insel, 2010 - Ross & Margolis, 2019).

Qui si postula l'esistenza di componenti essenziali della normale funzione cerebrale (domini) che sono divisi in sottosistemi/costrutti sempre più granulari: dai circuiti neurali, alle molecole ed eventualmente ai geni (Vilar et al.,2018). La psicopatologia è dunque considerata come espressione fenotipica dell’alterazione di questi domini e dei loro componenti.

In quest’ottica, tra gli obbiettivi dichiarati nel progetto, si pone la mappatura delle alterazioni patologiche tramite le tecniche di neuroimaging e la genetica, così da spostare il focus dalla fenomenologia/comportamento, alle manifestazioni dimensionali quantitativamente rilevabili e non puramente descrittive. Si tratterebbe di postulare la nosologia dei disturbi neuropsichiatrici su basi neuroscientifiche o, per stressare il concetto, di inaugurare una neuropsichiatria “senza psiche” (Parnas, 2014), con la conseguenza pragmatico/economica di incrementare massivamente i

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

finanziamenti dei progetti di ricerca rivolti ad indagare le basi organiche (biochimiche, genetiche, neurologiche) della patologia (Caniglia, 2018), sia nell'ambito europeo che in quello statunitense.
È in questo panorama che nasce nel 2009 il progetto ENIGMA (Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta-Analysis), con l'obiettivo di implementare studi di genomica del neuroimaging che identifichino modelli distinti per quei disturbi cerebrali che si presentano, come l'ADHD, con nota sovrapposizione genetica, clinica e sintomatologica, ad altri quadri e che inoltre presentano tratti rilevabili come continuum nella popolazione generale.
In sintesi si tratterebbe di individuare specifici ed obiettivabili marcatori, relativi a varie condizioni patologiche, che siano genetici, neurobiologici, strutturali e funzionali dell'encefalo, derivati dall'imaging e tra loro in correlazione robusta. Per questo scopo sono ad oggi in rete 50 gruppi di lavoro che includono 1400 scienziati di 43 paesi e che utilizzano lo strumento della meta-mega-analisi nel tentativo di ridurre i costi, il rischio di bias, insito nelle piccole dimensioni campionarie della maggior parte degli studi, e le differenze di protocolli di analisi delle immagini (Thompson et al., 2020).
Nel 2014, la rete ENIGMA riceve una sovvenzione di 11 milioni di dollari dal National Institutes of Health con lo scopo dichiarato di fornire potere statistico alla ricerca di differenze strutturali tra il cervello di persone affette o meno da disturbi neuropsichiatrici.
Va sottolineato come i goals siano perseguiti grazie ad inferenze rese possibili dall'enorme numerosità campionaria, il che ha, di default, il limite di penalizzare la significatività di risultati non uniformi per protocollo, ma che pur potrebbero essere di utilità conoscitiva.
Tra i più recenti gruppi in rete si inserisce quello sull'ADHD, i cui campioni di probandi/affetti saranno utilizzati in alcuni degli studi che analizzeremo e che ha utilizzato misure di genetica e di risonanza magnetica (MRI) multimodali (strutturale, di diffusione e funzionale), alla ricerca di un "endofenotipo" plausibile per la caratterizzazione del quadro patologico (Thompson et al., 2020).
Il concetto di endofenotipo viene definito, in prima battuta e per altri intenti rispetto a quelli odierni, da Kennet Lewis nel 1966, per poi essere riconcettualizzato nell'ambito della ricerca neuropsichiatrica ed utilizzato oggi nella ricerca dell'eziologia di disturbi complessi/sindromici tra i quali appunto l'ADHD.
Questo termine si utilizza per indicare un marker biologico, di vulnerabilità, un tratto subclinico, in sintesi un fenotipo intermedio nel continuum dal genetico al fenomenologico, che sia

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

misurabile/evidenziabile come dato neurofisiologico, cognitivo, neuropsicologico, genetico, neuroanatomico e/o neurofunzionale.

Si caratterizza, tra l'altro, per essere specifico del quadro patologico di interesse, co-segregante all'interno dello stesso nucleo familiare (Nigg & Faraone, 2018) e differenziabile sia da altri quadri, che dalle caratteristiche della popolazione normale, in cui è tuttavia presente come variabile quantitativamente debole e quindi non patologica (Gottesman & Gould, 2003; Hoogman et al.,2019).

A titolo esemplificativo della definizione di endofenotipo, citiamo lo studio di Sudre (2017) in cui la compromissione di specifici tratti della materia bianca (WM, white matter), indagati in DTI, in particolare il fascicolo inferiore fronto occipitale, ed il Network di Attenzione Ventrale, descritti di seguito, correla, in fMRI, con il deficit di working memory e attenzione sostenuta tipici della patologia e risulta al contempo ereditabile, sottintendendo così l'ipotesi di un genotipo comune, recentemente identificato nei polimorfismi dei geni SLC6A3ed SLC6A4 (Yadav 2021).

1.3 Sintomi nucleari, modelli neuropsicologici ed ipotesi eziologiche

Per lo scopo di questo lavoro è necessario definire il concetto di attenzione e delle sue modalità di espressione nelle accezioni in auge.

Se si interpreta l'attività mentale come elaborazione di informazioni sia endogene che provenienti dall'ambiente esterno, l'attenzione può essere descritta come una sorta di filtro degli stimoli che permette al soggetto di emettere risposte congrue agli stessi (Ladavas & Berti 1999). Volendo utilizzare una definizione più recente, ma molto simile: "L'attenzione è la capacità di focalizzare, cioè di portare e mantenere nel focus attentivo gli stimoli presenti nell'ambiente esterno e di organizzare risposte appropriate" (Ianes et al., 2009).

Tale costrutto è riferibile a differenti livelli operazionali (Marzocchi et al., 2000)

1) Il livello di attivazione, che definisce la preparazione fisiologica alla ricezione, in previsione di una risposta più o meno adeguata e veloce. Si può affermare che un livello di attivazione deficitario permette un ingresso indiscriminato di stimolazioni, laddove un'attivazione eccessiva implica la riduzione delle informazioni in entrata da parte del sistema filtrante.
2) L'attenzione selettiva, che è riferita alla capacità di concentrare l'attenzione su una fonte o un canale sensoriale specifico, sia tramite l'impiego volontario di risorse di processamento (top down), sia automaticamente (bottom up). In quest'ultimo caso si tratta in genere di stimoli nuovi ed inusuali che sono in grado per le loro caratteristiche di elicitare una risposta

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

di orientamento. A questo livello operazionale i processi inibitori giocano un ruolo importante: stimoli non rilevanti devono essere "oscurati" e, per l'efficienza dell'elaborazione, è necessario che l'attenzione non torni continuamente su posizioni già visitate.

3) L'attenzione selettiva spaziale, che si servirebbe di meccanismi in parte indipendenti da quelli responsabili dell'attenzione selettiva in genere. Qui intervengono due sistemi attenzionali. Il primo è il Posterior Attentional System (PAS) anatomicamente localizzato a livello delle cortecce parietale posteriore e temporale inferiore e le cui informazioni raggiungono il giro temporale superiore e la corteccia prefrontale. Il secondo è l'Anterior Attentional System che include la corteccia del cingolo anteriore e l'area supplementare motoria.
4) L'attenzione distribuita, che si riferisce alla capacità di elaborare contemporaneamente le informazioni provenienti da più fonti e in cui possono occorrere processi interferenziali tra lo svolgimento di un compito rispetto all'altro: in questo caso entrerebbe in gioco la cosiddetta "attenzione divisa", in sintesi il tentativo di gestire simultaneamente più "attenzioni selettive".
5) L'attenzione sostenuta e cioè l'attenzione protratta cineticamente, una vigilanza attiva e costante, che necessariamente decade nel tempo, dipendendo da fenomeni di abituazione come da un innalzamento dei criteri decisionali del soggetto. In altre parole, la soglia critica che lo stimolo deve superare perché venga rilevato dal soggetto, si innalza nella durata. Il primo modello neuropsicologico dell'ADHD si deve al lavoro di Barkley, che già nel 1997 identificava nella disfunzione esecutiva il nucleo del disturbo. Esso implicherebbe una specifica difficoltà ad organizzare le azioni in sequenzialità di mete e un deficit di automonitoraggio, condizionati entrambi da problemi di inibizione della risposta allo stimolo e da problemi di shifting, cioè di spostamento del focus attentivo da uno stimolo percettivo ad un altro. Questi ultimi, sarebbero però secondo alcuni (Lauren et al.,2019), riferibili al più generale deficit di mantenimento di attenzione sostenuta e al deficit di inibizione dell'azione in corso, piuttosto che essere tratti "molecolari" esclusivi del disturbo; rimanderebbero in sintesi ad un livello dimensionale di organizzazione neurale gerarchicamente più elevato.

Altri elementi descritti da Barkley e successivamente ampiamente confermati come tratti caratterizzanti la sindrome, sono: il deficit della memoria di lavoro, la ridotta flessibilità cognitiva in situazioni di problem solving (Ramos, 2020) e una spiccata tendenza alla perseverazione, cioè alla

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

replicazione di comportamenti e strategie inappropriati. Questa tendenza sarebbe causata dalla difficoltà ad utilizzare i feed backs di errore come guida all'azione (Plessen 2016).

Inoltre, i soggetti ADHD mostrano scarsa abilità nell'integrare e sintetizzare i vari aspetti di uno stimolo, fatto che si traduce, tra l'altro, in un prolungamento dei tempi di esplorazione nei compiti di ricerca visiva. Le neurostrutture implicate in questo tipo di modello comprenderebbero funzionalmente: la corteccia prefrontale dorso e ventro laterale, lo snodo talamico e i nuclei della base e, riguardo specificamente alla struttura, correlerebbero con una riduzione volumetrica a carico di pallido, putamen e caudato (Pfanner et al., 2020).

Un secondo modello, definito da Sonuga-Barke (2005) "a due vie", attribuisce, oltre alla disesecutività, un ruolo fondamentale, nella genesi del disturbo, ai processi motivazionali e, nello specifico, all'alterazione di quei meccanismi di percezione dei rinforzi positivi, che permettono di differire una gratificazione immediata in favore di una gratificazione maggiore, ma temporalmente più distante. L'aspetto emotivo/ motivazionale influenzerebbe infatti le performance cognitive dei soggetti ADHD con un impatto maggiore sulla performance rispetto ai gruppi controllo (Sonuga-Barke, 2011). Anche questi tratti sarebbero attribuibili a una compromissione delle connessioni prefrontali-striatali (Hong et al, 2014) ed inoltre ad una parziale compromissione fronto-limbica.

Un terzo aspetto sarebbe rappresentato dal deficit di temporizzazione, ovvero di processamento temporale e di sinergia sensorio-motoria, che rendono possibile la stima delle risorse e dei tempi di attivazione/arousal necessari all'esecuzione di un compito (Pfanner et al., 2020). Qui il substrato neurale strutturale e funzionale coinvolgerebbe, oltre alle strutture frontali e ai gangli basali, anche l'area motoria supplementare, la corteccia del cingolo (Vogt, 2019), le connessioni fronto-parietali (Silk et al., 2009) e fronto-cerebellari (Vloet et al., 2010).

Gli aspetti che abbiamo considerato esitano in stili comportamentali spesso dirompenti, mentre il deficit di autoregolazione emotiva (Masi et al., 2015), si accompagna frequentemente a vissuti di ansia, depressione ed isolamento sociale (Levy et al., 2020), stante la difficoltà dei piccoli pazienti a seguire le "regole" imposte dalla condivisione e dall'interazione col gruppo dei pari. Inoltre è acclarata la maggiore suscettibilità dei soggetti ADHD a vari tipi di dipendenza: da sostanze, da internet, da gioco, come la maggiore probabilità di incorrere in comportamenti a rischio (Romo, 2018) e devianti.

Pur essendo quindi unanimemente riconosciuta come condizione patologica multifattoriale complessa, sia nella sua genesi, che nella presentazione in frequente comorbidità (Tistarelli et

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

al.,2020), si distinguono ad oggi alcuni nuclei eziopatogenici che si pongono in correlazione più o meno forte con le caratteristiche del disturbo.

Per quanto riguarda i fattori di rischio prenatali e perinatali, la prematuranza, il basso peso alla nascita, l'esposizione al fumo, l'obesità materna pregravidica, il diabete gestazionale, la preeclampsia, sono consistentemente associati alla patologia, indipendentemente da altri fattori confondenti, mentre lo stress, l'esposizione postnatale ad una alimentazione ricca di coloranti e ad inquinanti ambientale si pongono come elementi, pur indagati, di minima rilevanza (Posner et al., 2020). Studi su ampi clusters famigliari, citati nella summa di Drechsler (Drechsler et al., 2020), stimano una percentuale di ereditabilità per la patologia che si assesta su una percentuale dal 75 fino al 90% (Faraone & Larsson, 2019) e che non verrebbe condizionata da fattori ambientali (Larsson et al., 2014). L'impatto dell'ambiente influenzerebbe l'espressione dei tratti ADHD solo nella loro manifestazione quantitativamente debole, ma non entrerebbe in gioco nell'espressività dei tratti ADHD conclamati ovvero quantitativamente forti (Greven et al., 2016).

Dal punto di vista della genetica, una metanalisi condotta su 12 studi di coorte, per un totale di 20183 soggetti ADHD acclarati vs. 35191 controlli (Demontis, 2019), identifica 12 loci cromosomici entro cui si collocano polimorfismi a singolo nucleotide (SNP), suggerendo un modello di ereditarietà poligenica e confermando la sovrapposizione del quadro ADHD con altri quadri tra i quali, degni di nota in quanto frequentemente si sviluppano nell'evoluzione del disturbo, la depressione maggiore, i disturbi di apprendimento, quelli di linguaggio e l'epilessia. Le mutazioni a carico dei geni coinvolti consistono, oltre agli SNP, prevalentemente in varianti del numero di copie (CNV). Questo studio di associazione fondato sul Genome-Wide Association Study (GWAS), segnala il ruolo del gene FOXP2 (Chr. 7 q31), fattore di trascrizione forkhead, nel processo di sinaptizzazione e nei meccanismi neurali deputati all'apprendimento e allo sviluppo del linguaggio; l'SNP rs5886709, ad esempio, è implicato nel loro ritardo di sviluppo (Den Hoed 2021). Questo è un nodo cruciale nella patogenesi della sindrome: lo sviluppo del linguaggio, prima eterodiretto e poi interiorizzato, si pone come momento critico nell'evoluzione dei processi attentivo/esecutivi del bambino e della sua capacità di autocontenimento emotivo. Durante i primi sei anni di vita, le funzioni mnestiche e procedurali sono svolte in forma verbale ad esteriorizzata; solo successivamente il discorso autodiretto si interiorizza e si sviluppano quelle competenze che permettono, grazie ad esso, la self regulation (Vygotskij, 1934 prima pubblicazione - 2007). Il gene SORCS3 (Chr. 10-p13) è invece particolarmente espresso nell'ippocampo, e codifica per un recettore transmembrana coinvolto nei

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

meccanismi del neurosviluppo e della neuroplasticità; la sua mutazione può inibire l'attività dei recettori glutammatergici, notoriamente coinvolti nel meccanismo dinamico molecolare dell'apprendimento (Conti, 2005). Oltre ai citati, lo studio si focalizza sulle mutazioni a carico del gene DUSP6 (Chr. 12 q21), che codifica per una fosfatasi coinvolta nella regolazione della concentrazione intersinaptica dopaminergica, confermando il coinvolgimento del circuito neurale relato all'economia cerebrale di questo neurotrasmettitore; anche le mutazioni del gene SEMA6D (Chr.15 p13) coinvolgono l'attivazione e lo sviluppo cerebrale durante il periodo embrionario. Si tratta di porzioni genomiche che sono implicate in molteplici funzioni e fenotipi, con un effect size troppo piccolo per essere considerate come strumento diagnostico, ma che è sufficiente a porle come suggestivi fattori di rischio nell'ottica dell'RdoC. Altri geni le cui mutazioni sembrano avere effetti pleiotropici sulle manifestazioni della patologia, coinvolgono i pathway di segnale glutammatergico, in particolare il suo recettore, i canali del calcio, la subunità alpha 7 del recettore colinergico (CHRNA7), recettore colinergico dell'acetilcolina, prominente, nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale e noto, come i primi, per il suo ruolo nella genesi di alcune forme di epilessia (Gene Cards, The Human Gene Database).

Grazie ad un tool di ricerca (STRING1) che permette di rilevare clusters di associazione producendo mappaggi genetici funzionali (FUMA), si sono identificati, o comunque si è confermato il ruolo, di alcuni geni che si pongono come "hubs" patogenetici ad alta espressività: gli adrenocettori ADRA2A e C, i recettori per la dopamina D2 e D4 (DRD2, DRD4), le monoaminossidasi A e B (MAOA e MAOB), le catecol-O- metiltransferasi-Met e Val (COMTMet/Val), il recettore 1B per la 5-idrossitriptamina (HTR1B), la beta-idrolasi della dopamina (DBH), le idrolasi del triptofano (TPH1,TPH2), il recettore ionotropico per l'N-metil-D-aspartato, il gene GRIN2B (Yadav, 2021). Altri geni il cui ruolo eziologico è stato acclarato sono: SNAP25 (coinvolto nella regolazione molecolare del rilascio neurotrasmettitoriale) ed alcuni VNTR (variable number tandem repeat) dei geni SLC6A3 ed SLC6A4 (Yadav, 2021). Vari polimorfismi del gene FOXO3, condizionano le dimensioni volumetriche encefaliche. Nello specifico ad esempio, i polimorfismi a singolo nucleotide a carico di rs2153960, rs4317448, rs2022464, rs2153960, definiscono i volumi delle strutture intracraniche, rs9398173 l'area corticale, mentre i VNTR di SLC6A3, precisamente il 10R/10R la riduzione dello spessore corticale prefrontale; la variante 10/6 vs 9/6 correla con una riduzione volumetrica del 6% circa dello striato.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

L'associazione con specifici polimorfismi del gene SLC6A3 (ex DAT1), che codifica per il trasportatore della dopamina, aumentandone l'espressività e decrementando quindi la disponibilità intersinaptica del neurotrasmettitore, è stata la prima ad essere indagata e confermata in più studi sia pur con differente forza di correlazione (Grünblatt, 2019; Agudelo et al., 2015).

Il polimorfismo di COMT (Val/158Met), ne aumenta l'attività enzimatica degradativa, condizionando una minore concentrazione di dopamina a livello prefrontale; in sintesi si realizza una maggiore concentrazione di dopamina fasica a discapito dell'attività tonica di default. Nell'ADHD, la bassa soglia per la dopamina fasica, produce un'iperattivazione del Sistema di Attenzione Ventrale (giunzione temporo-parietale, corteccia prefrontale dorsolaterale), durante i positive tasks, con uno shift attentivo su stimoli irrilevanti per il compito, ma elicitanti i DPS, e quindi con impulsività a breve termine; la disregolazione dell'attività tonica del DMN causa inoltre, un'attenuazione della funzione del SN (Sistema di Salienza: preparazione al compito via accumulo di attività dopaminergica, significatività e valenza emotiva) che si traduce anch'essa in distraibilità per stimoli irrilevanti (Aboitiz 2014). Il razionale dell'impiego di uno dei due farmaci più utilizzati nella terapia del disturbo, il metilfenidato, si fonda proprio sull'ipotesi del coinvolgimento del circuito dopaminergico nella genesi dell'ADHD. L'ipotesi cosiddetta dopaminergica e/o di disfunzione a carico delle regioni prefrontali, nel loro specifico circuito di connessione con il sistema limbico via ventro-striatale, continua a porsi come paradigma causale per quella parte di letteratura che sostiene le attuali condotte terapeutiche ed è peraltro confermato, dal punto di vista del neuroimaging genomico morfometrico, dalle metanalisi MRI di Ellison-Wright et al. (2008) di Nakao et al. (2011) e dalla metanalisi di studi fMRI di Plichta & Scheres (2014).

Alle alterazioni di questo pathway sarebbero riconducibili diversi effetti: la perseverazione e la mancanza di flessibilità nella formulazione di strategie cognitive, l'incapacità di inibire risposte comportamentali ed emotive incongrue con l'ambiente e la situazione-stimolo, l'incapacità di astrazione e di pianificazione ed il deficit di focalizzazione e mantenimento dell'attenzione volontaria (Riva, 2018).

L'inibizione comportamentale, cioè la capacità di posticipare la risposta ad un evento-stimolo, che si realizza evolutivamente con l'espansione dei lobi frontali, permette quegli atti di autoregolazione che sono il prerequisito delle abilità mnestico-procedurali di pianificazione e dell'esecuzione di azioni a "ricompensa ritardata" (Pievsky & McGrath, 2018). A conferma, i soggetti con ADHD

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

mostrano un comportamento meno maturo nella gestione delle emozioni facendo dipendere le loro motivazioni più dalla soddisfazione contingente che dalla progettazione.

Rispetto ai controlli, i soggetti ADHD hanno infatti mostrato una ridotta attivazione del sistema fronto-mesolimbico in compiti di attesa- ricompensa (Plichta & Scheres, 2014) e la metanalisi di Hoogman et al. (2017) ha evidenziato una riduzione di volume a carico del nucleo accumbens il quale si pone come nodo critico del sistema sopra citato. Il lavoro di Konrad & Eickhoff del 2010 aveva già rilevato in DTI una ridotta anisotropia frazionaria (FA), un gap di organizzazione dei tratti di materia bianca (WM), proprio a carico dello stesso sistema dopaminergico.

Allo studio dell'Autore sopra citato, ne sono seguiti altri, che riporteremo in seguito, e che hanno rilevato alterazioni, spesso inversamente correlate all'età, sia di struttura corticale che di connettività, suggerendo un possibile modello eziopatogenetico di ritardo/dismaturazione cerebrale come base sindromica.

1.4 Gli strumenti della diagnostica clinica e neuropsicologica

Gli strumenti della diagnostica clinica e della ricerca neuropsicologica spesso si sovrappongono. Il processo diagnostico della sindrome non è affatto lineare ed è ampiamente variabile in funzione del territorio. Nello specifico i paesi anglosassoni e gli stati americani si servono prevalentemente di valutazioni standardizzate del tipo questionario oltre che di tests neurocognitivi. In Italia, le più recenti linee guida risalgono al 2002 e la diagnosi è piuttosto funzione dell'abilità ed esperienza del Neuropsichiatra Infantile e dello Psicologo che si servono, tra l'altro, delle valutazioni neuropsicomotorie condotte da tecnici specializzati (TNPEE). La Valutazione Neuropsicomotoria, se ben condotta, sarà tarata sulla fenomenologia del disturbo e finalizzata alla produzione di un profilo specifico delle cadute e delle best performances del bambino nelle diverse aree di competenze che dovrebbero emergere in funzione dell'età. Tipicamente verranno indagate, sia da un punto di vista puramente descrittivo, sia tramite tests specifici opportunamente scelti:

- il tipo di adattamento al setting e cioè l'esplorazione dell'ambiente e le modalità di interazione,
- le aree motorio-prassiche (inclusi gli aspetti visuopercettivi),
- il livello comunicativo-linguistico sia in comprensione che in produzione (inclusa la discriminazione uditiva),
- il livello simbolico cioè le competenze rappresentative attraverso il tipo di gioco,

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

- gli apprendimenti scolastici.

A seguire, in base ai dati emersi, saranno approfonditi aspetti più specifici e cioè la memoria, le capacità di pianificazione, in sintesi le competenze esecutive.

Di pertinenza del Neuropsichiatra, come dello Psicologo, è la somministrazione della scala WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children IV edizione,) che offre una visione generale delle competenze cognitive ed è validata per un'età compresa tra i sei e i diciassette anni, cioè l'età in cui viene ad oggi prevalentemente diagnosticata la sindrome, in concomitanza alla scolarizzazione (Wechsler 2012).

Quanto segue è copia della descrizione offerta dagli editori a introduzione della nuova versione della scala:

"La WISC-IV si è evoluta in relazione al cambiamento dei modelli teorici, in particolare con l'avvento della Cattel-Horn Carrol Theory of Cognitive Abilities (CHC) che prevede la distinzione delle abilità cognitive in ampie e ristrette. Il passaggio dalla concezione dell'intelligenza come fattore g a quella di un insieme di abilità molteplici ha modificato l'importanza attribuita al QIT, aumentando il numero dei punteggi composti da calcolare e accrescendone la specificità. Il clinico può impiegare i risultati di cluster dei subtest della WISC-IV per una valutazione CHC che permette di misurare le seguenti abilità ampie: Elaborazione visiva (Gv), Intelligenza cristallizzata (Gc), Ragionamento fluido (Gf), Memoria a breve termine (Gsm) e Velocità di elaborazione (Gs). La WISC-IV è composta da 15 subtest: 10 principali e 5 supplementari.

- Disegno con i cubi (principale): offre una misura dell'abilità di analizzare e sintetizzare stimoli visivi astratti cogliendone le relazioni spaziali.
- Somiglianze (principale): dà una stima del ragionamento verbale e del livello di formazione dei concetti, coinvolgendo anche lo sviluppo del linguaggio, la conoscenza lessicale, la comprensione uditiva, la memoria e la capacità di discriminare tra caratteristiche essenziali e non essenziali.
- Memoria di cifre (principale; suddiviso in diretta e inversa): offre una misura della memoria uditiva a breve termine, della memoria di lavoro e delle capacità di attenzione e concentrazione.
- Concetti illustrati (principale): misura il ragionamento categoriale di tipo astratto, il ragionamento induttivo e l'informazione generale.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

- Cifrario (principale): dà una misura della velocità di elaborazione, della memoria a breve termine, della capacità di apprendimento, della percezione visiva, della coordinazione visuo-motoria, dell'abilità di scansione visiva, della flessibilità cognitiva, della capacità di attenzione e motivazione
- Vocabolario (principale): misura la conoscenza lessicale e la formazione dei concetti verbali
- Riordinamento di lettere e numeri (principale): valuta le abilità di manipolazione mentale, di attenzione, di memoria uditiva a breve termine e di rappresentazione visuo-spaziale
- Ragionamento con le matrici (principale): dà una stima dell'intelligenza fluida, in particolare del ragionamento induttivo e del ragionamento sequenziale generale
- Comprensione (principale): valuta il ragionamento verbale, l'informazione generale, la capacità di concettualizzazione, la comprensione verbale e l'abilità di espressione verbale
- Ricerca di simboli (principale): misura la velocità percettiva e di elaborazione, la memoria visiva a breve termine, la coordinazione visuo-motoria, la flessibilità cognitiva, la discriminazione visiva e la capacità di concentrazione
- Completamento di figure (supplementare): misura la percezione e l'organizzazione visiva, la capacità di concentrazione e di identificazione visiva dei dettagli essenziali degli oggetti e l'informazione generale
- Cancellazione (supplementare; suddiviso in casuale e strutturata): dà una stima della velocità percettiva, dell'attenzione selettiva di tipo visivo e della capacità di vigilanza
- Informazione (supplementare): misura la capacità di acquisire, mantenere e recuperare informazioni di carattere generale, chiamando in causa l'intelligenza cristallizzata e la memoria a lungo termine
- Ragionamento aritmetico (supplementare): offre una stima del ragionamento quantitativo e della capacità di attenzione e concentrazione
- Ragionamento con le parole (supplementare): valuta le abilità di ragionamento generale e induttivo, di astrazione verbale, di conoscenza lessicale, di integrazione e sintesi di differenti tipi di informazione e di sviluppo di concetti alternativi

Le caratteristiche chiave di questa versione aggiornata sono:

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

- Maggiore focalizzazione su Ragionamento fluido, Memoria di lavoro e Velocità di elaborazione.
- Possibilità di ottenere una misura alternativa al QI totale quando questo risulti non interpretabile (IAG Indice di Abilità Generale), il quale consente una valutazione del funzionamento intellettivo generale libera dall'influenza esercitata dalla memoria di lavoro e dalla velocità di elaborazione, utile nel caso di bambini con problemi neuropsicologici (ADHD e Disturbi dell'Apprendimento) e nella stima del funzionamento cognitivo pre-morboso di soggetti con danno cerebrale traumatico.
- Buon predittore del rendimento scolastico."

Altro strumento è la BIA, Batteria Italiana per l'ADHD, che comprende una serie di questionari, la cui compilazione è demandata prevalentemente agli insegnanti e ai genitori, e sette test da somministrare al probando mirati a valutare:

- l'attenzione uditiva (nei suoi aspetti di attenzione sostenuta, selettiva e di inibizione motoria),
- la capacità di inibire una risposta impulsiva errata versus una corretta,
- la memoria episodica (cioè la capacità di ricordare, ma anche elaborare semanticamente le informazioni inibendo quelle irrilevanti),
- le strategie di ricerca visiva e l'abilità analitica percettiva (Re, 2010).

La NEPSY-2 (Korkman, 2011) valuta sei domini cognitivi:

- le funzioni esecutive,
- il linguaggio (nelle sue componenti semantiche come in quelle mnestiche e di coordinazione oromotoria),
- la memoria verbale e non verbale (a breve e lungo termine),
- le funzioni sensorimotorie (pianificazione ed esecuzione di sequenze motorie complesse, coordinazione visuomotoria e bimanuale, imitazione di gesti),
- la percezione sociale (identificazione e decodifica di espressioni facciali)
- l'elaborazione visuo-spaziale (discriminazione di stimoli visivi sino alle abilità costruttive).

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Il software “Attenzione e concentrazione” (Di Nuovo, 2000) è utilizzato per testare specificamente l’attenzione sostenuta, quella divisa e quella selettiva (visive, spaziali, uditive) nonché l’inibizione di risposte automatiche.

A fronte di queste prove, la valutazione clinica della sindrome e delle sue comorbidità si serve anche di questionari ed interviste standardizzate. Le più note sono la CBCL (Achenbach, 1991) Child Behavior Check List, somministrata a genitori ed insegnanti e la

CRS-R-Conners Rating Scale Revised (Conners, 2007), somministrabile anche ai probandi stessi. Entrambe focalizzano aspetti comportamentali, problemi di condotta, famigliari, emotivi, di autocontrollo e d’ansia. Altre scale di cui si raccomanda l’utilizzo sono la Disruptive Behavior Disorder Rating Scale (DBD; versioni validate in Italia SCOD-I e SCOD-G) che mira alla valutazione dei comportamenti dirompenti e si somministra a genitori ed insegnanti e l’ADHD Rating Scale-IV, anch’essa compilabile dai genitori. A tutti i probandi sono somministrate scale di autovalutazione per ansia e depressione e cioè la MASC e la CDI (SINPIA, 2002).

Sia la natura dei test psicometrici, che necessariamente si fondano su aprioristici modelli e teorie sulla natura dell’attenzione “culturalmente” condizionati, sia il peso del contesto di somministrazione, nonché la metodica del questionario/intervista in sé (Statera, 2014), si pongono come strumenti di indagine piuttosto “deboli”, oppure, al livello delle scale neuropsicologiche e cognitive, troppo analitici e molecolari, alla stregua delle definizioni nucleari neuropsicologiche della patologia: per questo motivo l’osservazione clinica riveste il ruolo più importante, di chiave di volta della diagnosi.

A riguardo appunto gli aspetti “molecolari” dell’attenzione citiamo, in quanto oggetto di una delle metanalisi che studieremo, tre tasks: lo Stop task, il Go/No Go e l’N-back task.

Stop task e go/no go, sono due versioni, molto semplici e computerizzate dello stesso compito, tarato per misurare la capacità del paziente di inibire una risposta appresa, sulla base dei suoi tempi di reazione allo stimolo visivo/uditivo.

L’N-back si utilizza per valutare la memoria di lavoro: al soggetto viene presentata una sequenza di stimoli ed il compito consiste nell'indicare quando lo stimolo corrente corrisponde a quello di n passaggi precedenti nella sequenza (Mc Carthy et al., 2014*).

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

1.5 Dalla metafora frontale al concetto di connettività disfunzionale di rete

I lavori di neuroimaging che si sono focalizzati sui circuiti di trasmissione dopaminergica in spect e pet, con l'intento di confermare il ruolo dello striato nella genesi della sindrome (Krause, 2008), sono risultati essere, ad un'analisi post hoc, parzialmente viziati dall'assunzione di psicostimolanti precedente ai test.

Le ipotesi della disfunzione fronto-striato-cerebellare come di quella fronto-parietale, via snodo talamico, non sono comunque ancora state disconfermate e restano, anzi, tra le più quotate. Esse sono state formulate da Baddeley già nel 1988: l'alterazione neurobiologica dei circuiti sopra citati giustificherebbe un generico disturbo di elaborazione delle risposte agli stimoli ambientali e gli aspetti psicopatologici della sindrome.

In altri termini, la disfunzione frontale si è posta come contenitore di vari e polimorfi deficits, pur non offrendo comunque una robusta validità discriminativa dei sintomi cardine del disturbo: la disfunzione dei circuiti fronto striatali viene infatti messa in gioco ed acclarata, in una pletora di categorie nosografiche, in parte fondanti l'adhd e cioè l'ipercinesia, in parte comorbide alla sindrome, ad esempio, ma non solo, il disturbo ossessivo compulsivo (DOC), la depressione, l'ansia, il disturbo oppositivo provocatorio (DOP).

Gli studi dell'ultimo decennio, spostano, per questo motivo, il loro focus, dall'ipotesi di deficit funzionali e strutturali locali, a quella di disconnettività ed alterazione di networks distribuiti (Konrad & Eickhoff, 2010).

In quest'ottica la DTI aveva già provvisto interessanti risultati, indagando i tratti di connessione di WM cortico-sottocorticali, al livello della microstruttura e cioè della direzionalità, dell'integrità e della densità assonali, come della loro mielinizzazione.

Un flusso di informazioni efficiente attraverso l'encefalo, dipende sostanzialmente proprio dall'integrità strutturale e dalla maturazione delle vie mieliniche, la cui linearità nei cambiamenti in funzione della crescita, è correlata al maggiore e più efficace scambio di informazioni tra varie aree encefaliche che si traduce di fatto in un aumento di densità neuronale.

Esiste però una difficoltà di analisi complessiva dei dati offerti dagli studi condotti con tale tecnica, che risiede nelle differenze tra i parametri di processazione, nell'eterogeneità campionaria, nelle differenze tra metodiche di estrapolazione dati, nella convergenza spaziale e nella taratura dei possibili artefatti di movimento.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Ciononostante molte evidenze sono replicabili. Van Ewijk (2014) ci propone un modello che spiegherebbe l'eterogeneità dei risultati in DTI e che si porrebbe al contempo come plausibile endofenotipo del disturbo: scegliendo un approccio dimensionale piuttosto che categoriale, l'autore performa un'analisi voxel-wised dello "scheletro" di bianca, esaminando sia un gruppo ADHD, che i loro famigliari non affetti ed un gruppo di controllo. Il presupposto è che i tratti che si rilevano come estremi nei soggetti ADHD, siano ereditabili, in accordo con la letteratura a riguardo, e che siano quindi qualitativamente/quantitativamente presenti anche nei famigliari, in diversa misura.

I risultati mostrano una forte associazione tra la sintomatologia e l'aumento dell'anisotropia frazionaria (FA), unitamente alla riduzione di diffusività media MD, quest'ultima tanto minore quanto maggiore la severità dei sintomi.

La natura generale e diffusa all'intero encefalo delle anomalie mieliniche è coerente con i risultati di altri studi di neuroimaging (Cortese et al., 2020*) e con gli studi sui deficit neurocognitivi propri della sindrome, che si manifestano in numerosi domini e dimensioni (Plievsky & Mc Grath, 2018).

Riguardo i famigliari non affetti, le misure di diffusività media e non quelle di anisotropia frazionaria linkano con l'ipotesi di una vulnerabilità ereditabile alla sindrome.

In sintesi, sono proposti due differenti ed apparentemente opposti pattern di alterazione microstrutturale della sostanza bianca nell'ADHD: il primo consisterebbe in una riduzione della FA nei soggetti affetti, mentre la riduzione di MD e l'aumento di FA linkerebbero con le manifestazioni cliniche e cioè con la presenza dei sintomi comportamentali; entrambe sarebbero ereditabili.

Trattandosi di uno studio singolo, sia pur ben condotto e su un campione adeguato, il lavoro si pone ovviamente come esemplificativo e suggestivo di un possibile modello, più che essere definitivo, ma ha il pregio di confermare la validità dell'approccio di indagini che considerano non più "segmenti" o tratti, bensì macroscopiche strutture funzionali.

Il presupposto di questo nuovo costrutto, dipende da un dato empirico: ad un livello microscopico la funzione di un neurone è definita principalmente dalle sue connessioni con altri neuroni e, misurandone gli spikes, si è dimostrato ampiamente che clusters neurali contigui nel cervello mostrano funzioni simili. Una qualsiasi regione è cablata con un insieme limitato di regioni origine e regioni bersaglio: questo insieme è stato definito "impronta connettiva" perché è esclusiva di ciascuna regione. Gli assoni mielinici sono molto più spessi della maggior parte degli assoni non mielinizzati della grigia e se un assone entra e si ramifica in una regione di materia grigia è quasi certo che qui stabilirà delle sinapsi (Seung, 2016). Pertanto localizzare i "cavi" della materia bianca,

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

mappare i viaggi assonali nella sostanza mielinica, sarebbe sufficiente per trovare quello che Olaf Sporn, già nel 2005 e poi nel 2014, aveva definito con il neologismo di "connettoma" e cioè una mappa complessiva delle connessioni neurali encefaliche (Sporns, 2011; 2014). Stante il dato di fatto che un danno ad una connessione compromette funzioni complesse ed ammette funzioni distribuite, questo paradigma si porrebbe come superamento del "localizzazionismo".

Da qui alla definizione di "connettopatia" (Rubinov & Bullmore, 2013), il passo è breve ed il NIH stanzia nel 2010 circa 40 milioni di dollari per lo Humane Connectome Project, che si chiude nel 2016 con gli scopi dichiarati e raggiunti di: raccogliere dati di neuroimaging di qualità eccezionalmente elevata fruibili da tutta la comunità scientifica, fornire protocolli di acquisizione, analisi e condivisione di dati multimodali con risoluzione, spaziale e temporale, molto accurati ed algoritmi di ricostruzione immagine, softwares e protocolli di elaborazione, tali da ridurre al minimo il vizio degli artefatti (es. movimento) (Glasser et al., 2016).

Con questi presupposti l'encefalo è stato mappato risultandone un modello a connessioni modulari, con specifici centri, "hubs" che si distinguono per densità e connettività neurali e per funzionalità correlata.

La scelta più naturale per definire gli hubs potrebbe sembrare quella di identificare i nodi grazie ai neuroni e alle loro connessioni dendritiche ed assonali, ma ovviamente tale attribuzione è possibile solo nel caso di piccole reti e non al fine di una mappatura di larga scala.

Di conseguenza, la definizione dei nodi si basa sulla partizione in regioni coerenti del volume cerebrale. Per questo si utilizzano le immagini di risonanza magnetica in diffusione, un risultato delle quali è stato descritto sopra. Esse hanno come unità funzionale il voxel tridimensionale e le immagini che si ottengono vengono poi parcellizzate in ROI alle quali corrispondono più voxel, seguendo i tratti di bianca che uniscono le varie regioni di interesse. A questo punto sarebbe sufficiente "contare" il numero di fibre che vanno da un nodo all'altro per determinare l'intensità di quella data connessione.

La densità di fibre che va da una ROI all'altra, in termini di grafi, descriverebbe il peso della connessione tra i nodi (Xia & He, 2011).

Un problema precedentemente accennato, è però che la risoluzione delle fibre diminuisce nel caso in cui ci sia un'intersezione, fatto molto rilevante soprattutto quando si tenta di tracciare grossi fasci interemisferici.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Per superare questo bias si misura l'attivazione simultanea di specifiche regioni in correlazione temporale, utilizzando il segnale Bold che rende possibile correlare temporalmente eventi neurofisiologici distanti a livello spaziale.

In sintesi, considerando gli studi fMRI e rsMRI, la connettività funzionale viene descritta come funzione temporale del segnale Bold, in regioni sì differenti, ma attivate sincronicamente (Biswall et al., 2010), mentre la connettività strutturale è definita come pathways di tratti di bianca tra regioni di interesse, posti i limiti sopra detti, o come covarianza di misure morfologiche interindividuali (Filippi et al., 2013).

Le variabili che definiscono la localizzazione/specializzazione di network neurali sono: il coefficiente di clustering, cioè il numero di connessioni esistenti tra neuroni contigui di un nodo diviso per tutte le loro possibili connessioni, e la modularità, che è un valore matematico, una "quantità", che acquista valori positivi solo quando il numero di connessioni interne al network, è maggiore di quello atteso, quando cioè ci troviamo di fronte ad elementi fortemente interconnessi e che condividono caratteristiche, proprietà e funzioni.

Il parametro di "integrazione" misura invece l'efficienza del trasferimento in parallelo delle informazioni e si calcola come lunghezza media del percorso più breve tra nodi; la lunghezza del percorso è inversamente proporzionale alla potenza di flusso informativo.

È questo il modo in cui l'analisi dei vari parametri permette di esaminare se diverse regioni variano simultaneamente il loro stato di attivazione e come avvenga il coinvolgimento delle aree cerebrali nello svolgere una certa funzione. Solitamente, i valori della correlazione si trovano all'interno dell'intervallo -1 +1, dove il segno positivo è indice di una attivazione simultanea delle aree interessate, mentre quello negativo indica l'attivazione inversa delle regioni; eventuali correlazioni nulle, invece, identificano aree che sono funzionalmente indipendenti nel tempo le une dalle altre (Rubinov & Sporns, 2010).

In questo modo sono state evidenziate regioni topografiche caratterizzate da elevata connettività funzionale, tra cui, particolare interesse riveste ai nostri scopi il cosiddetto default mode network, o DMN.

Si tratta di una rete neurale distribuita in diverse aree corticali e sottocorticali che sono attivate quando il soggetto, vigile, non presta attenzione ad un compito specifico, potendo corrispondere ad attività introspettive, al pensiero autoreferenziale o al mind wondering. Tali regioni definite da precipui "hubs", possono variare da individuo ad individuo, ma sono generalmente riconducibili a localizzazioni principali che comprendono: il precuneo, la corteccia posteriore ed anteriore del cingolo, la corteccia parietale

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

mediale, laterale ed inferiore, la corteccia prefrontale mediale, i lobi temporali mediali (Supekar 2010 - Raichle, 2015).

Una ancor più precisa identificazione degli assets neurali intrinseci al Default Mode Network vede la distinzione, al suo interno, di tre sottosistemi (Andrews 2010 – Doucet 2011 – Yeo 2011): un nucleo mediano (corteccia prefrontale mediale anteriore, corteccia posteriore del cingolo e una porzione del lobo parietale inferiore) che entrerebbe in gioco nelle scelte coerenti al proprio vissuto emozionale; un sottosistema comprendente, oltre alla corteccia prefrontale dorsale mediale, il polo temporale nella sua componente corticale laterale e la giunzione temporo parietale, che si attiva quando i probandi riflettono sul proprio ed altrui state of mind; un sottosistema ippocampo e paraippocampale, corticale prefrontale ventromediale, corticale dello splenio posteriore e lobare inferoposteriore parietale, che è coinvolto nelle abilità mnestiche.

Nei primi studi PET ed fMRI a riguardo, il DMN è stato ritenuto di rilievo in quanto la sua attivazione si presentava in correlazione inversa, come descritto sopra, con l'assetto di attività encefalica di risposta a tasks esterni (Mohan et al., 2016). Raichle ipotizzò inoltre che esso fosse attivo tonicamente e costituisse uno stato di baseline, appunto di "default", della funzione cerebrale; l'attività e la connettività di questo network fonderebbero le basi dell'attività encefalica spontanea a riposo, condizionando l'integrazione dei processi emozionali, cognitivi e di monitoraggio delle attività e dell'ambiente. Si sottolinea che il DMN sarebbe inibito da compiti con rilevanti richieste cognitive, mentre non lo sarebbe per semplici stimolazioni passive (es. apertura chiusura occhi o semplici movimenti della mano) ovvero nei più frequenti paradigmi "molecolari" di imaging-tasks funzionali.

Nel 2017 Bos dimostra, nei soggetti adhd, una generalizzata ed aumentata FC (connettività funzionale) sia interna ai nodi del DMN, sia tra DMN e i Sistemi Attenzionali Ventrali e Dorsali. La questione viene interpretata come ritardo maturativo specifico di interrelazione tra networks di default e networks di tasks (cosi come definiti da Buckner nel 2008) e spiegherebbe gran parte delle manifestazioni cliniche della sindrome nei suoi aspetti specificamente inattentivi. Lo stesso Bos rilevava un ritardo maturativo di segregazione modulare a carico delle regioni prefrontali nei soggetti ADHD rispetto ai controlli, confermandone il ruolo di suggestivo fattore eziologico nella manifestazione sindromica.

Con l'impiego della rs/fMRI si caratterizzano anche altri networks oltre a quello precedentemente descritto e cioè quello di controllo esecutivo, altrimenti nominato come "cognitive control network" (CCN), un cluster affettivo/motivazionale (AMN o AN) ed il "salience network". Quest'ultimo traspone ad un livello dimensionale di rete, le precedenti localizzazioni dei circuiti dorso-fronto parietali

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

(altrimenti detti Sistema di Attenzione Dorsale o DAN) e ventro-fronto parietali (Sistema di Attenzione Ventrale o VAN) (Xu 2015), coinvolte, la prima, nella selezione delle caratteristiche degli stimoli e cioè nel focus attentivo, la seconda invece, nella cattura automatica dell'attenzione da parte di stimoli esterni, ovvero nella distraibilità. Lavori successivi identificheranno l'hub frontoparietale (FPN) come nucleo chiave di questa e delle altre reti distribuite supposte essere alla base del disturbo. L'unica novità è l'annessione al cluster di "salience" della corteccia insulare che funzionerebbe da trigger, da tasto interruttore, per i passaggi da un sistema ad un altro.

Il CCN "cognitive control network", corrisponderebbe alla corteccia dorsale del cingolo anteriore, linkata con le cortecce parietali e frontali ed il nucleo caudato e sarebbe coinvolta nella regolazione top-down emozionale ed attenzionale (Cole 2007). Si ritiene che una ridotta connettività all'interno di questa rete sia implicata nei deficit esecutivi; tali hubs sono di fatto identici a quelli a livello dei quali, le indagini morfometriche sopra descritte, rilevavano difformità tra i soggetti adhd e i controlli.

La rete AMN (o AN), affettivo/motivazionale, includerebbe, oltre alla corteccia del cingolo anteriore anche lo striato ventrale e l'amigdala deputate a processare l'attribuzione di una valenza positiva o negativa ad eventi ed emozioni (Etkin 2011). Di nuovo si parla di hubs già morfometricamente indagati ed in correlazione positiva con alcuni aspetti tipicamente sindromici.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

2. OBIETTIVO

La scelta di focalizzare inizialmente questo lavoro sulle risultanze delle neuroimmagini, si colloca nell' ambito dell'annoso dibattito, di fatto mai risolto, piuttosto semplicemente spento o meglio "cassato", sulla validità diagnostica dell'ADHD/DDAI. Il dubbio iniziale era se si trattasse di un preciso e precisabile quadro sindromico, oppure se rappresentasse piuttosto un sintomo precoce di rischio evolutivo per la successiva comparsa di disturbi psicopatologici (Romani, Sogos, Levi, 1998). La debolezza implicita nella definizione di ADHD rimane attribuita fondamentalmente agli stessi quattro elementi che, già nel 1995, Bernabei, Levi e Romani avevano delineato:

1) manca una genesi causale del disturbo che ne permetta una chiara discriminazione rispetto ad altri e che si risolve oggi invocando un generico overlap;

2) la natura di tale condizione clinica viene ancora definita con lentezza a dispetto della mole di dati che nel frattempo sono stati prodotti;

3) è presente una scarsa validità discriminativa dei sintomi cardine del disturbo, che facilmente possono prestarsi ad un'identificazione con quelli di altri quadri;

4) al contempo vengono utilizzati criteri aspecifici e scarsamente significativi, che impediscono una vera uniformità diagnostica transculturale (vd. criteri DSM-5). Degno di nota è il fatto che le ultime linee guida per la diagnosi dell'ADHD risalgano al 2002 e non siano state mai modificate. Per quanto esposto, lo scopo è di approfondire la conoscenza dell'ADHD servendoci, in prima battuta, di metodiche di regola considerate "robuste" e cioè dei dati che ci offre il neuroimaging funzionale e strutturale per poi correrarle ai dati genetici e neuropsicologici. Negli ultimi venti anni si è assistito ad una crescita esponenziale del numero delle pubblicazioni scientifiche su questo tema. Questa crescita è accompagnata da un cambiamento nella concettualizzazione neurobiologica dell'ADHD da disturbo principalmente fronto-striatale, a condizione caratterizzata da un'interazione peculiare tra diverse reti cerebrali strutturalmente e funzionalmente definite. Lo scopo di questo lavoro è quindi di approfondire le conoscenze sulla fisiopatologia dell' ADHD, dal punto di vista del neuroimaging funzionale e strutturale, della genetica e delle evidenze neuropsicologiche in correlazione reciproca, per valutare se esse possano o meno configurarsi come endofenotipi nel senso attribuito al termine dall'RdoC ed aggiungere quindi elementi, atti a chiarire la natura di una condizione, il cui processo diagnostico è sia complesso che controverso.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

3. MATERIALI E METODI

3.1 Strategia di ricerca e selezione degli studi

Per la ricerca degli articoli scientifici relativi al focus sugli strumenti diagnostici di neuroimaging, saranno utilizzate le banche dati Medline/Pubmed, Scopus, PsycInfo, Web of Science. Le pubblicazioni e i testi non digitalizzati, verranno reperiti tramite l'OPAC del Sistema Bibliotecario Nazionale.

Verranno utilizzate, in prima battuta, le seguenti parole chiave come medical subject headings [MeSH] e come parole di testo libere, unite dagli operatori booleani "AND", "OR" e "NOT".

- adhd OR attention deficit hyperactivity disorder OR attention deficit-hyperactivity disorder OR attention-deficit/hyperactivity disorder OR attention deficit hyperkinetic disorder OR hyperkinetic disorder OR hyperactive child syndrome OR childhood hyperkinetic syndrome OR addh OR overactive child syndrome.
- neuroimaging OR imaging OR brain diagnostic imaging OR neuroimaging methods OR neuroimaging techniques OR structural imaging OR functional imaging OR fmri OR functional mri OR functional magnetic resonance imaging OR magnetic resonance imaging OR magnetic resonance OR mri OR mrs OR magnetic resonance spectroscopy OR functional Near-Infrared Spectroscopy OR fNIRS OR diffusion tensor imaging OR DTI OR pet OR positron emission tomography OR spect OR Single Photon Emission Computed Tomography.
- NOT comorbidity NOT adult NOT drug therapy NOT pharmacotherapy NOT stimulants NOT methylphenidate NOT atomoxetine NOT autism NOT depression NOT obsessive compulsive disorder NOT doc NOT oppositional defiant disorder NOT disruptive behavior NOT epilepsy NOT learning disabilities NOT borderline NOT drug abuse.

I criteri di inclusione sono: (i) metanalisi; (ii) pubblicazione posteriore al 2007; (iv) riguardanti una popolazione in età prescolare, scolare, e pubere, di genere sia maschile che femminile; (v) riguardanti popolazione sottoposta ad assessment e diagnosticate per ADHD, secondo i criteri DMS 4-5 e ICD10; (vi) con presentazione del disturbo nelle sue varianti a prevalenza puramente disattentiva, a presentazione prevalentemente iperattivo-impulsiva e combinata. Dei lavori che prendono in considerazione anche l'età adulta riporteremo solo i dati relativi alla fascia di età sopra citata. Dei

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

lavori che comparano i dati di imaging di altre patologie a quelli dell'adhd, considereremo solo quelli relativi a quest'ultimo.

I criteri di esclusione sono: (i) articoli che non rispettano i criteri di inclusione; (ii) presenza di comorbidità nella popolazione oggetto di indagine (es. epilessia, depressione, DOC, disturbo oppositivo provocatorio, disturbo di condotta, autismo etc..); (iii) dati riguardanti popolazione in trattamento farmacologico.

I riferimenti bibliografici delle pubblicazioni scientifiche saranno esportati e catalogati in ordine alfabetico utilizzando il software specifico per la gestione delle bibliografie (EndNote™ Web). Attraverso lo stesso programma, saranno eliminati i duplicati. Infine saranno applicati i criteri di inclusione ed esclusione: dapprima verranno esclusi articoli in base al titolo ed infine saranno valutati gli abstracts degli articoli rimasti, per arrivare all'acquisizione delle pubblicazioni scientifiche incluse nella presente revisione.

Per le informazioni genetiche abbiamo utilizzato i databases sopra citati: metanalisi e revisioni sistematiche di studi caso controllo (2015 - 2021) basati sugli studi ENIGMA, sul database GWAS e del Gruppo di lavoro ADHD del Psychiatric Genomics Consortium. Dati specifici ai singoli geni e polimorfismi sono stati tratti dal database Gene Cards, dal GeneRIF Biological Term Annotations e dal set di dati GAD Gene-Disease Associations. La correlazione del linkage deve essere stata indagata grazie a softwares di bioinformatica del tipo SNPTEST e PLINK che forniscono la significatività di linkage (es. test esatto di Fisher, ODD RATIO, test Cochrane-Armitage) o comunque garantiscano un FDR di $P< 5\times10^{-8}$

Il totale del campione indagato dal punto di vista della genetica è pari a 33.332 ADHD 27.888 controlli

3.2 Analisi dati

Sarà condotta una revisione qualitativa di metanalisi, con un tipo di approccio "esplorativo", utilizzando il metodo dell'overview of review, che permette di ottenere un quadro generale di risultati quantitativamente robusti, già sottoposti a validazione statistica, focalizzando l'attenzione sia sugli outcomes che sugli eventuali limiti metodologici. Lo scopo è ottenere una base di dati solida da cui partire per indagare, secondariamente, le evidenze genetiche correlabili sia a quelle neuroanatomico/funzionali che comportamentali/neuropsicologiche.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

4. RISULTATI

4.1 Individuazione degli studi inclusi

Dopo un'iniziale revisione della letteratura, si è ritenuto opportuno modificare la strategia di ricerca, ampliando la data di pubblicazione degli studi a partire dal 2007. La ricerca sistematica ha identificato 1782 articoli. Dopo la rimozione dei duplicati (955) sono rimasti 827 articoli. Tali articoli sono stati sottoposti alla lettura del titolo; di questi 763 sono stati esclusi leggendo il titolo per i seguenti motivi: 65 articoli non erano metanalisi; 59 articoli per presenza di comorbidità nella popolazione oggetto di indagine (es. internet gaming disorders; autism spectrum disorder; obsessive-compulsive disorder; etc); 639 articoli per tematica non pertinente (es. articoli riguardanti altri disturbi; articoli non riguardanti il neuroimaging; etc). Sono quindi rimasti 64 articoli valutati tramite lettura dell'abstract; di questi sono stati esclusi 29 articoli poiché: 14 articoli non erano metanalisi; 1 perché riguardante una popolazione adulta; 3 articoli perché riguardanti partecipanti con comorbidità; 11 articoli poiché non includevano un gruppo di controllo. Sono quindi rimasti 35 articoli sottoposti alla lettura del testo completo; di questi, sono stati esclusi 21 articoli poiché non soddisfacevano i criteri di inclusione/esclusione (il gruppo di controllo era rappresentato da popolazione con disturbo psichiatrico; l'obiettivo dello studio era valutare l'efficacia di un trattamento; non veniva chiarita la strategia di ricerca). Sono quindi rimaste 14 metanalisi incluse nella revisione. Ad evitare la dispersione di dati e informazioni che potrebbero essere significative, difetto tipico dello strumento metanalico, saranno riportati nella discussione anche studi, non inclusi nelle metanalisi, ma utili a prescindere dalla loro potenza statistica, qualora possano suggerire costrutti o percorsi di ricerca implementabili.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

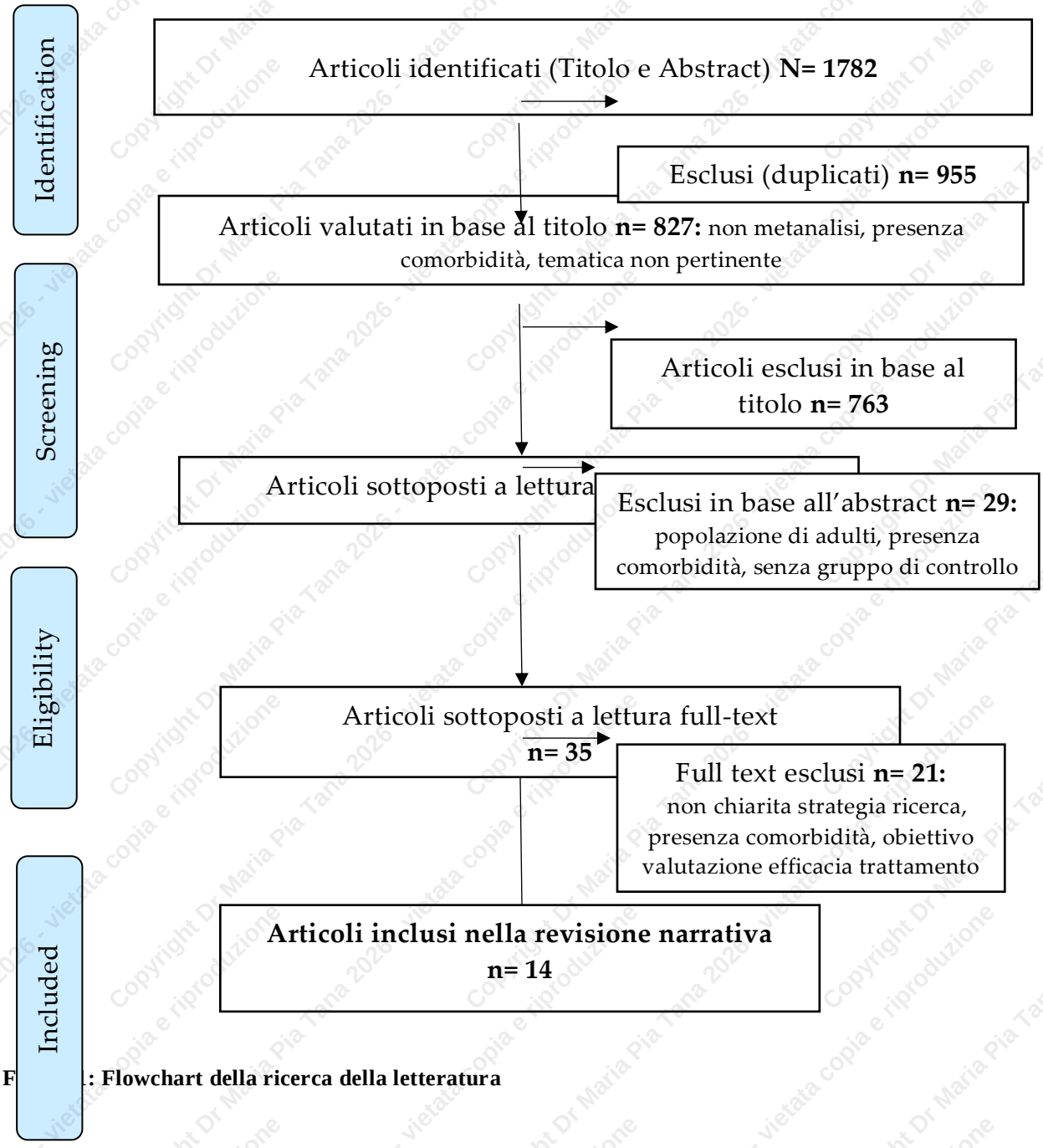


Figure 1: Flowchart della ricerca della letteratura

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

4.2 Caratteristiche degli studi di neuroimaging inclusi

Delle 14 metanalisi considerate, **5** offrono dati morfometrici (sMRI) (Ellison-Wright et al., 2008; Valera et al., 2007; Nakao et al., 2011; Hoogman et al., 2017; Hoogman et al., 2019); **3** funzionali (fMRI) (Cortese et al., 2012; McCarthy et al., 2014; Hart et al., 2012); **3** di risonanza magnetica funzionale a riposo (Resting-State fMRI) (Cortese et al., 2020; Gao et al., 2019; Sutcubasi et al., 2020); **2** di imaging in tensore di diffusione (DTI) (Chen et al., 2016; Aoky et al., 2018) ed **1** prende in esame entrambe le metodiche morfometriche e funzionali (task-fMRI, rs-fMRI, VBM) (Samea et al., 2019).

Il numero totale di studi inclusi nelle metanalisi considerate, riguardanti la popolazione ADHD in età prescolare, scolare, e pubere, è 288, di cui 62 doppioni (il dettaglio degli studi inclusi nelle metanalisi viene mostrato in Appendice A). La metanalisi che ha considerato il maggior numero di studi (96) è quella di Samea et al. (2019); mentre la metanalisi che ha considerato il minor numero di studi (6) è quella di Ellison-Wright et al. (2008). Il numero totale dei partecipanti ADHD, considerati in tutte le metanalisi incluse nella revisione, è 10643. Si precisa che il numero risulta approssimativo considerata la sovrapposizione parziale dei partecipanti in due studi (Appendice A). Le due metanalisi che hanno considerato studi MRI-VBM dell'intero encefalo, sono giunte al medesimo risultato, ovvero i soggetti con ADHD presentano una significativa riduzione del volume di grigia dei gangli della base prevalenti a destra (putamen, globo pallido e caudato) (Ellison-Wright et al., 2008; Nakao et al., 2011). La metanalisi di Valera et al. (2007) di studi morfometrici basati su ROI ha evidenziato che nell'ADHD le aree cerebrali con riduzioni statisticamente significative di area o volume rispetto al controllo sono, oltre al volume encefalico totale e destro, il cervelletto, in particolare il vermis inferiore, lo splenio del corpo calloso, e il nucleo caudato destro. Inoltre, due studi considerati in questa metanalisi mostrano differenze significative tra ADHD e gruppi di controllo anche nelle regioni prefrontali, frontali, e nella sostanza bianca frontale con forte evidenza statistica. Gli studi MRI estratti dal database ENIGMA, mirati alla rilevazione dello spessore e dell'estensione complessiva (Hoogman et al., 2019) corticali, rilevano, per quanto riguarda la superficie, alterazioni sia totali che segmentarie (regioni di interesse definite dall'atlante Desikan-Killiany) specifiche della circonvoluzione frontale superiore, della corteccia orbitofrontale mediale e laterale, della circonvoluzione temporale superiore e della corteccia del cingolo, mentre le aree che differiscono per spessore dal gruppo di controllo, sono identificate nel polo temporale e nelle

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

circonvoluzioni fusiforme (occipitotemporale) e paraippocampale oltre che nella corteccia motoria primaria.

La metanalisi della stessa Hoogmann (2017 database ENIGMA) mirata alla valutazione volumetrica delle strutture sottocorticali implicate, secondo i modelli neuropsicologici già citati, nella genesi della sindrome, acclara significative riduzioni di volume a carico di: nuclei accumbens, caudato e putamen, amigdala ed ippocampo confermando i risultati degli studi precedenti ed aggiungendo elementi specifici ai circuiti di reward, di autoregolazione emozionale e di working memory (amigdala ed ippocampo).

Oltre a deficit strutturali della materia grigia, l'ADHD si caratterizzerebbe anche per lesione di tratti di bianca (WM). A riguardo, la metanalisi di Chen et al. (2016) di studi DTI, suggerisce una significativa alterazione della microstruttura della WM del corpo calloso, in pazienti con ADHD rispetto ai controlli, con il coinvolgimento di tratti del cingolo destro, del fascicolo longitudinale inferiore destro e del fascicolo fronto-occipitale inferiore. Anche nella metanalisi di Aoki et al. (2018), sono confermate alterazioni di anisotropia frazionaria (FA), nello specifico a carico: del fascicolo fronto-occipitale destro, del fascicolo inferiore longitudinale sinistro, del fascicolo longitudinale superiore destro e, più in generale, del corpo calloso.

Queste strutture sono note per essere coinvolte nei meccanismi di attenzione visuo-spaziale di pertinenza del sistema di attenzione ventrale ed in correlazione forte con le abilità di controllo esecutivo. Le alterazioni rilevate a carico del corpo calloso, e cioè della connessione interemisferica, sono coerenti con l'ipotesi che l'alterazione della dominanza emisferica contribuisca alla genesi del disturbo in particolare nei suoi aspetti di disregolazione motoria.

La metanalisi di Cortese et al., 2012 su studi fMRI affronta l'ipotesi che alcuni dei sintomi manifestati da individui con ADHD possano essere ascritti alla regolazione anormale di reti cerebrali su larga scala. Il lavoro mostra un'ipoattivazione dei circuiti coinvolti nelle funzioni esecutive (frontoparietal network) e di attenzione (ventral attention network), coerentemente con il modello classico di ADHD come disturbo caratterizzato da scarsa attivazione fronto-striatale. Tuttavia, è stata rilevata anche una significativa iperattivazione nel default mode network (DMN) (corteccia prefrontale mediale, precuneo, corteccia posteriore del cingolo) e nei circuiti visivi, supportando il modello di ADHD basato sulle interrelazioni tra reti neurali e sull'intrusività del DMN durante l'esecuzione di tasks cognitivi.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

La metanalisi di Hart et al. (2012) di studi fMRI sulle funzioni legate alla percezione del tempo nell'ADHD, mostra deficit di attivazione in aree chiave note per mediare le funzioni di temporizzazione, in particolare il cervelletto, la corteccia prefrontale inferiore sinistra e il lobo parietale inferiore di sinistra. Pazienti con ADHD mostrano anche un aumento dell'attivazione nel precuneo e cingolato posteriore, presumibilmente, anche qui, in relazione a problemi di interfaccia con il default mode network.

La metanalisi di McCarthy et al., (2014) su studi fMRI su Stop task, Go/no-go task e N-back_task nell'ADHD conferma una significativa riduzione dell'attività del lobo frontale rispetto ai controlli.

Delle tre metanalisi riguardanti la Resting-State fMRI, quella di Cortese et al. (2020), utilizzando il metodo statistico ALE, rileva scarsa convergenza spaziale tra studi singoli. Tale risultato viene descritto come compatibile con due modelli: 1) adhd come disturbo di interfaccia tra diversi network neurali specifico del singolo paziente 2) coinvolgimento dei medesimi network, ma con alterazioni variabili in funzione del singolo assetto neurale. Si conferma solo la presenza di un cluster disfunzionale significativo a livello della circonvoluzione temporale superiore sinistra. Questa struttura si pone come elemento di snodo della via che collega la corteccia prefrontale all'amigdala ed è coinvolta nel processamento del linguaggio e degli stimoli uditivi che tipicamente, nei tasks di riconoscimento, sono più frequentemente omessi o comunque elaborati con maggiore lentezza dai soggetti ADHD rispetto ai controlli. Ad un livello dimensionale superiore il tratto è coinvolto nei processi di cognizione sociale.

Il lavoro di Gao et al. (2019) segnala alterazioni della connettività funzionale, in assenza di specifici compiti cognitivi o motori, in diversi circuiti neurali, che comprendono il default mode network, il circuito fronto/parietale, il circuito affettivo/motivazionale, la rete somatosensoriale ed il circuito attentivo ventrale.

Anche la metanalisi di Samea (2019), non individua convergenza spaziale tra studi che si focalizzano su ROI ritenute aprioristicamente di interesse e supporta l'ipotesi che l'adhd sia un disordine da disconnessione di network neurali piuttosto che il risultato di singole anomalie a carico di specifiche regioni cerebrali. Si conferma solo la convergenza tra studi che rilevano ipoattività pallido/putaminale in task-fMRI e della circonvoluzione frontale inferiore sinistra, in accordo, peraltro, con le evidenze puramente strutturali inizialmente citate.

La metanalisi più recente (Sutcubasi 2020) di studi seed based in resting state si focalizza sui quattro networks neurali supposti in relazione causale con la sindrome e cioè il default mode network, il

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

salience network, la rete affettivo/motivazionale ed il sistema di controllo cognitivo: sia all'interno del DMN che tra di esso e gli altri networks la connettività risulta alterata.

La seguente tabella riassume le metanalisi selezionate, indicando per ciascuna: autore, titolo, anno di pubblicazione, tecnica di neuroimaging considerata, numero degli studi inclusi, numerosità campionaria ADHD/controlli, età media, p value max accettato per l'inclusione dei diversi lavori nelle singole metanalisi ad α=0,05

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Autore e anno	Titolo	Metodica	Numerosità campionaria ADHD/controlli	Età media	N. studi inclusi	P mean value per α=< 0,05
Valera et al., 2007	Metanalysis of structural imaging findings in ADHD	sMRI	565/583	11/11,3	21	0.001
Ellison-Wright et al.,2008	Structural brain change in adhd identified by metanalysis	sMRI	114/143	12,5/(/)	6	0.05
Nakao et al., 2011	Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel based metanalysis exploring the effects of age and stimulant medication	sMRI	202/198	11,1/(/)	9	0.01
Hoogman et al., 2017	Subcortical brain volume differences in participants with ADHD in children and adults: a cross sectional mega analysis	sMRI	1713/1529	14/14	Database Enigma	0.0156
Hoogman et al., 2019	Brain imaging of the cortex in ADHD: a coordinated analysis of large scale clinical and population based samples	sMRI	1081/1048	9/9	Database Enigma	0.001
Cortese et al., 2012	Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies.	fMRI	552/614	12,9/(/)	39	0.05
Hart et al., 2012	Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD).	fMRI	108/107	13,5/13,8	9	0,005
McCarthy et al., 2014	Identifying a consistent pattern of neural function in attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis.	fMRI	334/374	(/)/(/)	20	0,005
Chen et al., 2016	A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial	DTI	293/246	12.07/12.4	7	0.005

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

	statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder.					
Aoky et al., 2018	Diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analyses and reflections on head motion.	DTI	648/606	10,9/11,2	23	0.005
		VBM	864/678	11,9/12.3	22	0,452
Samea et al., 2019	Brain alterations in children/adolescents with ADHD revisited: A neuroimaging meta-analysis of 96 structural and functional studies.	fMRI	1871/1654	12.87/13,09	68	0,212
		rsMRI	141/147	12,05/12,09	6	**(/)**
Gao et al., 2019	Impairments of large-scale functional networks in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity.	rsMRI	497/464	11,15/11,4	16	0,005
Cortese et al., 2020	Systematic review and meta-analysis: resting state functional magnetic resonance imaging studies of Attention-Deficit/Hyperactiviy Disorder.	rsMRI	889/668	10,7/(/)	24	0,001 voxel-level 0,05 cluster-level
Sutcubasi et al., 2020	Resting-state network dysconnectivity in ADHD: A system-neuroscience-based meta-analysis.	rsMRI	855/1030	11/11,2	16	0,05

Metanalisi incluse	**Studi inclusi nelle metanalisi considerate**	**Totale gruppo ADHD**	**Totale gruppo di controllo**
14	**288**	**10.643**	**10.089**

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

5. DISCUSSIONE

La prima metanalisi di neuroimaging considerata, e cioè il lavoro condotto da Valera ha un valore prevalentemente storico, pur presentando il pregio di indirizzare le metanalisi successive a riguardo i possibili biases e le aree di ricerca deficitarie. É inoltre il primo lavoro metanalitico vero e proprio che tenta di sistematizzare ed estrarre dati attendibili da una pletora di studi singoli morfometrici. Viene condotto considerando i risultati di quella che, negli anni 90 fino all'inizio del 2000, era la tecnica di neuroimaging prevalentemente utilizzata e cioè quella basata su ROI (regions of interest). In sintesi, al fine di evidenziare configurazioni anatomiche, eventualmente caratterizzanti una determinata patologia, si disegnavano manualmente sulle immagini derivate da scansioni encefaliche le regioni di interesse di cui sopra e su queste si effettuavano le misurazioni. Il fatto che questa tecnica richiedesse un gran dispendio di tempo, implica che gli studi inclusi nel lavoro di Valera comprendano strutture facilmente definibili e numericamente ristrette, considerino cioè poche "fette" di cervello e possano fornire solo misure di larga scala.

Per questo motivo le conclusioni riguardo le riduzioni volumetriche del cervelletto e dei volumi cerebrale totale ed emisferico destri peccano di validità, stante la scelta obbligata di una metodica di scarsa potenza discriminativa. Ci si chiede quali siano in realtà le strutture che nello specifico, e davvero, contribuiscano a questa riduzione di volume/area totali. Diversa e più robusta, la significatività delle evidenze relative ai volumi/area di caudato, pre- e frontale. Tuttavia anche qui si rilevano criticità fondate prevalentemente, sia su quanto sopra indicato, e cioè relative alla tecnica di estrazione delle misurazioni, sia sulla scelta aprioristica di ROI che non fanno altro che riproporre, per confermarla, una delle teorie eziologiche più diffuse e peraltro ancora attuale, che pone la disfunzione fronto-parieto-striato-talamo-cerebellare alla base della genesi del disturbo. Trasversale alla maggior parte dei lavori selezionati, ma qui particolarmente chiaro ed evidenziato dall'autore stesso, è l'elemento di eterogeneità statistica tra regioni che convergono nel mostrare, singolarmente, una qualche anomalia. Quest'evidente eterogeneità è lampante al livello della segmentazione predefinita cerebellare come di quella frontale. Altro elemento da sottolineare è la mancanza di informazioni, relativa a molti degli studi indagati da Valera, sullo stato di medicazione dei soggetti campionati, nonché la prevalenza netta di soggetti maschi, che potrebbe mascherare il potenziale effetto di genere sulle anomalie riscontrate.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Tuttavia la riduzione di volume cerebellare, in particolare del vermis, attraverso le sue strette connessioni con la corteccia frontale, è in relazione coerente con i deficit di temporizzazione, di rallentamento ideativo e di disesecutività dei pazienti ADHD.

La rete circuitale che collega il cervelletto con le aree della corteccia associativa sensitivo-motoria e le aree limbiche, spiega il suo ruolo nel controllo di molteplici domini cognitivo comportamentali. Nello specifico, l'attivazione del vermis elicita risposte di facilitazione o inibizione di amigdala ed ippocampo. Già nel 1998 Schmahmann e Sherman, studiando pazienti pediatrici con lesioni cerebellari acquisite, avevano identificato uno specifico cluster di sintomi tra cui proprio la disesecutività, i deficit di programmazione e memoria a breve termine, l'impulsività, i comportamenti disinibiti o comunque inappropriati, i disturbi dell'organizzazione come della memoria visuospaziale. La stessa specifica alterazione del vermis e cioè l'ipoplasia del vermis posteriore, ma anche un ridotto volume corticale cerebellare, sono state inoltre le prime documentate anomalie encefaliche dei disturbi dello spettro autistico (Becker 2013 – Verly 2014 - D'Mello 2015), ma del resto i due quadri spesso si sovrappongono ed infatti il DSM-5 non considera più la comorbidità con Disturbi dello Spettro Autistico come criterio di esclusione per la diagnosi della sindrome ADHD. La correlazione tra gravità sintomatologica ADHD e il grado di riduzione dei due volumi corticale cerebellare e del vermis, come la mancanza di questa anomalia nei pazienti trattati farmacologicamente e la sua permanenza invece in soggetti non trattati, rende significativa l'ipotesi di una disfunzionalità a questo livello nella determinazione del quadro sindromico.

L'evidenza di una riduzione di area/volume a carico dello splenio del corpo calloso e cioè delle fibre intercommissurali che connettono, tra l'altro, i lobi occipitali e temporali destro e sinistro, introduce l'elemento di "asimmetria interemisferica" sia strutturale che di flusso informativo, la cui fondatezza, stante le metodiche utilizzate per rilevarla, verrà discussa in seguito.

I problemi di misurazione impliciti nella lavorazione manuale delle ROI hanno condotto allo sviluppo di tecniche automatizzate di analisi strutturale "whole brain", chiamate "morfometria basata sui voxel" (VBM), in quanto le variazioni sono studiate al livello appunto di questi "microelementi" tridimensionali.

I softwares di tracciamento automatico, in cui si forniscono direttamente le coordinate dell'area da indagare, hanno permesso di velocizzare le indagini aumentando la rapidità d'esecuzione dei calcoli ed inoltre, di ridurre gli sforzi osservativi e computazionali, offrendo sia la possibilità di restringere il campo sia quella di ampliarlo.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Ellison-Wright et al., selezionano sette studi che si fondano su questa metodica. I risultati complessivi sono viziati dall'assunzione di farmaci in quattro di questi studi, elemento questo che non emergeva, anzi escludevamo, dalle nostre stringhe di ricerca. Sono stati considerati comunque solo quelli che valutano pazienti "medication-naive", in quanto, come precedentemente dichiarato sul valore teorico ed esemplificativo anche di piccoli campioni, si ritiene che i risultati siano suggestivi e funzionali al nostro scopo. Il termine "suggestivo" non significa ovviamente "generalizzabile".

Il pregio di questa metanalisi sta nell'aver evitato i biases di selezione impliciti nella scelta di ROI predefinite; il presupposto teorico è il medesimo e cioè quello della disfunzione fronto striatale, che qui viene esplicitamente linkato alla cosiddetta "ipotesi dopaminergica/noradrenergica".

Il percorso logico, le assunzioni fondanti l'endofenotipo, sono che:

- i circuiti disfunzionali sono tali in quanto implicano un alterato balance di dopamina e noradrenalina;
- bassi livelli di questi neurotrasmettitori sono presupposti essere implicati nei deficit di processi di controllo cognitivo, di apprendimento e di efficienza della memoria di lavoro, in sintesi, delle funzioni esecutive;
- i geni che controllano il pathway dopamino-noradrenergico (DRD4, DAT1) sono associati a modificazioni di volume regionali frontali e del nucleo caudato (Durston 2005 – Prince 2008);
- i farmaci psicostimolanti che aumentano la concentrazione di noradrenalina e la dopamina intersinaptiche funzionano.

Anche nel lavoro di Ellison-Wright, come nel precedente, il potere di risoluzione spaziale non permette di quantificare con precisione alterazioni che coinvolgano putamen e globo pallido all'interno della regione striatale, il cui segnale a livello di grigia si conferma esssere diminuito, a destra, ma con un False Discovery Rate molto vicino al cut off del P value di 0.05. La riconsiderazione del risultato da parte degli Autori con un approccio più globale, non conferma infatti questo dato e comunque l'esiguità campionaria, pur mantenendo il valore di suggerimento, sicuramente offre potere statistico insufficiente. Inoltre i risultati

sono viziati, oltre che dal piccolo numero di studi incusi, anche dall'investigazione di un campione non clinico cioè di uno studio specifico sui gemelli.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Anche la metanalisi di Nakao (2011) rileva, estendendola, una più robusta, significativa e replicabile riduzione volumetrica a carico dei gangli basali, in particolare di putamen e globo pallido, compresa la sua continuità con il nucleo caudato; la riduzione è prevalente a destra.

Pur essendo le fibre centrifughe dai nuclei basali ampiamente distribuite in entrambi gli emisferi, quest'ultimo dato può essere riferito alla prevalenza di lateralizzazione dominante sinistra, che coinvolge il nucleo lenticolare oltre che la corteccia e i fasci motori (Scholz 2000), ma anche ad una più generale asimmetria, che era già stata valutata in alcuni vecchi studi funzionali attribuenti la caduta delle performances di attenzione visuospaziale ad un deficit di attività catecolaminergica intraemisferica destra (Carter 1995). L'asimmetria funzionale della processazione degli stimoli coinvolgenti il network visivo e il DMN prevalentemente a destra sembrava essere confermata come una delle caratteristiche del disturbo (Anderson 2014).

In sintesi, i limiti delle metanalisi finora considerate possono esssere ricondotti a quattro elementi:

- la bassa potenza statistica, se comparata ai risultati forniti e ritenuti sufficienti per altre patologie "psichiatriche", che si manifesta come possibilità di determinare effect sizes solo se superiori a una d di cohen 0.15 o maggiore;
- l'utilizzo di differenti tecniche/softwares di segmentazione;
- la limitazione delle fonti ai soli dati pubblicati che non permettono spesso di stabilire misure di covarianza relative ad es. all'assunzione di una terapia farmacologica, alla presenza di comorbidità, al QI;
- la scarsa specificazione delle metodiche, cliniche o meno, che hanno permesso di diagnosticare la popolazione adhd come tale e le differenze protocollari di assesment della gravità dei sintomi.

Queste criticità sono superate nei due lavori di Hoogmann che si pongono ad un livello di generalizzazione molto più elevato dei precedenti e mettono il punto definitivamente alla ricerca morfologica, servendosi del database ENIGMA sopra descritto e coinvolgendo l'attività sinergica di numerosi ricercatori in tutto il mondo. Qui i protocolli di segmentazione e di controllo della qualità delle immagini T1 pesate sono armonizzati. Anche le possibili variabili indipendenti sono pesate, l'eterogeneità è discriminata (test di Pearson χ^2, *t* di Student, metaregressione) ed inoltre, ad un'analisi post hoc, i volumi encefalici destro e sinistro sono studiati separatamente. Fondamentale è poi la considerazione e la taratura dei possibili effetti di movimento, di grosso rilievo soprattutto considerate le caratteristiche di ipercinesia tipiche della popolazione oggetto di studio. Per inciso, l'ipermotricità dei bambini con ADHD è confermata dagli studi di Rosemary Tannock (in Marzocchi,

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

2009), la quale ha dimostrato, grazie all'utilizzo di specifici sensori, che il movimento degli arti superiori dei bambini iperattivi è doppio rispetto alla popolazione di controllo, mentre quello degli arti inferiori è addirittura quadruplo. La ricercatrice ha dimostrato che nell'arco della giornata il livello di attività dei bambini con ADHD è sempre superiore rispetto ai coetanei, implementandosi nella tarda mattinata o nel pomeriggio scolastico. Ciò è stato letto come una strategia messa in atto dal bambino iperattivo per contrastare il decadimento dell'attenzione.

Il valore aggiunto della ricerca di Hoogmann, rispetto alle precedenti, risiede nella possibilità, offerta da ENIGMA, di considerare, in modo attendibile, anche l'evoluzione delle diverse variazioni encefaliche nel corso dell'età: i volumi delle strutture sottocorticali già indagate, caudato e putamen, si normalizzano in età adulta e con la remissione dei sintomi, coerentemente con i risultati dei lavori precedenti (Shaw 2007 – Nakao 2011), mentre la lateralizzazione destra delle anomalie nucleari non si conferma, cioè la riduzione volumetrica a carico delle struttura sopra citate è bilaterale *(d=0.10 a d=0.19*).

Hoogmann e i suoi collaboratori indagano nello specifico anche variazioni volumetriche di amigdala, ippocampo ed accumbens; le caratteristiche dell'accumbens, pur implicato nella modellizzazione teorica dell'ADHD, non erano ancora state rilevate, stante l'esigua dimensione di questo nucleo e la conseguente difficoltà discriminativa delle tecniche di segmentazione automatica precedentemente utilizzate. In tutte le strutture nominate, tranne che accumbens e caudato, ci sono differenze potenzialmente imputabili al sesso, come ci si sarebbe aspettati, ma che non erano state ancora discriminate. Non risultano correlazioni tra l'entità delle differenze morfologiche acclarate con la severità dei sintomi, che si ipotizza essere correlata alle strutture corticali piuttosto che a quelle sottocorticali, ma soprattutto correla con il dato che l'attività encefalica si basa su networks distribuiti piuttosto che su singole regioni.

Le conclusioni di Hoogmann sono decisamente impattanti: l'ADHD sarebbe "un disordine dell'encefalo" nella sua accezione architetturale e riferibile ad una ritardata maturazione.

Riguardo le strutture coinvolte e non ancora precedentemente analizzate, i loro ruoli nell'economia delle attività mentali spiegherebbero molti degli aspetti sindromici: l'amigdala la disregolazione emozionale; l'accumbens, quella motivazionale e cioè la disregolazione dei processi di reward; l'ippocampo, gli aspetti mnestici deficitari.

L'area corticale risulta ridotta al livello dei giri frontale e temporale mediali e del giro del cingolo, mentre la riduzione di spessore è a carico del giro precentrale, del giro paraippocampale e del giro

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

fusiforme (parte mesiale del lobo temporale). Dal punto di vista funzionale queste localizzazioni si riferiscono alle abilità di discriminazione all'interno di categorie generiche, alla memoria semantica e numerica ed al recupero di informazioni, all'integrazione di udito e linguaggio e, ad un livello dimensionale, all'identificazione del contesto sociale compresi gli aspetti paralinguistici della comunicazione verbale. Del solco precentrale o prerolandico si sottolinea che contiene il campo oculare frontale (FEF - frontal eye field) rimandando al livello del SAS (Sistema Attenzionale Anteriore o DAN cioè rete di attenzione dorsale) precedentemente descritto. A riguardo la corteccia del cingolo, si sottolinea la sua identificazione come parte del DMN.

Integrando questi dati con quelli relativi alle strutture sottocorticali è evidente la molteplicità delle regioni coinvolte, in particolare nelle funzioni di autoregolazione emotiva e congruenza al contesto, cioè alla produzione di comportamenti appropriati.

Dal momento che: 1) i rilievi sopra descritti sono presenti nei famigliari non affetti 2) l'ENIGMA genetics Working Group (Grasby, 2019) ha identificato fattori genetici che determinano area e spessore corticali 3) i rilievi sono presenti, come tratti, anche nella popolazione di controllo che manifesta sintomi di inattenzione ed iperattività pur non rientrando nella diagnosi, Hoogmann conclude che questi rilievi possono porsi come endofenotipo del disturbo. La prima metanalisi di studi funzionali considerata (Cortese, 2012), sposta il focus dallo studio di strutture discrete a quello di networks più ampi, basando l'identificazione di tali reti sulla review di Castellanos del 2012 e su un ampio dataset di studi in rsMRI (Yeo 2011). Si prova qui a superare il modello fronto-striatale, che non spiega da solo la muldimensionalità della sintomatologia sindromica. Valutati quindi come euristicamente utili, i networks neurali, identificati per l'indagine, comprendono: i sistemi di attenzione frontoparietale, dorsale e ventrale, sensomotorio, visivo, limbico e il default mode.

Il lavoro conferma l'iperattivazione del DMN, alternativamente descritta anche come ridotta deattivazione durante tasks, ed un'iperattivazione delle regioni cerebrali associate con il processamento visuo spaziale e motorio. L'Autore ipotizza che tale iperattivazione sia compensativa delle disfunzioni prefrontale e corticale anteriore del cingolo. Questo risultato non potrebbe essere ottenuto in modo diverso dal rilievo di imaging, essendo difficilmente osservabile basandosi unicamente sugli assestment clinici.

Per quanto riguarda il sistema di attenzione ventrale, sono riportati sia la sua deattivazione sia la sua iperattivazione. Dato che esso interviene nei processi di riorientamento a fronte di uno stimolo saliente, permettendo lo switch attentivo, e quindi la flessibilità di risposta agli eventi ambientali,

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

una sua ipoattivazione potrebbe implicare l'incapacità di adattamento congruo, mentre una sua iperattivazione si potrebbe manifestare come "ingorgo" di stimolazioni irrilevanti, ponendosi come substrato neurale della facile distraibilità che si riconosce essere uno dei sintomi cardine della sindrome. L'inconsistenza dei dati relativi al sistema dorsale, che è sotteso alla selezione sensoriale di stimoli basati su goals endogeni e alle aspettative personali, è dovuta alla paucità dei lavori che indagano tasks relativi a questo campo, per lo meno in questa metanalisi.

Il risultato più robusto consiste nell'ipoattivazione frontoparietale e del network di attenzione ventrale, mentre gli studi implicanti tasks di coinvolgimento del sistema motivazionale ed emozionale non potevano essere inclusi nella metanalisi in quanto non raggiungevano la soglia di significatività indicata dagli autori per l'accettazione. La mancanza di evidenze a carico della funzione cerebellare, coinvolta nel deficit di timing e nel suo monitoraggio e che è parte rilevante del modello teorico dell'adhd, viene interpretata alla luce di una variabilità sterica inter-individuale a carico di questa struttura che condizionerebbe la possibilità di rilevarne l'ipoattivazione.

Nella metanalisi di Hart (2012) i processi di temporizzazione, la valutazione del tempo necessario allo svolgimento di un compito, la discriminazione della durata di differenti intervalli temporali, correlavano invece con un deficit di attivazione cerebellare, nelle sue proiezioni alle cortecce prefrontale, parietale inferiore, temporale ed insulari, e con un'iperattivazione bilaterale del precuneo e della corteccia del cingolo posteriore e cioè di parte del DMN.

L'analisi di metaregressione statistica delle comorbidità mostra che i risultati sono specifici alla presenza della sindrome e non vengono da altro condizionati.

Il fatto che non si osservino deficit a carico dei gangli della base, viene spiegato dalla natura dei tasks proposti (il finger tapping, singolo e sequenziale, la sua sincronizzazione con un ritmo temporale predefinito, la discriminazione di intervalli temporali, la risposta motoria a stimoli visivi), in cui la valutazione della cinetica delle risposte ai tasks, considera tempi superiori al secondo, mentre tali strutture sono coinvolte nelle sincronizzazioni al livello di frazioni di essi. Di nuovo l'iperattivazione del precuneo e della corteccia del cingolo correlerebbe con problemi di integrazione/deattivazione del circuito di default.

L'ipoattività frontale si conferma nei paradigmi classici di Stop task, Go/no-go ed N-back (Mc Carthy 2014). Anche se riferita al livello di subsistemi circuitali, essa non aggiunge nulla di nuovo ai modelli eziopatogenici già consolidati e cioè: il deficit di working memory, correlato all'ipoattivazione fronto-parietale (N-back Task); di timing ed inibizione della risposta allo stimolo,

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

correlate all'ipoattivazione prefronto-striato-cerebellare (Stop Task); di inibizione e shifting selettivo motori, correlati ai circuiti temporo parietali e fronto-parieto- gangliari. Il bias di questo lavoro consiste nella mancata specificazione delle fasce di età pediatrica cui vengono somministrati i tasks. La metodica della DTI, grazie ai parametri di FA e di IC (coerenza direzionale inter voxel), utilizzati per studiare le proprietà della sostanza bianca (es. integrità della struttura cellulare) e per indagare la connettività anatomica, (i.e. le connessioni tra regioni cerebrali attraverso le fibre assonali), prometteva, agli inizi del secolo, di fornire misure di correlazione tra l'integrità della bianca e le misure di prestazione a compiti motori e test cognitivi. Uno studio del 2005, di Deutsch, aveva ad esempio mostrato che bassi indici di anisotropia e coerenza erano associati con basse prestazioni a tests di lettura.

Chen si serve così della DTI, con approccio TBSS, per indagare, nei pazienti adhd, l'integrità assonale e mielinica, non solo grazie alle misure di FA e MD, che abbiamo sopra già descritto, ma anche di diffusività assiale (AD) e radiale (RD). La diffusività assiale è indicativa di dismielinizzazione mentre quella radiale di danno assonale; questi due parametri sono correlati specificamente al branching neurale, cioè al grado di connettività/ramificazione dendritico/assonale. Pur presentando criticità che analizzeremo in seguito, i risultati di questo studio sono interessanti. I tratti che risultano alterati coinvolgono: in primis il corpo calloso, le fibre che collegano le regioni occipitali, frontali e temporali (il fascicolo longitudinale inferiore ILF, il fascicolo fronto-occipitale inferiore IFOF) e le fibre di proiezione che attraversano la corona radiata e il cervelletto. Sostanzialmente si tratta, con la maggior evidenza, di fibre di connessione interemisferica e limbico/circuitali posteriori.

L'Autore si spinge a proporre che le alterazioni a carico del corpo calloso (splenio in particolare), dell'ILF e dell'IFOF e del tapetum (branca di WM che proietta dal CC all'interno del lobo temporale), costituiscano biomarkers di adhd.

In effetti l'IFOF, che connette parte (lobi fronto-occipito-parietali) dei Sistemi Attenzionali Anteriore e Posteriore, è funzionalmente attivato nei processi di shifting attentivo e di planning motorio, mentre l'ILF, integrando le componenti specifiche del sistema ventrale e fronto parietale, trasmette il proprio flusso informativo inter ed intra PAS e SAS, i cui hubs sono locati nel solco intraparietale e nel campo visivo centrale (cortex premotoria); esso permette la riduzione delle interferenze visive durante la focalizzazione necessaria ai compiti goals-directed. Il "tapetum" è parte del più grossolano tratto intercommissurale che proietta dallo splenio ai lobi temporali e regola

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

il flusso delle informazioni uditive e linguistiche. Il termine "linguistico" si riferisce alla sua accezione di guida comportamentale e di pensiero logico e cioè al livello dimensionale che permette al bambino di direzionare comportamenti autodiretti e finalizzati congrui all'ambiente (Liverta Sempio, 1998).

In sintesi, la metanalisi di Chen aggiungerebbe alla teoria della disfunzione fronto-striato-cerebellare (qui rilevata come dismielinizzazione nella corona radiata, nel forcipe, nella capsula interna e nel cervelletto), il ruolo delle connessioni interemisferiche e quindi delle potenziali asimmetrie del loro flusso (eg. studi precedenti), con il coinvolgimento specifico dei pathways occipito-temporali.

L' analisi di regressione statistica risolve il confronto delle alterazioni microstrutturali sopra citate nell'età pediatrica, paragonandole alle immagini ottenute in adolescenza; come già notato con altre metodiche, le differenze si riducono in funzione dell'età: lo sviluppo mediano dei tratti coinvolti, all'età di 10,5 anni è, nei soggetti ADHD, paragonabile a quello che i soggetti "a sviluppo tipico" raggiungono all'età di 7,5 anni.

A dispetto della numerosità di studi dedicati nell'ultimo decennio ai rilievi trattografici e dell'ovvietà della considerazione che segue, il primo lavoro che considera e tratta esplicitamente come biases potenziale gli artefatti da movimento in DTI, è del 2018.

Qui Aoki e i suoi collaboratori conducono una metanalisi focalizzata separatamente su studi TBSS e WBVBA. Le anomalie di mielinizzazione si sovrappongono esattamente a quelle della metanalisi appena descritta, ma degli studi WBVBA si riporta la sconcertante sottovalutazione dell'effetto movimento. Considerando questo parametro, la pletora di dati, l'eleganza e gli stretti criteri statistici con cui vengono proposti i risultati, rileva un'inconsistenza sostanziale. Le immagini WBVBA e quelle di TBSS rendono misure di dismielinizzazione addiruttura opposte. Va sottolineato però che mentre i primi focalizzano tratti commissurali periferici, i secondi invece tratti mielinici centrali. Non sembra plausibile tuttavia, che questa possa essere la spiegazione dell'incompatibilità dei risultati: non esiste un valore soglia che definisca l'accettabilità dell'head movement e i parametri che la definiscono differiscono per ogni singolo studio. Non è imputabile alla casualità il dato che i più bassi valori di FA correlino con i più alti di artefatti di movimento. A conferma di ciò, nei pochi studi, compresi nella metanalisi, che sottolineano e descrivono gli artefatti di movimento non si rilevano differenze di FA tra ADHD e soggetti a sviluppo tipico.

Altri studi mirati a ricostruire pathways WM hanno mostrato connettività alterata prefrontale e striatale (Hong 2014) e ridotta connettività frontale/nucleo accumbens (Cha 2015).

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Pur confermando l'ipotesi più robusta finora esposta, e cioè quella della disfunzione fronto-striatale, anche questi studi risentono delle criticità precedentemente elicitate.

Inoltre l'impiego dell'imaging del tensore di diffusione (DTI) è problematico dove sono presenti fibre con diversi orientamenti, perchè il tensore può stimare, per ciascun voxel, una singola direzione principale di diffusione. Situazioni di eterogeneità di orientamento di fibre all'interno di uno stesso voxel, possono derivare ad esempio, dall'intersezione di fasci mielinici in regioni profonde o dalle complesse disposizioni di fibre che si incrociano, si diramano o si avvicinano per poi allontanarsi, fatto che rappresenta la norma dell'andamento nella maggior parte delle fibre encefaliche. Con il modello del tensore, l'informazione sull'incrocio delle fibre risulta infatti come rumore o decremento non spiegato di anisotropia in quel voxel (Johansen-Berg 2009). Verranno discusse nelle conclusioni le possibilità che le tecniche di neuroimmagine ci offrono per superare questo grosso potenziale bias.

Nel 2019 Samea pubblica una revisione sistematica degli studi precedenti integrando sia studi anatomici VBM che funzionali. Questa rivisitazione è condotta seguendo le "Dieci semplici regole per le metanalisi di neuroimaging" che Muller pubblica nel 2018 e che, se utilizzate nei lavori futuri, permetteranno un confronto affidabile dei risultati magmatici che la letteratura di neuroimaging ha finora prodotto. Lo scopo è qui indagare la convergenza spaziale tra loci che mostrano anomalie nei vari lavori e tra gruppi adhd/controlli.

L'approccio metanalitico "basato sulle coordinate" (CBMA) può permettere una visione sinottica del "se" e del "dove" ci sia convergenza spaziale di anomalie maggiore dell'atteso, realmente consistente, assumendo la probabilità della loro esistenza all'interno di un modello 3D di probabilità gaussiana grazie all'impiego del software ALE (Activation Likelihood Estimation).

Si sottolinea che le ricerche che riportano le differenze di attivazione nei vari paradigmi in fMRI, e quelle di materia grigia in VBM, utilizzando lo strumento statistico della metaregressione, ci forniscono informazioni, i primi, sulla forza e debolezza relative alle attivazioni/deattivazioni, i secondi sull'eventuale eterogeneità intra-sottogruppi che si caratterizza per possibili variabili confondenti.

Questi dati si perdono in CBMA; se ad esempio, in un task Go-No-Go ottenessimo il risultato di un'iperattivazione insulare nella condizione di No-Go, rispetto a quella di GO, se questo risultato fosse sufficientemente ripetuto ed analizzassimo il risultato in CBMA, otterremmo un singolo picco spaziale a livello del foce insula anteriore senza altre specificazioni.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Per quanto detto e per la natura stessa dei tasks indagati, sopra descritti, non stupisce che i picchi di convergenza spaziale coinvolgano soltanto i foci pallido/putaminali e la circonvoluzione frontale inferiore (IFG); che il risultato relativo all'IFG sia più rappresentato nella popolazione maschile è da ricondursi alla maggiore prevalenza di questo sesso negli studi considerati.

Che i risultati degli studi precedenti a quelli di Samea si rivelino nella loro inconsistenza, sarebbe dovuto al fatto che la sindrome, nei suoi aspetti obiettivabili per evidenze di immagini e disfunzioni circuitali, non possa essere ricondotta ad elementi "molecolari", nel senso di regionalmente limitati e funzionalmente specifici, ma andrebbe indagata a livelli dimensionali più generali e cioè al livello della disconnessione di networks neurali. Già Cortese nel 2012 aveva testato l'ipotesi che alcuni dei sintomi manifestati da individui con ADHD potessero essere ascritti alla regolazione anormale di reti cerebrali su larga scala; i risultati sopra descritti e l'approccio in sé risultavano essere congrui all'evidenza clinica e neuropsicologica della multidimensionalità sindromica.

Le metanalisi degli ultimi due anni si fondano proprio su questo presupposto conoscitivo e sono volte ad identificare, in rsMRI, modelli di connettività disfunzionale su larga scala.

Gao conduce una CBMA (sopra definita) voxel-wise e seed-based, utilizzando il software ES-SDM, in cui le coordinate di ogni "seme", la loro localizzazione, sono riportate all'interno dei networks neurali supposti essere coinvolti nella fisiopatologia della sindrome. Anche qui, la scelta dei networks entro cui analizzare le convergenze è aprioristica, sia pur ad ampio raggio, così come lo era per la definizione di ROI degli studi meno recenti. Qui, soltanto i seeds relativi al DMN, al network affettivo (AN o AMN) e al network frontoparietale (FPN) possono essere matchati grazie al software su indicato, a causa della mancanza di studi primari sui sistemi di Attenzione Dorsale (DAN), Ventrale (VAN), somatosensoriale (SSN) e Visivo che raggiungano i livelli di significatività necessari per l'inclusione in questa metanalisi. Questo vuoto di informazioni può essere dovuto ad un bias di selezione di "seeds" negli studi rsMRI disponibili; per questo motivo gli autori decidono di considerarne i rilievi comunque, ma da un punto di vista "narrativo" in quanto significativi dal punto di vista se non statistico, della ricerca di senso.

I referti di iper o ipoconnettività vengono trattati entrambi come alterazioni funzionali, e le disfunzioni come disconnettività, indipendentemente dal loro andamento: entrambi sarebbero ascrivibili ad una generale desincronizzazione neurale (Menon, 2011).

Non a caso la Food and Drug Administration ha approvato un test EEG TBR-based, come tool adiuvante il processo diagnostico dell'ADHD. Pur molto criticato, viene utilizzato, non da solo, ma

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

nel contesto di una valutazione clinica, per discriminare la popolazione che dovrebbe essere sottoposta a valutazioni per altre patologie, rispetto ai soggetti supposti ADHD, che, presentando un aumento del rapporto theta/beta, cioè un TBR aumentato, risponderebbero invece pienamente ai criteri per la diagnosi (Snyder in Drechsler 2020).

Nel lavoro di Gao, tutti i patterns alterati linkano con sintomi chiave nella popolazione ADHD: la desincronizzazione di attività all'interno del DMN e tra esso e i networks di esecutività è confermata; in aggiunta, un ruolo chiave viene attribuito al network frontoparietale (FPN); già altri studi sopra descritti ne sottolineavano l'importanza.

L'interfaccia tra questa rete e il salience network (qui definito VAN), presenta il suo hub nell'insula, la quale ha funzione discriminante la rilevanza degli stimoli e i loro aspetti motivazionali e che permette l'accesso alla working memory (Lucina, 2017): ciò spiegherebbe l'inappropriatezza di risposta comportamentale a stimoli salienti che tipizza la sindrome.

La desincronizzazione dell'FPN coinvolge qui anche la sua interfaccia col putamen che, come già detto, regola sia le funzioni motorie, attraverso le sue connessioni corticali, sia le funzioni cognitive di livello più alto come la working memory e il processamento del linguaggio. Il risultato conferma quanto rilevato da Hart (2013) a proposito dell'ipoattivazione di corteccia prefrontale dorsolaterale, insula e putamen durante l'esecuzione di tasks di attenzione/inibizione: anche questo è un sintomo nucleare di adhd.

L'ipoconnettività è presente anche a livello dell'interfaccia FNP/giro precentrale, che è parte fondamentale del sistema sensorimotorio, ma è anche implicato negli aspetti di attenzione sostenuta, inibizione e switching. L'iperattivazione del giro precentrale era già stata descritta da Cortese (2012) e qui ne verrebbe confermato il ruolo nella genesi degli aspetti ipercinetici della sindrome. L'iperconnettività tra le regioni prefrontali del DMN, il network frontoparietale (FPN) e il network affettivo/motivazionale (AN o AMN) spiegherebbe inoltre, come già ipotizzato (Shaw 2014), la disregolazione emotiva. Si ritiene utile citare, nell'ottica della ricerca di una spiegazione della generale ipereccitabilità corticale sindromica, due evidenze, datate ma ancora valide e che anzi andrebbero approfondite in GluCEST, che dimostrano nei bambini ADHD, aumentati livelli di glutammato prefrontali, frontostriatali, e della corteccia del cingolo anteriore. Negli adulti ADHD, questa evidenza non è presente (Mac Master, 2003 – Hesslinger, 2001). Le manifestazioni della sindrome si modificano nel tempo; essa può scomparire, l'ipercinesia può mutarsi in un costante senso di irrequietezza interna oppure ad esempio l'ADHD può esitare in disturbi dell'umore, della

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

personalità, condizionare ricadute lavorative e sulla carriera accademica, sfociare in comportamenti antisociali, in varie forme di dipendenze.

Le due metanalisi più recenti (2020) di rsMRI offrono risultati opposti che dipendono, in gran parte, dalla metodica di indagine scelta: Sutcubasi si serve della parcellizzazione in networks sopra descritta, mentre Cortese utilizza il software ALE in cui il focus è quello di indagare la convergenza spaziale dei risultati, senza alcuna assunzione aprioristica di campo, bensì attribuendo agli hubs un'identica possibilità di consistenza all'interno di un modello probabilistico gaussiano 3D.

Sutcubasi arriva alla conclusione che l'ADHD pediatrico sia un disordine da desincronizzazione/alterata connettività interna ai sottosistemi del DMN e tra questa rete e quelle coinvolte nelle attività cognitive, esecutive e motivazionali.

Cortese invece non rileva alcuna convergenza spaziale significativa tra gli outcomes degli studi rsMRI inclusi. Tale risultato si pone in netta contrapposizione alle evidenze dominanti in questo campo di ricerca. Forse per questo motivo Cortese propone, come ipotesi "conciliante" a spiegazione del gap, l'eterogeneità di sintomi, fattori di rischio, stressors ambientali caratterizzanti di per sé l'adhd.

Aggiunge però un'ipotesi che verrà discussa nelle nostre conclusioni perchè apre il campo ad una modellizzazione della sindrome che travalica i confini delle neuroscienze e delle categorizzazioni nosologiche intese nel senso riduzionistico dei termini: l'interazione reciproca di rete, il gioco delle attivazioni sincrone come delle loro desincronizzazioni, potrebbe coinvolgere i medesimi networks, al livello della popolazione, ma all'interno di essi i funzionamenti/anomalie sarebbero del tutto individuali, cosi come le differenze di interplay di rete.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

CONCLUSIONI

La disanima delle evidenze di neuroimaging, di genetica e delle misure neuropsicologico-comportamentali che sono in correlazione forte con gli aspetti sindromici, elicita cinque modelli principali intesi come da RdoC. I rilievi a seguire sono quindi presenti in minor grado nei famigliari non affetti e nelle popolazioni di controllo che manifestano solo alcuni dei tratti ADHD e possono quindi definirsi "endofenotipi".

Gli endofenotipi cerebellari

In sMRI, la riduzione di volume del cervelletto, in particolare l'ipoplasia del vermis (via le sue strette connessioni con la corteccia frontale, le aree corticali associative sensitivo motorie e limbiche), è in relazione con i deficit di temporizzazione e cioè di stima dei tempi necessari all'esecuzione di positive tasks; condiziona il rallentamento ideativo e la lentezza esecutiva tipiche della condizione ADHD nota come Sluggish Cognitive Tempo (SCT)/ Cognitive Disengagement Syndrome (CDS), in cui l'ipoattività sostituisce l'iperattività e che è stata descritta da Barkley dopo la pubblicazione del DSM-5. Più frequente nel sesso femminile, si associa a "mind wandering" e discalculia oltre che a vissuti di ansia e depressione, peraltro comuni anche agli altri sottotipi ADHD. È di particolare rilievo che l'entità delle riduzioni volumetriche del cervelletto e del vermis correli linearmente con la gravità dei sintomi.

L'ipoattivazione circuitale cerebellare si rileva in fMRI nei positive tasks, e la genomica di neuroimaging, relativa alle riduzioni volumetriche cerebellari e superofrontali, coinvolge, in linkage robusto, l'aplotipo DRD4 7R. La ripetizione 7 in tandem di questo allele è predittiva di un'ottima risposta al metilfenidato: i portatori di questo VNTR sono particolarmente sensibili al rimodellamento corticale indotto dal farmaco. I carriers di questo aplotipo presentano un aumentato rischio di incorrere in dipendenze di vario genere ed hanno una particolare inclinazione alla ricerca di novità che si traduce in maggiore probabilità di incorrere in comportamenti a rischio. Questi tratti si presentano frequentemente nell'evoluzione dell'ADHD durante la crescita, manifestandosi spesso in età adolescenziale e adulta.

Lo specifico SNP rs4680 (Met vs Val/Val) del gene catecol-O-metil-Trasferasi (COMT), riduce al 25% l'attività enzimatica, alterando il balance delle catecolamine al livello dei circuiti prefronto-parieto-cerebellari; in rsMRI, infatti, i Met carriers presentano misure di connettività funzionale fronto-parieto-cerebellare ridotte in confronto ai Val/Val carriers.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

I Met carriers, sottoposti al test Go/NoGo, mostrano all'fMRI una chiara ipoattivazione del vermis ripetto ai controlli; i portatori dell'allele wilde type sembrano invece protetti riguardo all'elicitazione dei sintomi sindromici. Oltre a correlare con le manifestazioni ADHD, il prodotto del gene mutato che abbiamo citato, è implicato nella genesi dell'ansia generalizzata che, come noto, si presenta in frequente comorbidità con la sindrome.

Le funzioni del vermis, via le connessioni proprie, coinvolgono il controllo del movimento oculare, dei movimenti fini e del loro inizio e pianificazione; esso inoltre funziona da facilitatore/inibitore di amigdala ed ippocampo. Questi elementi corroborano la definizione del fenotipo Sluggish Cognitive Tempo, correlando precisamente con i tratti neuropsicologici-comportamentali che lo caratterizzano.

Le variazioni del numero di copie a carico di SLC6A3, che si realizzano nelle regioni di DNA non tradotte, a valle della sequenza codificante del gene, influenzano l'efficienza della sua traduzione, riducendo la stabilità dell'mRNA, dal momento che contengono i siti di legame per i fattori di regolazione trascrittiva. Il prodotto di questo gene ha funzione di trasportatore della dopamina Na dipendente, e coinvolgendo l'attività sinaptica, ne condiziona la plasticità.

Dal modello della riduzione dopaminergica fronto-striatale agli endofenotipi della disfunzione tonico/fasica delle vie di segnale.

Il modello eziologico della riduzione di concentrazione dopaminergica a livello del circuito fronto-striatale è stato il primo ad essere proposto e si è rafforzato nella storia della ricerca sull'ADHD, fondando il razionale delle attuali condotte terapeutiche farmacologiche.

In morfometria si evidenziano riduzioni di volume striatali e di area e spessore corticali pre e frontali; nello svolgimento dei paradigmi classici di attivazione all' fMRI, è tipica l'ipoattivazione delle medesime aree. La DTI mostra, coerentemente, riduzione di connettività strutturale prefronto-striatale e di integrità mielinica frontale/nucleo accumbens e cioè rimanda, dal punto di vista funzionale, a dissinergia motivazionale/procedurale-esecutiva. In particolare, la via mesolimbica, che collega il nucleo tegmentale ventrale al nucleo accumbens via amigdala ed ippocampo, ha un ruolo centrale negli apprendimenti fondati sul reward; il circuito cortico-ganglio-talamico corticale è implicato negli stati motivazionali e nei meccanismi di percezione dei rinforzi positivi, che permettono di differire una gratificazione immediata in favore di una gratificazione maggiore, ma temporalmente più distante. Anche qui, l'alterazione dei parametri considerati normalizza grazie al trattamento psicostimolante oppure, per quanto riguarda il volume gangliare, anche senza trattamento, con l'avanzare dell'età.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Pur confermandone il ruolo, si ritiene possa essere utile, per le ricadute che potrebbe avrebbe sulla farmacoterapia del disturbo, uno shift dal punto di vista della deplezione dopaminergica in sé a quello della disfunzione tonico fasica delle vie di segnale, sia pur esse in correlazione. Si sono sopra definiti quattro network neurali che regolano il funzionamento dei processi attentivi: la rete in modalità predefinita (DMN), attiva a riposo; la rete di attenzione dorsale (DAN), attiva durante l'esecuzione del compito e coinvolta nella memoria di lavoro e nell'attenzione sostenuta; la rete di attenzione ventrale (VAN), coinvolta nello spostamento dell'attenzione; la rete di salienza (SN), coinvolta nella preparazione del compito.

Il DMN è associato a bassa attività catecolaminergica tonica e a fluttuazioni spontanee del segnale bold e rsMRI modulate in bassa frequenza, mentre il DAN si associa a livelli di attività tonica moderatamente elevati. Una segnalazione catecolaminergica di tipo fasico correlata allo stimolo, attiva invece il VAN, inducendo spostamenti rapidi dell'attenzione negli stati focalizzati e nelle transizioni tra DAN e DMN. Inoltre, la segnalazione fasica attiva il SN, in cui si ha un'increzione dopaminergica correlata all'aspettativa e alla preparazione al compito.

Nell'ADHD, la disregolazione dell'attività tonica si traduce in una riduzione della soglia per la segnalazione fasica che produce un'iperattivazione del VAN durante l'esecuzione del compito e che implica quindi distraibilità, intensificazione dell'attenzione automatica a stimoli irrilevanti ed impulsività a breve termine. Questo generale squilibrio può causare inoltre un'attenuazione del sistema di salienza (SN), la cui capacità di produrre segnali tonici a medio termine per la preparazione al compito risulta ridotta; da ciò può derivare il tipico funzionamento ADHD del deficit di "starting", anche generalizzabile come marcata riduzione dell'iniziativa spontanea che si riduce però, in presenza di sollecitazioni e sostegno esterni. All'rsMRI è confermato il modello di disconnettività/desincronizzazione tra DMN, task positive networks e reti attenzionali.

La genetica segnala una robusta correlazione di linkage fra tre specifici polimorfismi a singolo nucleotide a carico del gene ADGRL3 (rs6551665, rs1947274, rs2345039) ed ADHD. Il prodotto del gene è implicato sia nei processi di migrazione neuronale, che nella trasduzione del segnale. In particolare è coinvolto nello sviluppo delle sinapsi glutammatergiche e nel rating di connettività neurale. Analogamente suggestiva è la CNV a carico del recettore dopaminergico nella sua variante 2R: l'attivazione del DRD4 wilde type ha un effetto inibitorio sui neuroni piramidali contenenti glutammato nella corteccia frontale che non si verifica se il prodotto dell'allele è mutato. L'SNP del recettore DRD2 G/T vs G/G riduce invece l'espressione dell'mRNA codificante nella regione frontale e nello striato, diminuendo

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

l'attività dopaminergica proprio in queste aree. Per ultimo, si segnala il polimorfismo TPH2 rs4570625 (triptofano idrolasi) che condiziona l'economia serotoninergica e che ha un ruolo definito anche nella genesi del Disturbo Ossessivo Compulsivo oltre che, come noto, della Depressione maggiore e dei Disturbi d'Ansia.

Gli endofenotipi della disconnettività/desincronizzazione intra ed inter DMN e tasks positive networks. Questi endofenotipi si pongono in diretta continuità con quelli appena descritti.

Le evidenze dagli studi fMRI, dimostrano come, nei soggetti a sviluppo tipico, l'attivazione del network di controllo cognitivo correli inversamente con l'attivazione del network di default. Nell'ADHD la modalità di processamento delle informazioni è sostanzialmente differente: all'iperattivazione del DMN corrisponde un'ipoattivazione fronto-temporo-parieto-striatale. In rsMRI, i sistemi attenzionali ventrali e dorsali, il network di default, le reti affettivo-emozionali e la rete di salienza, che attua lo shifting tra stimoli rilevanti o meno di un compito, mostrano una *desincronizzazione* che si traduce in patterns di ipo o iperconnettività disfunzionali. Un ruolo chiave è attribuito al network frontoparietale (FPN). L'interfaccia tra questa rete e il Salience Network presenta il suo hub nell'insula, la quale ha funzione discriminante la rilevanza degli stimoli e i loro aspetti motivazionali: come un interruttore, la sua attivazione permette l'accesso alla working memory e la connessione funzionale tra sistemi attentivi ventrali "bottom up" (VAN) e dorsali "top down" (DAN). L'ipoconnettività a livello dell'interfaccia (FPN)/giro precentrale, che è parte fondamentale del sistema motorio, ma è anche coinvolto negli aspetti di attenzione sostenuta, inibizione e switching, e la sua iperattivazione specifica, spiegano la componenete ipercinetica della sindrome. I polimorfismi di SNAP25 (connettività funzionale), di GRIN2B (recettore NMDA) e dell'SLC6A4 sono in correlazione forte con il disordine attentivo/iperattivo. Si ritiene utile citare, nell'ottica della ricerca di una spiegazione della generale desincronizzazione cortico e sottocorticale sindromica, due evidenze, datate ma ancora valide, che dimostrano nei bambini ADHD, aumentati livelli di glutammato prefrontali, frontostriatali, e della corteccia del cingolo anteriore. Negli adulti ADHD, questa evidenza non è presente (Mac Master, 2003 – Hesslinger, 2001). Peraltro le manifestazioni della sindrome si modificano nel tempo; essa può scomparire, l'ipercinesia può mutarsi in un costante senso di irrequietezza interna oppure ad esempio l'ADHD può esitare in disturbi dell'umore, della personalità, condizionare ricadute lavorative e sulla carriera accademica, sfociare in comportamenti antisociali o in varie forme di dipendenze. I genotipi comuni spiegano alcuni di questi esiti. Il recettore nicotinico colinergico CHRNA7 fa parte di canali ionici che mediano la trasmissione fasica sinaptica; le duplicazioni e le microdelezioni della subunità alfa7 Ca dipendente sono localizzate nella regione identificata per essere il locus di maggiore suscettibilità

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

per l'epilessia mioclonica giovanile; il linkage con l'ADHD è al limite della soglia per l'accettabilità ed era stato cassato nei primi studi a riguardo, va però considerata la variabilità della penetranza e dell'espressività del gene. A riguardo le mutazioni di GRIN2B, la loro presenza correla con la severità dei sintomi e con la loro persistenza anche in età adulta.

Gli endofenotipi del ritardo maturativo

In morfometria, aree e spessore delle cortecce frontali (in particolare le cortecce prefrontale dorsolaterale, temporale, cingolare e del giro precentrale (funzioni di discriminazione ed integrative di udito e linguaggio, nonché di controllo dell'impulsività), i volumi di amigdala (disregolazione emozionale), ippocampo (deficit mnestici) ed accumbens (motivazione) sono ridotti. Allo stesso modo le fibre di connessione interemisferica e limbico circuitali posteriori (compreso il cervelletto) presentano alterazioni di mielinizzazione in DTI. Tali alterazioni linkano, ad esempio, con l'aplotipo DRD4-5R e, di nuovo, con l'aplotipo COMT Met vs Val. Vari polimorfismi del gene FOXO3, condizionano le dimensioni volumetriche encefaliche. Nello specifico ad esempio, i polimorfismi a singolo nucleotide nucleotide a carico di rs2153960, rs4317448, rs2022464, rs2153960, definiscono i volumi delle strutture intracraniche, l'rs9398173 l'area corticale, mentre i VNTR di SLC6A3, precisamente il 10R/10R la riduzione dello spessore corticale prefrontale; la variante 10/6 vs 9/6 correla con la riduzione volumetrica dello striato.

Le variazioni rispetto ai soggetti a sviluppo tipico, sia morfometriche che di connettività, normalizzano con l'età: lo sviluppo mediano dei tratti coinvolti, all'età di 10,5 anni è pari, negli ADHD, a quello che i soggetti a sviluppo tipico raggiungono a 7,5 anni. L'aplotipo DRD4-7R come già visto per il cervelletto, è predittivo di buona risposta al trattamento psicostimolante per normalizzazione dei volumi ippocampali e spessore corticale frontale. La normalizzazione morfologica si ottiene con la terapia come con la crescita.

Un ritardo della medesima entità di quella volumetrica, di aree e spessore, cioè di tre anni, si osserva nell'acquisizione del linguaggio autodiretto, che è il prerequisito delle funzioni esecutive e della self-regulation. Il linguaggio oltre ad essere internalizzato a guida dell'esecutività, ha la medesima funzione nell'autocontenimento delle emozioni. A riguardo questa competenza il gene coinvolto è specificamente FOXP2 il cui ruolo nella sinaptizzazione relativa allo sviluppo e all'apprendimento del linguaggio è stato determinato con evidente chiarezza nell'ambito della ricerca "genome-wide association study-GWAS" e confermato dalle ricerche a seguire. In relazione ai deficit di memoria di lavoro, e alla riduzione di spessore corticale paraippocampale sono coinvolti i polimorfismi di

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

SLCA3 ed in particolare l'aplotipo 9R, mentre il deficit di controllo inibitorio linka alle mutazioni a carico della 3'UNTR del medesimo gene.

L'endofenotipo della disconnettività interemisferica/dell'asimmetria funzionale

Le alterazioni della mielinizzazione del corpo calloso, rilevate in DTI, non si possono porre come modello causale sostenibile in ragione dei limiti della metodica utilizzata per indagarle. Il tensore di diffusione, nel caso di fibre che si incrociano diramandosi, soprattutto in zone encefaliche profonde rileva questa informazione come rumore o decremento non spiegato di anisotropia. Un maggior dettaglio e la correzione del bias descritto, sarebbe possibile grazie all'imaging dello spettro di diffusione che richiede però lunghi tempi di acquisizione e apparecchiature con campi magnetici molto intensi. Queste limitazioni fanno sì che la DSI non sia una tecnica routinariamente applicabile. L'imaging q-ball è uno dei metodi nati dal tentativo di coniugare i rispettivi vantaggi di DTI e DSI, ovvero la velocità di acquisizione e un'accurata ricostruzione dei fasci mielinici, anche dove siano presenti direzioni assonali multiple all'interno di uno stesso voxel. Con l'utilizzo di questa tecnica l'analisi post processamento dei dati potrebbe offrire risultati meno probabilistici e più aderenti al fenomeno.

ADHD e "neurodiversità": la polemica con le scienze sociali. È possibile una conciliazione al livello dell'endofenotipo?

L'utilizzo del software ALE in rsMRI e fMRI, in cui le convergenze spaziali e funzionali degli studi fin qui indagate vengono trattate senza attribuzioni aprioristiche di campo e che assegna agli hubs anatomico-funzionali un'identica possibilità di coesistenza all'interno di un modello probabilistico gaussiano, non ne conferma ricorrenze e correlazioni. Qui gli assetti neurali e le cadute specifiche di performances sono del tutto "singolari" e cioè l'eterogeneità della sindrome si ripropone nell'eterogeneità delle anomalie/disfunzioni. Le cadute di performance sono specifiche ai singoli profili di sviluppo e competenze e relative al tipo di compito proposto. La causalità, o meglio correlazione, genomica, potrebbe riferirsi, in questo caso, a modificazioni epigenetiche post traduzionali, che impattano sul genotipo ereditato e che cioè vengono implementate in funzione dell'esposizione ambientale agli stressors, agli apprendimenti ed alle informazioni contestuali. Tutti i cervelli mostrano un certo grado di asimmetria intra ed interindividuale; i processi attenzionali stessi, con i targets cui sono ripetutamente rivolti, producono, per plasticità neuronale, asimmetria e variabilità; le connessioni di rete si strutturano anche e soprattutto sulla base dell'esperienza. Alcuni sistemi funzionali, come il sistema motorio, rimangono plastici per un periodo di tempo molto

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

limitato, poiché la loro funzione è quella di rispondere in modo relativamente costante a uno stimolo; i sistemi attenzionali, mnestici e di apprendimento, rimangono plastici per un tempo indefinito. La specializzazione funzionale evolve anche anatomicamente durante lo sviluppo per fenomeni di convergenza, eliminazione, stabilizzazione delle connessioni sinaptiche e modulazione dell'albero dendritico in un contesto "ecologico". L'attenzione si sviluppa nel bambino come funzione di preparazione all'azione e come processo sociale condiviso con l'adulto e con i pari, che può essere più o meno motivante. A conferma, gli impairments che si rilevano nei soggetti ADHD, i tempi di reazione, l'accuratezza delle risposte, peggiorano particolarmente quando il compito proposto è lungo, banale o ripetitivo. Le disfunzioni esecutive variano drammaticamente, a livello interindividuale, da compromissioni pervasive, a cadute estremamente specifiche, alla completa assenza di compromissione. Queste considerazioni, la valutazione dei "descrittori" diagnostici scientificamenti "deboli", proposti dal DSM-5, l'affermazione, esplicitata nel DSM, dell'influenza che il gruppo culturale di appartenenza può esercitare sull'identificazione clinica, la raccomandazione di utilizzare pratiche diagnostiche definite in modo del tutto generico "culturalmente appropriate", conduce i ricercatori delle scienze sociali a spostare questa categoria nosografica dal campo della medicina a quello della devianza. In quest'ottica i comportamenti e i tratti neuropsicologici ADHD sarebbero deviazioni dalle aspettative che la norma culturale definisce come accettabili, cioè disattenderebbero a una concezione normativa dell'essere umano quale "esecutore" razionale, competitivo dal punto di vista cognitivo, organizzato e concentrato sui compiti assegnati. L'ADHD viene considerato dai sociologi come devianza dalla direzione "normale" verso cui dovrebbe mirare la crescita.

I critici dell'approccio biomedico sostengono che la medicina riconduca al singolo, biologizzandoli, aspetti che sarebbero di pertinenza esclusiva della sfera dell'interazione e della socialità. In questo modello non ci sarebbe posto per la genetica. Si dimostra invece, che i due punti di vista non sono affatto inconciliabili: si tratta di una scelta di campo epistemologica. Citiamo a questo proposito i lavori di Van der Meer (2015) e Richards (2016) a riguardo il ruolo dei polimorfismi a carico della regione 5-HTTLPR del gene SLC6A4. Il polimorfismo 5 vs LL condiziona la risposta all'esposizione allo stress associandola alla riduzione di volume di grigia corticale e sottocorticale (sMRI); la variante 9R vs 7R linka la relazione interpersonale positiva nel gruppo dei coetanei con il volume di caudato e putamen e l'ammontare totale di materia grigia.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Il futuro della comprensione della neurodiversità, dell'eterogeneità degli assetti e delle variabili disfunzioni dell'ADHD, si potrà servire degli strumenti offerti dal machine deep learning, e precisamente dell'apprendimento non supervisionato, in cui le informazioni non sono preprocessate categorialmente dall'intervento umano e grazie a cui è possibile elaborare un'enorme mole di dati identificandone le caratteristiche distintive; il tipo di approccio diventerebbe quindi esplorativo piuttosto che confermativo.

Per costi e complessità siamo molto lontani dal poter utilizzare una metodica di questo tipo al livello della diagnosi. In Italia le ultime linee guida diagnostiche risalgono al 2002 (SINPIA 2002) e non sono ancora state modificate, a fronte di una richiesta di accessi ai servizi sempre più imponente e che interessa oggi anche la fascia di età adulta. Si ritiene che questa pecca sia l'epifenomeno di una comprensione della condizione/disturbo ADHD povera di costrutto, a dispetto della mole di dati e dibattiti che vengono prodotti. Per questo motivo abbiamo scelto l'approccio dell'RdoC alla ricerca di endofenotipi plausibili che indirizzino la comprensione e quindi la diagnosi di una condizione/disturbo, che è sia complessa che controversa.

Quanto fin qui esposto ed indagato, mantiene però una criticità di fondo: il concetto di correlazione tra i vari tratti genomici, anatomici e funzionali è differente dal concetto di causalità. Quando ad esempio si descrive il fenomeno della connettività funzionale, cioè l'attività simultanea di campioni di voxel, si ottengono appunto informazioni sulla correlazione, non sulla connettività effettiva e cioè sull'influenza che un sistema neurale esercita su un altro. A questo proposito si ritiene potrebbe essere utile l'applicazione di algoritmi specifici di causalità come, esempio tra i possibili, del modello causale di Granger (GCM); in sintesi, se una rete *x* ha influenza su una rete *y*, allora il valore della serie temporale di attivazione *x* deve essere predittivo del valore di *y*. Un aspetto rilevante di tale metodo di analisi è che non richiede la specificazione di un modello anatomico sul quale basarsi per l'implementazione e rende quindi possibile un'analisi priva dei biases che sono impliciti nelle assunzioni aprioristiche. L'ultima criticità che si considera è relativa alla paucità di studi longitudinali, che permetterebbero di discriminare quali anomalie permangano in età adulta con acclarato ADHD, ponendosi quindi come nuclei robusti di eziologia sindromica.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

BIBLIOGRAFIA

I riferimenti contrassegnati da un asterisco indicano le metanalisi incluse nella revisione.

*Aoki, Y., Cortese, S., & Castellanos, F. X. (2018). Research Review: Diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analyses and reflections on head motion. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines, 59(3), 193–202.

*Chen, L., Hu, X., Ouyang, L., He, N., Liao, Y., Liu, Q., Zhou, M., Wu, M., Huang, X., & Gong, Q. (2016). A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder. Neuroscience and biobehavioral reviews, 68, 838–847.

*Cortese, S., Aoki, Y. Y., Itahashi, T., Castellanos, F. X., & Eickhoff, S. B. (2020). Systematic review and meta-analysis: resting state functional magnetic resonance imaging studies of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, S0890-8567(20)31414-3.

*Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M. P., & Castellanos, F. X. (2012). Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. The American journal of psychiatry, 169(10), 1038–1055.

*Ellison-Wright, I., Ellison-Wright, Z., & Bullmore, E. (2008). Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. BMC psychiatry, 8, 51.

*Gao, Y., Shuai, D., Bu, X., Hu, X., Tang, S., Zhang, L., Li, H., Hu, X., Lu, L., Gong, Q., & Huang, X. (2019). Impairments of large-scale functional networks in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. Psychological medicine, 49(15), 2475–2485.

*Hart, H., Radua, J., Mataix-Cols, D., & Rubia, K. (2012). Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Neuroscience and biobehavioral reviews, 36(10), 2248–2256.

*Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., et al. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. The lancet. Psychiatry, 4(4), 310–319.

*Hoogman, M., Muetzel, R., Guimaraes, J. P., Shumskaya, E., et al. (2019). Brain imaging of the cortex in ADHD: a coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. The American journal of psychiatry, 176(7), 531–542.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

*McCarthy, H., Skokauskas, N., & Frodl, T. (2014). Identifying a consistent pattern of neural function in attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. Psychological medicine, 44(4), 869–880.

*Nakao, T., Radua, J., Rubia, K., & Mataix-Cols, D. (2011). Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. The American journal of psychiatry, 168(11), 1154–1163.

*Samea, F., Soluki, S., Nejati, V., Zarei, M., Cortese, S., Eickhoff, S. B., Tahmasian, M., & Eickhoff, C. R. (2019). Brain alterations in children/adolescents with ADHD revisited: A neuroimaging meta-analysis of 96 structural and functional studies. Neuroscience and biobehavioral reviews, 100, 1–8.

*Sutcubasi, B., Metin, B., Kurban, M. K., Metin, Z. E., Beser, B., & Sonuga-Barke, E. (2020). Resting-state network dysconnectivity in ADHD: A system-neuroscience-based meta-analysis. The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, 21(9), 662–672.

*Valera, E. M., Faraone, S. V., Murray, K. E., & Seidman, L. J. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological psychiatry, 61(12), 1361–1369.

Aboitiz F., et al. (2014). Irrelevant stimulus processing in ADHD: catecholamine dynamics and attentional networks. Front. Psychol., (March)

Achenbach, TM. (2001). CBCL Child Behavior Check List - versione italiana Frigerio, A. IRCS La Nostra Famiglia ed.

Agudelo, J.A., Gálvez, J. M., Fonseca, D. J., Mateus, H. E., Talero-Gutiérrez, C., & Velez-Van-Meerbeke, A. (2015). Evidence of an association between 10/10 genotype of DAT1 and endophenotypes of attention deficit/hyperactivity disorder. Neurologia (Barcelona, Spain), 30(3), 137–143.

American Psychiatric Association. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, DSM-V. Quinta edn. American Psychiatric Publishing, 2013.

Andrews, HJ. et al., (2010). Functional Anatomic Fractionatiol of the Brain's Default Network. Neuron 65:550-562

Austerman, J. (2015). ADHD and behavioral disorders: Assessment, management, and an update from DSM-5. Cleveland Clinic Journal of Medicine.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Baddeley A, Wilson B. (1988) The dysexecutive syndrome. Brain Cogn. Apr;7(2):212-30.

Bernabei P., Levi G., Romani M., (1995). ADHD: sintomo o sindrome? Psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza. 62:359-366

Barkley, RA. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying Theory of ADHD. Psychological Bullettin 121(1):65-94.

Barkley, RA. (2013). Distinguishing sluggish congnitive tempo from ADHD in children and adolescents: executive functioning, impairment and comorbidity. J Clin Child Adolesc Psychol, 42:161-73.

Becker EB, Stoodley CJ. (2013) Autism spectrum disorder and the cerebellum. Int Rev Neurobiol. 113:1–34.

Becker, S. P., Webb, K. L., & Dvorsky, M. R. (2019). Initial Examination of the bidirectional associations between sluggish cognitive tempo and internalizing symptoms in children. Journal of clinical child and adolescent psychology: the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53, 1–9. Advance online publication.

Biswal, B.B., Mennes, M., Zuo, X.N., et al. (2010). Toward discovery science of human brain function. Proc Natl Acad Sci USA, 107: 4734–39.

Biswal, BB., et al. Toward discovery science of human brain function. Proc Natl Acad Sci U S A. 107(10):4734–4739.

Bölte, S., Mahdi, S., Coghill, D. et al. (2018). Standardised assessment of functioning in ADHD: consensus on the ICF Core Sets for ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry 27, 1261–1281.

Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. In A. Kingstone & M. B. Miller (Eds.), The year in cognitive neuroscience 2008 (pp. 1–38). Blackwell Publishing.

Caniglia, E. (2018). Ascesa o declino dell'ADHD? La scienza nella definizione dei problemi sociali. Società Mutamento Politica, 9(18), 205-228.

Carter, CS., et al,. (1995). Asymmetrical visual-spatial attentional performance in ADHD: evidence for a right hemispheric deficit. Biol Psychiatry.1;37(11):789-97

Castellanos, FX., Proal, E. (2012). Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. Trends Cogn Sci. 16:17-26

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Cha, J., Fekete T., (2015). Neural correlates of aggression in medication-naive children with ADHD: multivariate analysis of morphometry and tractography. Neuropsychopharmacology, 40:1717-25

Clyde, D,. (2019). Risk loci for ADHD. *Nat Rev Genet* 20, 69

Conners, C. (2007). Conners Rating Scale Revised. Giunti ed.

Cole, MW., Schneider, W,.(2007). The cognitive control network: Integrated cortical regions with dissociable functions. NeuroImage. Vol.37 Issue 1 343-360

Conti, F. (2005). Fisiologia medica. Edi-Ermes. Pag. 158

Cuthbert, BN., (2020) The role of RdoC in future classification in mental disorders. Dialogues Clin Neurosci. 22(1): 81–85.

Den Hoed, J., (2021) Molecular networks of the FOXP2 transcription factor in the brain EMBO Rep 22:e52803

Doucet, G. (2011). Brain activity at rest: a multiscale hierarchical functional organization. Neurophysiology. 105:2753-2763

Durston S. et al., (2005). Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls. Mol Psychiatry. 10:678-85.

De Luca, S. (2016). ADHD: disturbo da deficit di attenzione e iperattività. Napoli, Photocity.

Demontis, D. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit hyperactivity disorder. Nature Genetics, 51(1):63.

Di Nuovo, S. (2000). Attenzione e Concentrazione. Erickson ed.

D'Mello AM, Crocetti D, Mostofsky SH, Stoodley CJ. (2015) Cerebellar grey matter and lobular volumes correlate with core autism symptoms. Neuroimage Clin. 7:631–639

Doernberg, E. (2016). Neurodevelopmental Disorders (ASD and ADHD): DSM-5, ICD-10, and ICD-11. Cambridge University Press.

Drechsler, R., Brem, S., Brandeis, D., Grünblatt, E., Berger, G., & Walitza, S. (2020). ADHD: current concepts and treatments in children and adolescents. Neuropediatrics, 51(5), 315–335.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Etkin A., et al,. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex Volume 15, Issue 2, Pages 85-93

Faraone, SV., Larsson H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry, 24(04):562-575.

Fedeli, D., Vio, C. (2016). Strumenti di valutazione. In: Kit per l'ADHD: iperattività e disattenzione. Guida all'uso-Strumenti di valutazione-Materiali per l'intervento, Firenze, Giunti Edu.

Filippi, M., van den Heuvel, M. P., Fornito, A., He, Y., Hulshoff Pol, H. E., Agosta, F., Comi, G., & Rocca, M. A. (2013). Assessment of system dysfunction in the brain through MRI-based connectomics. The Lancet. Neurology, 12(12):1189–1199.

Frick, M. A., Asherson, P., & Brocki, K. C. (2020). Mind-wandering in children with and without ADHD. The British journal of clinical psychology, 59(2):208–223.

FUMA Functional Mapping and Annotation of Genome-Wide Association Studies http://fuma.ctglab.nl/

Gallucci, M., Cosma A., Sossio C., Tommaso S. (2016). Manuale di neuroradiologia, Milano, Poletto Editore.

Gene Cards – The Human Gene Database.

Glasser, M. F., Smith, S. M., Marcus, D. S., et al. (2016). The human connectome project's neuroimaging approach. Nature neuroscience, 19(9):1175–1187.

Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. The American journal of psychiatry, 160(4):636–645.

Grasby KL., et al., (2018). The genetic architecture of the human cerebral cortex. BioRxiv. 3

Greven, C. U., Merwood, A., van der Meer, J. M., Haworth, C. M., Rommelse, N., & Buitelaar, J. K. (2016). The opposite end of the attention deficit hyperactivity disorder continuum: genetic and environmental aetiologies of extremely low ADHD traits. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines, 57(4):523–531.

Grünblatt, E. (2019). Association study and a systematic meta-analysis of the VNTR polymorphism in the 3’1-UTR of dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. Neural Transm, 126(4):517-529.

Hesslinger, B., et al., (2001) Attention-deficit disorder in adults with or without hyperactivity: where is the difference? A study in humans using short echo (1)H-magnetic resonance spectroscopy. Neurosci. Lett.304, 117–9

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Hong, S. B., Zalesky, A., Fornito, A., Park, S., et al. (2014). Connectomic disturbances in attention-deficit/hyperactivity disorder: a whole-brain tractography analysis. Biological psychiatry, 76(8):656–663.

Ianes D., Marzocchi G. M., Sanna G., (2009), L'iperattività. Aspetti clinici e interventi psicoeducativi, Erickson, Trento

ICD-11 (2018): Classificazione internazionale delle malattie 11a revisione. OMS

Insel, T. C. (2010). Research Domain Criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. American Journal of Psychiatry(167, 748-751).

Irwin, L. N., Kofler, M. J., Soto, E. F., & Groves, N. B. (2019). Do children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) have set shifting deficits? Neuropsychology, 33(4):470–481.

Jacobsson, P. (2021) Adult ADHD and emerging models of maladaptive personality: a meta-analytic review. BMC Psychiatry Jun 1;21(1):282.

Johansen-Berg H., Rushworth M.F. (2009). Using diffusion imaging tu study human connectional anatomy. Annu Rev Neurosci 32, 75-94.

Kofler MJ, Raiker JS, et al. Is hyperactivity ubiquitous in ADHD or dependent on environmental demands? Evidence from meta-analysis. Clin Psychol Rev. 2016 Jun; 46:12-24.

Konrad, K., & Eickhoff, S. B. (2010). Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. Human brain mapping, 31(6), 904–916.

Korkman, R. et al. (2011). NEPSY -II Giunti ed.

Krause, J. (2008). SPECT and PET of the dopamine transporter in attention-deficit/hyperactivity disorder. Expert review of neurotherapeutics, 8(4): 611–625.

Lakoff, A. (2000). Adaptive Will: the evolution of Attention Deficit Disorder. Journal of History of the Behavioral Sciences. 36(2)149-69.

Larsson, H., Chang, Z., D'Onofrio, B. M., & Lichtenstein, P. (2014). The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. Psychological medicine, 44(10), 2223–2229.

Lee, YH., Gwan GS. (2018). BDNF 196 G/A and COMT Val158Met Polymorphisms and Susceptibility to ADHD: A Meta-Analysis. J Atten Disorder, 22(9):872-877.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Levi, G., Romani, M., Sogos, C., (1998) ADHD e percorsi evolutivi: appunti di ricerca. Psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, 65:45-52

Levy, T., Kronenberg, S., Crosbie, J., & Schachar, R. J. (2020). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms and suicidality in children: The mediating role of depression, irritability and anxiety symptoms. Journal of affective disorders, 265, 200–206.

Liverta Sempio O., (1998). Vygotskij, Piaget, Bruner. Cortina Raffaello.

Lucina, QU et al., (2017).Structure and Function of the Human Insula. J Clin Neurophysiol Jul;34(4):300-306

Myers, SJ., et al., (2019). Distinct roles of GRIN2A and GRIN2B variants in neurological conditions. F1000Res. Nov 20;8

Mac Master,F.P., et al., (2003). Protonspectroscopy in medication-free pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol.Psychiatry 53,184-7

Marzocchi G. M., Molin A., Poli S., (2000), Attenzione e metacognizione, Erickson, Trento

Masi, G., Muratori, P., Manfredi, A., Pisano, S., & Milone, A. (2015). Child behaviour checklist emotional dysregulation profiles in youth with disruptive behaviour disorders: clinical correlates and treatment implications. Psychiatry research, 225(1-2), 191–196.

Menon, V., (2011). Large scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. Trends in Cognitive Sciences. 15, 483-506

Moncrieff, J., & Timimi, S. (2013). The social and cultural construction of psychiatric knowledge: an analysis of NICE guidelines on depression and ADHD. Anthropology & medicine, 20(1), 59–71.

Muller, V.I: et al., (2018). Ten simple rules for neuroimaging meta-analysis. Neurosci. Biobehave, 84, 151-161

Nigg, J., Faraone, S. (2018). Toward Unraveling ADHD Pathophysiology: ADHD endophenotypes, research domain criteria (Rdoc) measures, and molecular genetic approaches. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 57(10).

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Nobile, M., et al., (2021) Brain Anatomical Mediators of GRIN2B Gene Association with Attention/Hyperactivity Problems: An Integrated Genetic-Neuroimaging Study. Geni 30;12(8):1193

Parnas, J. (2014). The RDoC program: psychiatry without psyche?. World Psychiatry, 13(1):46-7.

Pfanner, C., Ricci, F., Tacchi, A. (2020). Disturbi e traiettorie atipiche del neurosviluppo. Mc Graw Hill ed. pag 303-305.

Pievsky, M. A., & McGrath, R. E. (2018). The Neurocognitive Profile of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review of Meta-Analyses. Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists, 33(2), 143–157.

Plessen KJ, Allen EA, et al., (2016). Reduced error signalling in medication-naive children with ADHD: associations with behavioural variability and post-error adaptations. Psychiatry Neurosci. Mar;41(2):77-87.

Plichta, M. M., & Scheres, A. (2014). Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: a meta-analytic review of the fMRI literature. Neuroscience and biobehavioral reviews, 38, 125–134.

Plievsky, M., McGrath, R. (2018) The Neurocognitive Profile of Attention-deficit hyperactivity disorder: A Review of Meta-Analyses. Arch Clin Neuropsychol Mar 1;33(2):143-157.

Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., & Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. International Journal of Epidemiology, 43(2), 434–442.

Posner, J., Polanczyk, G., Sonuga-Barke, E. (2020). Attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet, 395:450-62.

Disfunzione della catecolamina Prince J. nel deficit di attenzione/disturbo da iperattività: un aggiornamento.J Clin Psicofarmaco2008;28:S39e45

Rafalovich, A., Mayes R. (2007). Suffer the restless children: the evolution of ADHD and paediatric stimulant use, 1900-80. Hist Psychiatry, 72(4):435-57.

Raichle, ME. (2015). The brain's default mode network. Annual Review of Neuroscience, 83:433-447.

Raichle, ME., MacLeod, AM., Snyder, AZ., Powera, WJ., Gusnard, D.A. et al. (2001). A default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci USA, 98(2):676-82.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Ramos, A., et al. (2020). A meta-analysis on verbal working memory in children and adolescents with ADHD. Clin Neuropsychol, 34(5):873-898.

Re, AM. et al. (2010). Batteria per la valutazione dei bambini con deficit di attenzione/iperattività. Erickson ed.

Reale, L., & Bonati, M. (2018). ADHD prevalence estimates in Italian children and adolescents: a methodological issue. Italian Journal of Pediatrics, 44(1).

Riva D., Taddei M., Bulgheroni S., (2018). The neuropsychology of basal ganglia. Eur J Paediatr Neurol Mar;22(2):321-326.

Romo, L. (2018). Attention-deficit hyperactivity disorder and addictions (substance and behavioral): Prevalence and characteristics in a multicenter study in France. J Behav Addict, 7(3):743-751.

Ross, C., Margolis, L. (2019). Research Domain Criteria: Strengths, Weaknesses, and Potential Alternatives for Future Psychiatric Research. Mol Neuropsychiatry, 5(4):218-236.

Rubinov, M., Bullmore, E. (2013). Fledgling pathoconnectomics of psychiatric disorders. Trends Cogn Sci, 17(12):641–647.

Rubinov, M., Sporns O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. Neuroimage, 52(3):1059–1069.

Ruggieri, M., Franzoni E,. (2020). Neurologia e psichiatria dello sviluppo. Pag 29-30. Edra Ed

Sanders, S., Rae T. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics, 135(4): e994-1001.

Schmahmann and Sherman, (1998). Brain, 121: 561-79

Shaw, P., et al., (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. Proc Natl Acad Sci. 104, 1949-54

Scholz Verena et al., (2000). Laterality, somatotopy and reproducibility of the basal ganglia and motor cortex during motor tasks. Brain Research. Vol 879(1-2) 204-215.

Seung, S. (2016). Connettoma, la nuova geografia della mente. Codice ed.

Silk, T. J., Vance, A., Rinehart, N., Bradshaw, J. L., & Cunnington, R. (2009). Structural development of the basal ganglia in attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. Psychiatry research, 172(3), 220–225.

SINPIA, (2002). Linee guida per il DDAI e i DSA. Ed. Erickson

Singh, I. (2008). ADHD, Culture and Education. Early child development and care, 178(4):347-61.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Singh, I. (2008). Beyond polemics: science and ethics of ADHD. Nature Reviews Neuroscience, 9(12):957–964.

Snyder, SM et al., (2015) Integration of an EEG biomarker with a clinician's ADHD evaluation. Brain Behav 5(04):e00330

Sonuga-Barke EJ. (2011). ADHD as a reinforcement disorder – moving from general effects to identifying (six) specific models to test. The journal of child psychology and psychiatry Editorial, 52(9):917-8.

Sonuga-barke, EJ. (2005). Causal models of attention deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. Biol Psychiatry 57(11):1231-38

Sporns, O. (2011). The human connectome: a complex network. Ann N Y Acad Sci., 1224:109-125.

Sporns, O. (2014). Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. Nat Neurosci., 17(5):652–660.

Sridhar, C., Bhat, S., Acharya, U. R., Adeli, H., & Bairy, G. M. (2017). Diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder using imaging and signal processing techniques. Computers in Biology and Medicine, 88, 93-99.

Statera, G. (2014). Metodologia e tecnica della ricerca sociale. Palumbo ed.

STRING1 https://string-db.org

Sudre, G., Choudhuri, S., Szekely, E., Bonner, T., Goduni, E., Sharp, W., & Shaw, P. (2017). Estimating the Heritability of Structural and Functional Brain Connectivity in Families Affected by Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. JAMA psychiatry, 74(1), 76–84.

Tang, W., (2020) Positive allosteric modulators that target NMDA receptors rectify loss-of-function GRIN variants associated with neurological and neuropsychiatric disorders. Neuropharmacology. Oct 15;177

Thompson, P. M., Jahanshad, N., Ching, C., et al., ENIGMA Consortium (2020). ENIGMA and global neuroscience: A decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. Translational psychiatry, 10(1), 100.

Tistarelli, N., Fagnani, C., Troianiello, M., Stazi, M. A., & Adriani, W. (2020). The nature and nurture of ADHD and its comorbidities: A narrative review on twin studies. Neuroscience and biobehavioral reviews, 109, 63–77.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Van Ewijk, H., Heslenfeld, D. J., Zwiers, M. P., Faraone, S. V., Luman, M., et al. (2014). Different mechanisms of white matter abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 53(7), 790–9.e3.

Verly M, Verhoeven J, Zink I, Mantini D, Peeters R, Deprez S, et al. (2014). Altered functional connectivity of the language network in ASD: Role of classical language areas and cerebellum. Neuroimage Clin. 4:374–82.

Vygotskij Lev S. Pensiero e linguaggio. Giunti Editore, 2007

Vilar, A., Pérez-Sola, V., Blasco, M. J., Pérez-Gallo, E., et al. (2019). Translational research in psychiatry: The Research Domain Criteria Project (RDoC). Investigación traslacional en psiquiatría: el marco Research Domain Criteria (RDoC). Revista de psiquiatria y salud mental, 12(3), 187–195.

Vloet, T. D., Gilsbach, S., Neufang, S., Fink, G. R., Herpertz-Dahlmann, B., & Konrad, K. (2010). Neural mechanisms of interference control and time discrimination in attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 49(4), 356–367.

Vogt, B. A. (2019). Cingulate impairments in ADHD: Comorbidities, connections, and treatment. Handbook of clinical neurology, 166, 297–314.

Weather, NW., (2020) DNA methylation and brain structure and function accross the life course: a systematic review. Neuroscience and biobehavioral 113:133-156

Wechsler, D. (2012). WISC IV Wechsler Intelligence Scale for Children-IV. Giunti ed.

Xia, M., He, Y. (2011). Magnetic resonance imaging and graph theoretical analysis of complex brain networks in neuropsychiatric disorders. Brain Connect. 1(5), 349–365.

Xu, J., (2015). Attentional performance is correlated with the local regional efficiency of intrinsic brain networks Front. Behav. Neurosci. Vol.9

Yadav, SK., Bath, AA., et al., (2021). Genetic variations influence brain changes in patiens with attention-deficit hyperactivity disorder. Translational Psychiatry 11:349

Yang, Y., et al., (2020). Effects of the *SNAP25* on Integration Ability of Brain Functions in Children With ADHD. J Atten Disord (October)

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Yeo BT., et al., (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. J Neurophysiol. 106, 1125-1165

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Risonanza magnetica strutturale (sMRI)		
Autore, anno	**N° studi inclusi**	**Studi inclusi**
Ellison-Wright et al., 2008	6	1. Brieber S, et al. Structural brain abnormalities in adolescents with autism spectrum disorder and patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2007, 48:1251-8 2. Carmona S, et al. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. Neurosci Lett 2005, 389:88-93 3. McAlonan GM, et al. Mapping brain structure in attention deficit-hyperactivity disorder: a voxel-based MRI study of regional gray and white matter volume. Psychiatry Res 2007, 154:171-80. 4. Overmeyer S, et al. Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. Psychol Med 2001, 31:1425-35. 5. Van't Ent D, et al. A structural MRI study in monozygotic twins concordant or discordant for attention/ hyperactivity problems: evidence for genetic and environmental heterogeneity in the developing brain. Neuroimage 2007, 35:1004-20. 6. Wang J, et al. Characterizing anatomic differences in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder with the use of deformation-based morphometry. AJNR Am J Neuroradiol 2007, 28:543-7.
Valera et al., 2007	21	1. Aylward EH, et al. (1996): Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 11:112–115. 2. Baumgardner TL, et al. (1996): Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. Neurology 47: 1–6. 3. Berquin PC, et al. (1998): Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: A morphometric MRI study. Neurology 50:1087–1093. 4. Bussing R, (2002): ADHD and conduct disorder: An MRI study in a community sample. World J Biol Psychiatry 3:216 –220. 5. Castellanos FX, et al. (2001): Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attentiondeficit/ hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 58:289 –295. 6. Castellanos FX, et al. (1996): Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention deficit hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 53:607– 616. 7. Castellanos FX, et al.(2002): Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. JAMA 288:1740 –1748 8. Durston S, et al. (2004): Magnetic resonance imaging of boys with attentiondeficit/ hyperactivity disorder and their unaffected siblings. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 43:332–340 9. Filipek PA, (1997): Volumetric MRI analysis: Comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. Neurology 48:589–601 10. Giedd JN, et al. (1994): Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 151:665– 669. 11. Hill DE, (2003): Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. Neuropsychology 17:496 –506. 12. Hynd GW, et al. (1993): Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. J Child Neurol 8:339 –347. 13. Hynd GW, (1990): Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit/ hyperactivity. Arch Neurol 47:919 –926. 14. Hynd GW, (1991): Corpus callosum morphology in attention-deficit hyperactivity disorder: Morphometric analysis of MRI. J Learn Disabil 24:141–146. 15. KatesWR, et al. (2002): MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome. Psychiatry Res 116:63–81. 16. Lyoo IK, (1996): The corpus callosum and lateral ventricles in children with attention-deficit hyperactivity disorder: A brain magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry 40:1060 –1063 17. Mataro M, (1997): Magnetic resonance imaging measurement of the caudate nucleus in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder and it relationship with neuropsychological and behavioral measures. Arch Neurol 54:963–968. 18. Mostofsky SH, (2002): Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/ hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 52:785–794. 19. Mostofsky SH, (1998): Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. J Child Neurol 13: 434–439 20. Pineda DA, (2002): Statistical analyses of structural magnetic resonance imaging of the head of the caudate nucleus in Colombian children with attention-deficit hyperactivity disorder. J Child Neurol 17:97–105 21. Semrud-Clikeman MS, . (1994): Attention-deficit hyperactivity disorder: Magnetic resonance imaging morphometric analysis of the corpus callosum. J AmAcad Child Adolesc Psychiatry 33:875– 881
Nakao et al., 2011	9	1. Brieber S. Structural brain abnormalities in adolescents with autism spectrum disorder and patients with attention deficit/hyperactivity disorder. J Child Psychol Psychiatry 2007; 48:1251–1258 2. Carmona S, Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. Neurosci Lett 2005; 389:88–93 3. Kobel M, Structural and functional imaging approaches in attention deficit/hyperactivity disorder: does the temporal lobe play a key role? Psychiatry Res 2010; 183:230– 236 4. McAlonan A. Mapping brain structure in attention deficit-hyperactivity disorder: a voxel-based MRI study of regional gray and white matter volume. Psychiatry Res 2007; 154:171–180 5. Overmeyer S, Distributed gray and white matte deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. Psychol Med 2001; 31:1425–1435 6. Rubia et al (non pubblicato) 7. Sasayama D. Neuroanatomical correlates of attention-deficit-hyperactivity disorder accounting for comorbid oppositional defiant disorder and conduct disorder. Psychiatry Clin Neurosci 2010; 64:394–402 8. Wang J, Characterizing anatomic differences in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder with the use of deformation-based morphometry. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28:543–54740. 9. Yang P. Absence of gender effect on children with attention-deficit/hyperactivity disorder as assessed by optimized voxel-based morphometry. Psychiatry Res 2008; 164:245–253

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Doppioni= 12		

Risonanza magnetica funzionale (fMRI)		
Autore, anno	**N° studi inclusi**	**Quali studi inclusi**
Cortese et al., 2012	39	1. Booth JR, Larger deficits in brain networks for response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). J Child Psychol Psychiatry 2005;46:94-111 2. Braet W, fMRI activation during response inhibition and error processing: the role of the DAT1 gene in typically developing adolescents and those diagnosed with ADHD. Neuropsychologia 2011;49:1641-1650. 3. Cao Q, Alerting deficits in children with attention deficit/hyperactivity disorder: event-related fMRI evidence. Brain Res 2008;1219:159-168. 4. Cerullo M, Differential brain activation during response inhibition in bipolar and attention-deficit hyperactivity disorders. Early Intervention in Psychiatry 2009;3:189-197. 5. Durston S, Neural and behavioral correlates of expectancy violations in attention-deficit hyperactivity disorder. J Child Psychol Psychiatry 2007;48:881-889. 6. Durston S,. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. Biol Psychiatry 2003;53:871-878. 7. Jansen O, Methylphenidate does not improve interference control during a working memory task in young patients with attention-deficit hyperactivity disorder. Brain Res 2011;1388:56-68. 8. Kobel M, Effects of methylphenidate on working memory functioning in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Eur J Paediatr Neurol 2009;13:516-523. 9. Kobel M, Structural and functional imaging approaches in attention deficit/hyperactivity disorder: does the temporal lobe play a key role? Psychiatry Res 2010;183:230-236. 10. Konrad K, Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry 2006;59:643-651. 11. Krauel K, Impact of emotional salience on episodic memory in attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry 2007;61:1370-1379. 12. Mostofsky SH, Atypical motor and sensory cortex activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study of simple sequential finger tapping. Biol Psychiatry 2006;59:48-56. 13. Passarotti AM, Emotion processing influences working memory circuits in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2010;49:1064-1080. 14. Passarotti AM, Neural correlates of response inhibition in pediatric bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Res 2010;181:36-43.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

15. Passarotti AM. Differential engagement of cognitive and affective neural systems in pediatric bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder. J Int Neuropsychol Soc 2010;16:106-117
16. Rubia K, Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naive adolescents with ADHD. Am J Psychiatry 2005;162:1067-1075.
17. Rubia K, Disorder-specific dissociation of orbitofrontal dysfunction in boys with pure conduct disorder during reward and ventrolateral prefrontal dysfunction in boys with pure ADHD during sustained attention. Am J Psychiatry 2009;166:83-94.
18. Rubia K, Disorder-specific dysfunction in right inferior prefrontal cortex during two inhibition tasks in boys with attention-deficit hyperactivity disorder compared to boys with obsessive-compulsive disorder. Hum Brain Mapp 2010;31:287-299.
19. Rubia K, Disorder-specific dysfunctions in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder compared to patients with obsessive-compulsive disorder during interference inhibition and attention allocation. Hum Brain Mapp 2011;32:601-611.
20. Rubia K, Dissociated functional brain abnormalities of inhibition in boys with pure conduct disorder and in boys with pure attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 2008;165:889-897.
21. Rubia K, Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. Am J Psychiatry 1999;156:891-896.
22. Rubia K, Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009;364:1919-1931.
23. Rubia K, Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naive children with ADHD during a rewarded continuous performance task. Neuropharmacology 2009;57:640-652.
24. Rubia K, Methylphenidate normalizes frontocingulate underactivation during error processing in attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2011;70:255-262.
25. Rubia K, Methylphenidate normalizes fronto-striatal underactivation during interference inhibition in medication-naive boys with attention-deficit hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacology 2011;36:1575-1586.
26. Rubia K, Shared and disorder specific prefrontal abnormalities in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure CD during interference inhibition and attention allocation. J Child Psychol Psychiatry 2009;50:669-678.
27. Rubia K, Temporal lobe dysfunction in medication-naive boys with attention-deficit/hyperactivity disorder during attention allocation and its relation to response variability. Biol Psychiatry 2007;62:999-1006.
28. Rubia K,. Disorder-specific inferior prefrontal hypofunction in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure conduct disorder during cognitive flexibility. Hum Brain Mapp 2010;31:1823-1833.
29. Schulz KP,. Brain activation gradients in ventrolateral prefrontal cortex related to persistence of ADHD in adolescent boys. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:47-5
30. Sheridan MA. Efficiency of the prefrontal cortex during working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46:1357-1366.
31. Silk T, Dysfunction in the fronto-parietal network in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): An fMRI study. Brain Imaging and Behavior 2008; 2:123-131.
32. Silk T, Fronto-parietal activation in attention-deficit hyperactivity disorder, combined type: functional magnetic resonance imaging study. Br J Psychiatry 2005;187:282-283.
33. Smith AB, Reduced activation in right lateral prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus in medication-naive adolescents with attention deficit hyperactivity disorder during time discrimination. J Child Psychol Psychiatry 2008;49:977-985.
34. Smith AB,. Task-specific hypoactivation in prefrontal and temporoparietal brain regions during motor inhibition and task switching in medication-naive children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 2006;163:1044-1051.
35. Spinelli S, Variability in post-error behavioral adjustment is associated with functional abnormalities in the temporal cortex in children with ADHD. J Child Psychol Psychiatry 2011;52:808-816.
36. Spinelli S. Different neural patterns are associated with trials preceding inhibitory errors in children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011;50:705-715.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

		37. Tamm L, Event-related FMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:1430-1440. 38. Tamm L, Parietal attentional system aberrations during target detection in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: event-related fMRI evidence. Am J Psychiatry 2006;163:1033-1043. 39. Vance A, Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. Mol Psychiatry 2007;12:826-32.
McCarthy et al., 2014	20	1. Bayerl M, (2010). Disturbed brain activation during a working memory task in drug-naive adult patients with ADHD. NeuroReport 21, 442–446. 2. Booth JR, (2005). Larger deficits in brain networks for response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Journal of Child Psychology and Psychiatry 46, 94–111 3. Cubillo A, (2010). Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood attention-deficit hyperactivity disorde (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching. Journal of Psychiatric Research 44, 629–639. 4. Dibbets P, (2009). Differences in feedback- and inhibition-related neural activity in adult ADHD. Brain and Cognition 70, 73–83 5. Dillo W, (2010). Neuronal correlates of ADHD in adults with evidence for compensation strategies – a functional MRI study with a Go/no-go paradigm. German Medical Science. 6. Durston S (2006). Inhibition-related neural activity in adult ADHD. Brain and Cognition 70, 73–83. 7. Kobel M, (2009). Effects of methylphenidate on working memory functioning in children with attention deficit/hyperactivity disorder. European Journal of Paediatric Neurology 13, 516–523. 8. Kooistra L, (2010). Preliminary fMRI findings on the effects of event rate in adults with ADHD. Journal of Neural Transmission 117, 655–662. 9. Mulligan RC, (2011). Neural correlates of inhibitory control in adult attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from the Milwaukee longitudinal sample. Psychiatry Research 194, 119–129. 10. Passarotti AM, (2010). Neural correlates of response inhibition in pediatric bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Research 181, 36–43. 11. Rubia K, (2010). Disorder-specific dysfunction in right inferior prefrontal cortex during two inhibition tasks in boys with attention-deficit hyperactivity disorder compared to boys with obsessive–compulsive disorder. Human Brain Mapping 31, 287–299. 12. Rubia K, (1999). Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. American Journal of Psychiatry 156, 891–896. 13. Rubia K, (2000). Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 24, 13–19 14. Rubia K, (2011a). Disorder-specific dysfunctions in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder compared to patients with obsessive-compulsive disorder during interference inhibition and attention allocation. Human Brain Mapping 32, 601–611. 15. Schneider MF, (2010). Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults – a functional magnetic resonance imaging (fMRI) STUDY. Psychiatry Research 183, 75–84. 16. Smith AB (2006). Task-specific hypoactivation in prefrontal and temporoparietal brain regions during motor inhibition and task switching in medication-naive children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. American Journal of Psychiatry 163, 1044–1051 17. Suskauer SJ, (2008). fMRI of intrasubject variability in ADHD: anomalous premotor activity with prefrontal compensation. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 47, 1141–1150. 18. Tamm L, (2004). Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 43, 1430–1440 19. Valera EM, (2005). Functional neuroanatomy of working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological Psychiatry 57, 439–447.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

		20. Valera EM, Brown A. (2010). Sex differences in the functional neuroanatomy of working memory in adults with ADHD. American Journal of Psychiatry 167, 86–94.
Hart et al., 2012	9	1. Christakou A, Disorder-specific functional abnormalities during sustained attention in youth with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and with autism. Mol Psychiatry 2013; 18(2): 236-44 2. Durston, S., (campione 1) 2007. Neural and behavioral correlates of expectancy violations in attention-deficit hyperactivity disorder. Journal of Child Psychology and Psychiatry 48, 881–889. 3. Durston, S., (campione 2) 2007. Neural and behavioral correlates of expectancy violations in attention-deficit hyperactivity disorder. Journal of Child Psychology and Psychiatry 48, 881–889. 4. Mostofsky, S.H., 2006. Atypical motor and sensory cortex activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study of simple sequential finger tapping. Biological Psychiatry 59, 48–56 5. Rubia, K., 1999. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. American Journal of Psychiatry 156, 891–896. 6. Rubia, K., 2001. Neuropsychological analyses of impulsiveness in childhood hyperactivity. British Journal of Psychiatry 179, 138–143 7. Rubia, K., 2009a. Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences 364, 1919–1931. 8. Rubia, K., 2009a. Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences 364, 1919–1931 9. Smith, A.B., 2008. Reduced activation in right lateral prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus in medication-naive adolescents with attention deficit hyperactivity disorder during time discrimination. Journal of Child Psychology and Psychiatry 49, 977–985.
Samea et al., 2019	96 studi di cui 68 fMRI	**Task Based fMRI Studies** 1. Bedard AC, Reduced prefrontal efficiency for visuospatial working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2014; 53(9): 1020-30.e6 2. Bollmann S, Age-dependent and -independent changes in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during spatial working memory performance. The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2017; 18(4): 279-90. 3. Booth JR, Larger deficits in brain networks for response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). J Child Psychol Psychiatry 2005; 46(1): 94-111. 4. Braet W, fMRI activation during response inhibition and error processing: the role of the DAT1 gene in typically developing adolescents and those diagnosed with ADHD. Neuropsychologia 2011; 49(7): 1641-50. 5. Cao Q, Alerting deficits in children with attention deficit/hyperactivity disorder: event-related fMRI evidence. Brain research 2008; 1219: 159-68. 6. Cerullo MA, Differential brain activation during response inhibition in bipolar and attention-deficit hyperactivity disorders. Early intervention in psychiatry 2009; 3(3): 189-97. 7. Chou TL, Differential therapeutic effects of 12-week treatment of atomoxetine and methylphenidate on drug-naive children with attention deficit/hyperactivity disorder: A counting Stroop functional MRI study. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology 2015; 25(12): 2300-10. 8. Christakou A, Disorder-specific functional abnormalities during sustained attention in youth with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and with autism. Mol Psychiatry 2013; 18(2): 236-44. 9. Durston S, Activation in ventral prefrontal cortex is sensitive to genetic vulnerability for attention-deficit hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2006; 60(10): 1062-70. 10. Durston S, Neural and behavioral correlates of expectancy violations in attention-deficit hyperactivity disorder. J Child Psychol Psychiatry 2007; 48(9): 881-9.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

11. Ercan ES, Decreasing ADHD phenotypic heterogeneity: searching for neurobiological underpinnings of the restrictive inattentive phenotype. Eur Child Adolesc Psychiatry 2016; 25(3): 273-82.
12. Fan LY, Neural correlates of inhibitory control and visual processing in youths with attention deficit hyperactivity disorder: a counting Stroop functional MRI study. Psychol Med 2014; 44(12): 2661-71.
13. Finger EC, Abnormal ventromedial prefrontal cortex function in children with psychopathic traits during reversal learning. Arch Gen Psychiatry 2008; 65(5): 586-94.
14. Hart H, Pattern classification of response inhibition in ADHD: toward the development of neurobiological markers for ADHD. Hum Brain Mapp 2014; 35(7): 3083-94.
15. Hart H, Predictive neurofunctional markers of attention-deficit/hyperactivity disorder based on pattern classification of temporal processing. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2014; 53(5): 569-78.e1.
16. Hauser TU, Role of the medial prefrontal cortex in impaired decision making in juvenile attention-deficit/hyperactivity disorder. JAMA Psychiatry 2014; 71(10): 1165-73.
17. Hwang S, Executive attention control and emotional responding in attention-deficit/hyperactivity disorder--A functional MRI study. Neuroimage Clin 2015; 9: 545-54.
18. Iannaccone R, Classifying adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) based on functional and structural imaging. Eur Child Adolesc Psychiatry 2015; 24(10): 1279-89.
19. Janssen TW, Neural correlates of response inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A controlled version of the stop-signal task. Psychiatry Res 2015; 233(2): 278-84.
20. Kohls G, Differentiating neural reward responsiveness in autism versus ADHD. Dev Cogn Neurosci 2014; 10: 104-16.
21. Konrad K, Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry 2006; 59(7): 643-51.
22. Krauel K, Impact of emotional salience on episodic memory in attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry 2007; 61(12): 1370-9.
23. Li Y, Neural hyperactivity related to working memory in drug-naive boys with attention deficit hyperactivity disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014; 53: 116-22.
24. Ma I. Ventral striatal hyperconnectivity during rewarded interference control in adolescents with ADHD. Cortex 2016; 82: 225-36.
25. Ma J, Compensatory brain activation in children with attention deficit/hyperactivity disorder during a simplified Go/No-go task. Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996) 2012; 119(5): 613-9.
26. Massat I, Hyperactivity in motor response inhibition networks in unmedicated children with attention deficit-hyperactivity disorder. World J Biol Psychiatry 2016: 1-11.
27. Massat I,. Working memory-related functional brain patterns in never medicated children with ADHD. PLoS One 2012; 7(11): e49392.
28. Metin B,. Reward Processing Deficits During a Spatial Attention Task in Patients With ADHD: An fMRI Study. J Atten Disord 2017: 1087054717703188.
29. Mostofsky SH, Atypical motor and sensory cortex activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study of simple sequential finger tapping. Biol Psychiatry 2006; 59(1): 48-56.
30. Norman L, J. Shared and disorder-specific task-positive and default mode network dysfunctions during sustained attention in paediatric Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder and obsessive/compulsive disorder. NeuroImage: Clinical 2017; 15 181–93.
31. Norman LJ, Frontostriatal Dysfunction During Decision Making in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. Biological psychiatry Cognitive neuroscience and neuroimaging 2018.
32. Norman LJ, Neural dysfunction during temporal discounting in paediatric Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. Psychiatry Res 2017; 269: 97-105.
33. O'Conaill CR, Visual search for feature conjunctions: an fMRI study comparing alcohol-related neurodevelopmental disorder (ARND) to ADHD. Journal of neurodevelopmental disorders 2015; 7(1): 10.
34. Orinstein AJ, Brain activity in predominantly-inattentive subtype attention-deficit/hyperactivity disorder during an auditory oddball attention task. Psychiatry Res 2014; 223(2): 121-8.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

35. Passarotti AM, Emotion processing influences working memory circuits in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2010; 49(10): 1064-80.
36. Passarotti AM, Neural correlates of response inhibition in pediatric bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Res 2010; 181(1): 36-43.
37. Passarotti AM. Differential engagement of cognitive and affective neural systems in pediatric bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder. Journal of the International Neuropsychological Society : JINS 2010; 16(1): 106-17.
38. Poissant H, Forethought in Youth with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: An fMRI Study of Sex-Specific Differences. Psychiatry journal 2016; 2016: 6810215.
39. Posner J, Abnormal amygdalar activation and connectivity in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011; 50(8): 828-37.e3.
40. Posner J, The attenuation of dysfunctional emotional processing with stimulant medication: an fMRI study of adolescents with ADHD. Psychiatry Res 2011; 193(3): 151-60.
41. Rubia K, Disorder-specific dissociation of orbitofrontal dysfunction in boys with pure conduct disorder during reward and ventrolateral prefrontal dysfunction in boys with pure ADHD during sustained attention. Am J Psychiatry 2009; 166(1): 83-94.
42. Rubia K, Disorder-specific dysfunction in right inferior prefrontal cortex during two inhibition tasks in boys with attention-deficit hyperactivity disorder compared to boys with obsessive-compulsive disorder. Hum Brain Mapp 2010; 31(2): 287-99.
43. Rubia K, Disorder-specific dysfunctions in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder compared to patients with obsessive-compulsive disorder during interference inhibition and attention allocation. Hum Brain Mapp 2011; 32(4): 601-11.
44. Rubia K, Disorder-specific inferior prefrontal hypofunction in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure conduct disorder during cognitive flexibility. Hum Brain Mapp 2010; 31(12): 1823-33.
45. Rubia K, Dissociated functional brain abnormalities of inhibition in boys with pure conduct disorder and in boys with pure attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 2008; 165(7): 889-97.
46. Rubia K, Shared and disorder-specific prefrontal abnormalities in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure CD during interference inhibition and attention allocation. J Child Psychol Psychiatry 2009; 50(6): 669-78.
47. Rubia K,. Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naive adolescents with ADHD. Am J Psychiatry 2005; 162(6): 1067-75.
48. Rubia K,. Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences 2009; 364(1525): 1919-31.
49. Schwarz NF,. Antisaccade-related brain activation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder--A pilot study. Psychiatry Res 2015; 234(2): 272-9.
50. Sheridan MA, Efficiency of the prefrontal cortex during working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46(10): 1357-66.
51. Silk TV. Dysfunction in the Fronto-Parietal Network in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): An fMRI Study. Brain Imaging and Behavior 2008; 2: 123–31.
52. Siniatchkin MG, Behavioural Treatment Increases Activity in the Cognitive Neuronal Networks in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. Brain Topogr 2012; 25 332–44.
53. Smith AB, Reduced activation in right lateral prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus in medication-naive adolescents with attention deficit hyperactivity disorder during time discrimination. J Child Psychol Psychiatry 2008; 49(9): 977-85.
54. Smith AB, Task-specific hypoactivation in prefrontal and temporoparietal brain regions during motor inhibition and task switching in medication-naive children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 2006; 163(6): 1044-51.
55. Spinelli S, Different neural patterns are associated with trials preceding inhibitory errors in children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011; 50(7): 705-15.e3.
56. Spinelli S, Variability in post-error behavioral adjustment is associated with functional abnormalities in the temporal cortex in children with ADHD. J Child Psychol Psychiatry 2011; 52(7): 808-16.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

		57. Stevens MC PG, Functional Neuroimaging Evidence for Distinct Neurobiological Pathways in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging 2017: 1-11. 58. Tamm L, Event-related FMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43(11): 1430-40. 59. Tamm L, Parietal attentional system aberrations during target detection in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: event-related fMRI evidence. Am J Psychiatry 2006; 163(6): 1033-43. 60. Tamm L,. Fluid reasoning deficits in children with ADHD: evidence from fMRI. Brain research 2012; 1465: 48-56. 61. Tegelbeckers J, Altered salience processing in attention deficit hyperactivity disorder. Hum Brain Mapp 2015; 36(6): 2049-60. 62. van Ewijk H, Neural correlates of visuospatial working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder and healthy controls. Psychiatry Res 2015; 233(2): 233-42. 63. van Rooij D, Distinguishing Adolescents With ADHD From Their Unaffected Siblings and Healthy Comparison Subjects by Neural Activation Patterns During Response Inhibition. Am J Psychiatry 2015; 172(7): 674-83. 64. Vance A. Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. Molecular psychiatry 2007; 12(9): 826-32, 793. 65. Vetter NC,. Anterior insula hyperactivation in ADHD when faced with distracting negative stimuli. Hum Brain Mapp 2018. 66. Vloet TD. Neural mechanisms of interference control and time discrimination in attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2010; 49(4): 356 67. von Rhein D,. Increased neural responses to reward in adolescents and young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2015; 54(5): 394-402. 68. Wang S,. Altered neural circuits related to sustained attention and executive control in children with ADHD: an event-related fMRI study. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 2013; 124(11): 2181-90.
Doppioni: 43		

Resting state fMRI		
Autore, anno	**N° studi inclusi**	**Quali studi inclusi**
Cortese et al., 2020	24	1. An L, Methylphenidate normalizes resting-state brain dysfunction in boys with attention deficit hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacology 2013;38:1287-95. 2. Cao QJ, [Brain functions in attention deficit hyperactivity disorder combine and inattentive subtypes: A resting-state functional magnetic resonance imaging study]. Beijing Da Xu Xue Bao Yi Xue Ban 2007;39:261-5. 3. Cao X, Abnormal resting-state functional connectivity patterns of the putamen in medication-naive children with attention deficit hyperactivity disorder. Brain Res 2009;1303:195-206. 4. Hong SB. Functional dysconnectivity of corticostriatal circuitry and differential response to methylphenidate in youth with attentiondeficit/ hyperactivity disorder. J Psychiatry Neurosci 2015;40:46-57. 5. Icer S, Can functional connectivity at resting brain in ADHD indicate the impairments in sensory-motor functions and face/emotion recognition? J Med Biol Engineering. 38 2018;1:138-49. 6. Jiang K. [Intensity of functional connection between bilateral hemispheres of children with attention-deficit hyperactivity disorder by functional magnetic resonance imaging]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2014; 94:3649-51. 7. Karalunas SL, Subtyping attentiondeficit/ hyperactivity disorder using temperament dimensions: toward biologically based nosologic criteria. JAMA Psychiatry 2014;71:1015-24. 8. Kim JI, The effects of GRIN2B and DRD4 gene variants on local functional connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. Brain Imaging Behav 2018;12:247-57 9. Kim SM. Balance Deficit and Brain Connectivity in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Psychiatry Investig 2017;14:452-7. 10. Li F, Intrinsic brain abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional MR imaging study. Radiology 2014;272:514-23. 11. Lin H, Functional connectivity of attention-related networks in drug-naive children with ADHD. J Atten Disord 2018:1087054718802017.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

		12. Lin HY. Altered resting-state frontoparietal control network in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Int Neuropsychol Soc 2015;21:271-84. 13. McLeod KR, Atypical within- and between-hemisphere motor network functional connections in children with developmental coordination disorder and attentiondeficit/ hyperactivity disorder. Neuroimage Clin 2016; 12:157-64. 14. Mennes M, Resting state functional connectivity correlates of inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Front Psychiatry 2011;2:83. 15. Mizuno Y, Catechol-O-methyltransferase polymorphism is associated with the cortico-cerebellar functional connectivity of executive function in children with attentiondeficit/ hyperactivity disorder. Sci Rep 2017; 7:4850. 16. Posner J, A multimodal MRI study of the hippocampus in medication-naive children with ADHD: what connects ADHD and depression? Psychiatry Res 2014;224:112-8. 17. Pruim RHR, An integrated analysis of neural network correlates of categorical and dimensional models of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 2019;4:472-83. 18. Qian X. Large-scale brain functional network topology disruptions underlie symptom heterogeneity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Neuroimage Clin 2019;21:101600. 19. Shang CY. A haplotype of the dopamine transporter gene modulates regional homogeneity, gray matter volume, and visual memory in children with attentiondeficit/ hyperactivity disorder. Psychol Med 2018; 48:2530-40. 20. Shekarchi B LM. Altered resting-state functional connectivity patterns of Several frontal and DMN related areas in children with attention deficit hyperactivity disorder. Biosciences Biotechnology Research Asia 2014;11:761-6. 21. Yang S, [Altered patterns of functional connectivity of posterior cingulat cortex on resting-state magnetic resonance imaging in children with attention-deficit or hyperactivity disorder]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2013;93:1881-5. 22. Yu X, Integrity of amygdala subregion-based functional networks and emotional lability in drug-naive boys with ADHD. J Atten Disord 2016. 23. Yang RX, [Study on attention-deficit hyperactivity disorder in children based on resting-state functional magnetic resonance imaging]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2013;15:723-7. 24. Yoo JH, Treatment effect of methylphenidate on intrinsic functional brain network in medication-naive ADHD children: a multivariate analysis. Brain Imaging Behav 2018;12:518-
Gao et al., 2019	16	1. Cao X, (2009) Abnormal resting-state functional connectivity patterns of the putamen in medication-naive children with attention deficit hyperactivity disorder. Brain Research 1303, 195–206 2. Costa Dias TG, (2013) Reward circuit connectivity relates to delay Psychological Medicine 2483 discounting in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. European Neuropsychopharmacology 23, 33–45. 3. Hong SB, (2015) Functional dysconnectivity of corticostriatal circuitry and differentialresponse to methylphenidate in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of Psychiatry and Neuroscience 40, 46–57. 4. Karalunas SL, (2014) Subtyping attention-deficit/hyperactivity disorder using temperament dimensions: toward biologically based nosologic criteria. JAMA Psychiatry 71, 1015–1024. 5. Li F, He N, Li Y, (2014) Intrinsic brain abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional MR imaging study. Radiology 272, 514–523. 6. Lin HY, (2015) Altered restingstate frontoparietal control network in children with attention-deficit hyperactivity disorder. Journal of the International Neuropsychological Society 21, 271–284 7. McLeod KR, (2014) Functional connectivity of neural motor networks is disrupted in children with developmental coordination disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. NeuroImage: Clinical 4, 566–575 8. Mennes M, (2011) Resting state functional connectivity correlates of inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Frontiers in Psychiatry 2, 83. 9. Mills KL, (2012) Altered cortico-striatal-thalamic connectivity in relation to spatial working memory capacity in children with ADHD. Frontiers in Psychiatry 3, 2 10. Mizuno Y, (2017) Catechol-o-methyltransferase polymorphism is associated with the cortico-cerebellar functional connectivit of executive function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Scientific Reports 7, 4850. 11. Oldehinkel M, 2016. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms coincide with altered striatal connectivity. Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging 1, 353–363 12. Posner J, (2014b) A multimodal MRI study of the hippocampus in medication-naive children with ADHD: what connects ADHD and depression? Psychiatry Research: Neuroimaging 224, 112–118. 13. Posner J, (2013) Dissociable attentional and affective circuits in medication-naive children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychiatry Research: Neuroimaging 213, 24–30. 14. Sun L, (2012) Abnormal functional connectivity between the anterior cingulate and the default mode network in drug-naive boys with attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Research: Neuroimaging 201, 120–127. 15. Tian L, (2006) Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. Neuroscience Letters 400, 39–43 16. Uytun MC, (2016) Default mode network activity and neuropsychological profile in male children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder. Brain Imaging and Behavior 11, 1561–1570
Samea et al., 2019	96 studi di cui 6 RSfMRI	**Resting State fMRI Studies:** 1. Alonso Bde C, A multi-methodological MR resting state network analysis to assess the changes in brain physiology of children with ADHD. PLoS One 2014; 9(6): e99119. 2. An L, Local synchronization and amplitude of the fluctuation of spontaneous brain activity in attention-deficit/hyperactivity disorder: a resting-state fMRI study. Neuroscience bulletin 2013; 29(5): 603-13. 3. Cao Q, Abnormal neural activity in children with attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. Neuroreport 2006; 17(10): 1033-6. 4. Di Martino A, Shared and distinct intrinsic functional network centrality in autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2013; 74(8): 623-32. 5. Tian L, Enhanced resting-state brain activities in ADHD patients: a fMRI study. Brain & development 2008; 30(5): 342-8. 6. Zang YF, Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. Brain & development 2007; 29(2): 83-91.
Doppioni: 6		

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Imaging in tensore di diffusione (DTI)		
Autore, anno	**N° studi inclusi**	**Quali studi inclusi**
Chen et al., 2016	7	1. Chuang, T.C., 2013. Diffusion tensorimaging study of white matter fiber tracts in adolescentattention-deficit/hyperactivity disorder. Psychiatry Res. 211, 186–187. 2. Cooper, M., 2014. White matter microstructure predictsautistic traits in attention-deficit/hyperactivity disorder. J. Autism Dev. Disord.44, 2742–2754. 3. de Luis-García, R., UT 2015. Attentiondeficit/hyperactivity disorder and medication with stimulants in youngchildren: a DTI study. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 57,176–184. 4. de Luis-García, R., NT 2015. Attentiondeficit/hyperactivity disorder and medication with stimulants in youngchildren: a DTI study. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 57,176–184. 5. Nagel, B.J., 2011. Altered white matter microstructure in children withattention-deficit/hyperactivity disorder. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry50, 283–292. 6. O'Conaill, C.R., 2015. Visual search for feature conjunctions: anfMRI study comparing alcohol-related neurodevelopmental disorder (ARND)to ADHD. J. Neurodev. Disord. 7, 10. 7. Silk, T.J., 2009. White-matter abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensorimaging study. Hum. Brain Mapp. 30, 2757–2765

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Appendice B

Tabella 1. Caratteristiche delle metanalisi incluse di sMRI

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; ROI, regione di interesse; VBM, voxel-based morphometry.

Risonanza magnetica strutturale (sMRI)						
Autore e anno	**Obiettivo**	**(i) Database consultati (ii) Tipo di disegno di studio incluso (iii) Anno di pubblicazione (iv) Criteri inclusione (v) Criteri esclusione (vi) Data in cui è stata eseguita la ricerca**	**n° studi inclusi**	**(i) Campione ADHD (età media) (ii) Controllo (età media)**	**Outcome**	**P Value max per α=0,05**
Valera et al., 2007*	Identificare differenze strutturali cerebrali volumetriche e di area ADHD/controlli	(i) PubMed e PsycINFO (ii) Non specificato (iii) Senza limiti temporali (iv) Lingua inglese; differenza di volume o area e deviazione standard delle ROI (v) Studi VBM; gemelli o fratelli come unico gruppo di controllo. (vi) Gennaio 2005	21	565 (11) 583 (11.3)	riduzioni significative di volume ed area cerebellari (in particolare del vermis), dello splenio del corpo calloso, del volume cerebrale totale e destro, del caudato destro, delle regioni pre e frontale	p< 0.001
Ellison-Wright et al., 2008*	Identificare alterazioni densitometriche nella materia grigia ADHD/controlli normali	(i) PubMed (ii) Non specificato (iii) Senza limiti temporali (iv) Presenza di un gruppo di controllo; analisi VBM; dati riportati come coordinate 3D nello spazio stereotassico. (v) Studi con < 6 partecipanti (vi) Marzo 2008	6	(i) 114 (12.5) (ii) 143 (/)	riduzione densitometrica della materia grigia nella regione destra pallido/putaminale	p < 0.05

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Nakao et al., 2011*	Identificare anomalie strutturali nell'ADHD	(i) PubMed, ScienceDirect, Web of Knowledge, Scopus (ii) Non specificato (iii) 2001-2011 (iv) Studi VBM (v) Set di dati duplicati; studi con campioni non clinici; senza gruppo di confronto; partecipanti ADHD con anomalie cromosomiche; studi con < 10 pazienti. (vi) Non riportato	14 studi (9 su bambini e 5 su adulti)	(i) 202 (11.1) (ii) 198 (/)	riduzione del volume gangliare destro (putamen, globo pallido e caudato). *Le differenze del volume del putamen fra ADHD e soggetti di controllo, diminuiscono nel corso del tempo.*	p <0.01
Hoogman et al., 2017*	Valutazione anomalie strutturali sottocorticali	(i) ENIGMA database (ii) Caso-controllo -Studi di coorte (iii) 2009-2015 (iv) Studi VBM (v) Paucità campionaria ed eterogeneità metodologica (vi) Non riportato	Database ENIGMA	(i) 1713 (14) (ii) 1529 (14)	riduzioni di volume a carico di: nuclei accumbens, caudato e putamen, dell'amigdala e dell'ippocampo.	p < 0.056

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Hoogman et al., 2019*	Valutazione spessori ed aree regionali corticali	(i) ENIGMA database (ii) Caso-controllo -Studi di coorte (iii) 2009-non riportato (iv) Studi VBM (v) Paucità campionaria ed eterogeneità metodologica (vi) Non riportato	Database ENIGMA	(i) 1081 (9) (ii) 1048 (9)	Spessore corticale ridotto ($p<0,001$): polo temporale, giro fusiforme, giro precentrale, giro paraippocampale Area ridotta: giro temporale mediale, giro frontale mediale	$p<0,05$

Tabella 2. Caratteristiche delle metanalisi incluse, riguardanti la risonanza magnetica funzionale (fMRI).
ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; ROI, regione di interesse; FWE, Family Wise Error; IFC, corteccia frontale inferiore destra; DMN, default mode network; DLPFC, corteccia prefrontale dorsolaterale; IFC, corteccia prefrontale inferiore.

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Risonanza magnetica funzionale fMRI						
Autore e anno*	**Obiettivo**	**(i) Database consultati** **(ii) Tipo di disegno di studio incluso** **(iii) Anno di pubblicazione** **(iv) Criteri inclusione** **(v) Criteri esclusione** **(vi) Data in cui è stata eseguita la ricerca**	**n° studi inclusi**	**(i) Campione ADHD (età media)** **(ii) Controllo (età media)**	**Outcome**	**P Value max**
Cortese et al., 2012*	Identificare differenze funzionali nei tasks di *inibizione*, *working-memory*, *vigilanza-attenzione*	(i) PubMed, PsycINFO, Ovid, Medline, Embase, WfS, Cinhal, NeuroSynth (ii) Non riportato (iii) 2005–2011 (iv) Diagnosi di ADHD secondo DSM-IV o ICD-10; gruppo di confronto con sviluppo tipico; dati riportati come coordinate 3D nello spazio stereotassico; contrasti tra i gruppi. (v) Metodo diverso dalla fMRI; partecipanti con sintomi di ADHD ma senza diagnosi formale; valutazione effetto del farmaco senza riportare i dati fMRI al basale; solo contrasti all'interno del gruppo; analisi *a priori* della regione di interesse; riportava solo disattivazioni; inclusione di adulti con ADHD in remissione parziale. (vi) Giugno 2011	55 (39 su bambini e 16 su adulti)	(i) 552 (12.9) (ii) 614 (/)	Ipoattivazione nelle regioni frontale bilaterale, parietale destra, temporale destra e putamen. Iperattivazione del giro angolare destro/giro occipitale mediale, corteccia cingolata posteriore e corteccia cingolata mediale. In relazione ai network neurali: ipoattivazione dei sistemi coinvolti nelle funzioni esecutive (*frontoparietal network*) e di attenzione (*ventral attention network*). Iperattivazione nel *DMN* e *circuiti somatomotori e visivi.*	$p < 0.05$

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Risonanza magnetica funzionale fMRI						
Hart et al., 2012*	Identificare differenze funzionali tra pazienti con ADHD e controlli nelle funzioni di *timing*	(i) PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Web of Knowledge, Scopus (ii) Non riportato (iii) Senza limiti temporali (iv) Funzioni di timing (v) Analisi ROI; no coordinate per il contrasto (vi) Non riportato	11 (9 su bambini e 2 su adulti	(i) 108 (13.5) (ii) 107 (13.8)	Ridotta attivazione in regioni coinvolte nelle funzioni di *timing*: cervelletto, corteccia frontale inferiore IFC sinistra e lobo parietale inferiore di sinistra. Aumento attivazione nel precuneo e cingolato posteriore, presumibilmente in relazione a problemi con la disattivazione del DMN.	$p < 0.005$
McCarthy et al., 2014*	Identificare un modello di disfunzione neurale (differenze di attivazione tra i due gruppi in *N-Back, Stop Task, Go-No-Go tasks)*	(i) PubMed, Science Direct, Web of Knowledge, Scopus (ii) Non riportato (iii) Senza limiti temporali (iv) fMRI; gruppo di controllo; metodi di correzione come FWE, *false discovery rate*, *cluster enhanced thresholding;* lingua inglese. (v) Studi ROI; comorbidità; dataset duplicati; review; singoli casi studio; uso di strumenti di screening per confermare la diagnosi di ADHD (vi) Gennaio 2012	20	(i) 334 (/) (ii) 374 (/)	Ipoattività frontale *Stop task:* ridotta attivazione nel giro frontale inferiore bilaterale, giro frontale superiore e mediale destro. *Go/no-go task:* ridotta attivazione nel giro frontale mediale sinistro e caudato destro. *N-back* task: ridotta attivazione del giro frontale superiore bilaterale e giro frontale mediale sinistro	$p < 0.005$

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Tabella 3. Caratteristiche delle metanalisi incluse, riguardanti la risonanza magnetica funzionale a riposo (Resting-State fMRI).
ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; rs-FC, Resting-state functional connectivity; SBC, seed-based connectivity; DMN, default mode network; FPN, frontoparietal network; AN, affective network; VAN, ventral attention network; DAN, dorsal attention network; SSN, somatosensory network; VS, visual network.

Risonanza magnetica funzionale a riposo (Resting-State fMRI)						
Autore e anno	**Obiettivo**	**(i) Database consultati** **(ii) Tipo di disegno di studio incluso** **(iii) Anno di pubblicazione** **(iv) Criteri inclusione** **(v) Criteri esclusione** **(vi) Data in cui è stata eseguita la ricerca**	**n° studi inclusi**	**(i) Campione ADHD (età media)** **(ii) Controllo (età media)**	**Outcome**	**P Value max**
Gao et al., 2019*	Identificazione modelli di connettività disfunzionale	(i) PubMed, Web of Science, EMBASE (ii) Non riportato (iii) Senza limiti temporali (iv) Diagnosi ADHD secondo il DSM-IV, DSM-5 o ICD-10; controllo con sviluppo tipico; studi con tecniche rs-FC; dati riportati come coordinate 3D nello spazio stereotassico (v) No *seed-based* rsFC; analisi limitate a ROI predefiniti; sovrapposizione partecipanti (vi) Novembre 2018	21 (16 su bambini, 5 su adulti).	(i) 497 (11.15) (ii) 464 (11.4)	Alterazioni della connettività funzionale in diversi network: -Ipoconnettività all'interno del DMN -Iperconnettività tra FPN DMN e AN (corteccia orbitofrontale), *associata con disregolazione emotiva ed impulsività.* -Ipoconnettività tra FPN e le regioni del VAN (putamen e	p < 0.005

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Risonanza magnetica funzionale a riposo (Resting-State fMRI)						
					insula) e del SSN (giro precentrale).	
Cortese et al., 2020*	Identificazione modelli diconnettività disfunzionale e spaziale	(i) Pubmed, Ovid MEDLINE, Biological Abstracts, EMBASE, PsycINFO, BIOSIS Previews e Web of Knowledge, Biological Abstracts, BIOSIS, Food Science and Technology Abstracts (ii) Senza restrizione per tipologia di studio (iii) Senza limiti temporali (iv) Studi rs-fMRI con approccio SBC o altri metodi (non-SBC); intero volume cerebrale; confronto tra ADHD e controlli con sviluppo tipico. (v) Non rispetto dei criteri inclusione (vi) Aprile 2019	30 (24 su bambini, 6 su adulti).	(i) 889 (10.7) (ii) 668 (/)	Mancanza di convergenza di connettività spaziale tra studi compatibile con due modelli: 1) adhd come disturbo di interfaccia tra diversi network neurali specifico al singolo pz 2) coinvolgimento dei medesimi network, ma con alterazioni variabili in funzione del singolo assetto neurale	/
Sutcubasi et al., 2020*	Identificazione modelli di connettività disfunzionale	(i) Pubmed, Web of Science (ii) Senza restrizione per tipologia di studio (iii) Senza limiti temporali (iv) Solo studi seed-based (seed-to-seed o seed-to-voxel) (v) Non focalizzati sui networks predefiniti, analisi ICA (vi) Maggio 2020	20 (16 pediatrici 4 su adulti)	(i) 855 (11) (ii) 1030 (11,2)	Connettività alterata tra DMN, cognitive control network (CCN), affective/motivational network (AMN) e salience network (SN)	

Tabella 4. Caratteristiche delle metanalisi incluse, riguardanti l'imaging in tensore di diffusione (DTI).

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; FA, fractional anisotropy; TBSS, Tract-based spatial statistics; WM, white matter; ILF, fascicolo longitudinale inferiore; IFOF, fascicolo fronto-occipitale inferiore.

Imaging in tensore di diffusione (DTI)						
Autore e anno	**Obiettivo**	**(i) Database consultati** **(ii) Tipo di disegno di studio incluso** **(iii) Anno di pubblicazione** **(iv) Criteri inclusione** **(v) Criteri esclusione** **(vi) Data in cui è stata eseguita la ricerca**	**n° studi inclusi**	**(i) Campione ADHD (età media)** **(ii) Controllo (età media)**	**Outcome**	**P Value max**
Chen et al., 2016*	Identificare differenze strutturali nella WM tra ADHD e controlli normali	(i) PubMed, Web of Science, EMBASE, EBSCO, Clinical Key, Science Direct (ii) Non riportato (iii) Senza limiti temporali (iv) Lingua inglese; diagnosi ADHD e gruppo di controllo sano; studi DTI con approccio TBSS; studi che comparano tra i due gruppi le alterazioni dell'indice FA nello spazio stereotassico utilizzando coordinate standard tridimensionali (Talairach o MNI) (v) Revisioni; non rispetto dei criteri di inclusione (vi) Ottobre 2015	10 (7 pediatrici e 3 su adulti)	(i) 293 (12.07) (ii) 246 (12.4)	Significativa alterazione della WM (riduzione indice FA) nello splenio del corpo calloso, nello strato sagittale destro e nel tapetum sinistro del corpo calloso dei pazienti con ADHD, con il coinvolgimento di tratti del cingolo destro, del ILF destro, del IFOF destro e sinistro. *Queste interruzioni nei tratti della WM sono correlate alla comunicazione interemisferica, ai circuiti cerebrali posteriori e al sistema limbico.*	p <0.05

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Aoky et al., 2018*	Comparazione valori FA tra adhd e controlli	(i) Pubmed, Embase, Web of Knowledge, Eric (ii) Non riportato (iii) Sino al 2016 (iv) Adeguatezza metodologica, solo patologia in corso (v) Adhd in remissione, comorbidità (vi) 2017	27 23 pediatrici 5 adulti	(i) 648 (10,9) (ii) 606 (11.2)	TBSS: Ridotta FA corpo calloso, fascicolo fronto occipitale inferiore destro, fascicolo inferiore longitudinale sinistro. WBVBA: alterazioni generalizzate per aumento e riduzione di FA in entrambi gli emisferi rispetto ai controlli	p <0.005

Tabella 5. Caratteristiche delle metanalisi incluse, riguardanti la risonanza magnetica strutturale, la risonanza magnetica funzionale e la risonanza magnetica funzionale a riposo.

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder, IFG circonvoluzione frontale inferiore

Neuroimaging strutturale e funzionale						
Autore e anno	**Obiettivo**	**(i) Database consultati (ii) Tipo di disegno di studio incluso (iii) Anno di pubblicazione (iv) Criteri inclusione (v) Criteri esclusione (vi) Data in cui è stata eseguita la ricerca**	**n° studi inclusi**	**(i) Campione ADHD (età media) (ii) Controllo (età media)**	**Outcome**	**P Value max**
Samea et al., 2019*	Identificare anomalie cerebrali strutturali e	(i) PubMed, OVID (EMBASE, ERIC and Medline), Web of Knowledge, Scopus (ii) Non riportato (iii) Senza limiti temporali (iv) Diagnosi ADHD secondo DSM-IV, DSM-5, ICD-10; età media <18 anni;	22 VBM	(i) 864 (11.9) (ii) 678 (12.3)	Basandosi sulle più recenti raccomandazioni di best practice per le metanalisi di neuroimaging (Muller 2018), non si rileva convergenza fra gli studi che si focalizzano su ROI ritenute di	p <0.05

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione

Neuroimaging strutturale e funzionale						
Autore e anno	**Obiettivo**	**(i) Database consultati (ii) Tipo di disegno di studio incluso (iii) Anno di pubblicazione (iv) Criteri inclusione (v) Criteri esclusione (vi) Data in cui è stata eseguita la ricerca**	**n° studi inclusi**	**(i) Campione ADHD (età media) (ii) Controllo (età media)**	**Outcome**	**P Value max**
	funzionali nell'ADHD	nessuna comorbidità neurologica o psichiatrica; QI> 70; presenza del gruppo di controllo (v) Studi con < 10 soggetti per gruppo; studi basati su analisi ROI (vi) Giugno 2018	68 fMRI	(i) 1871 (12.87) (ii) 1654 (13.09)	aprioristico interesse, supportando l'ipotesi che l'adhd sia un disordine da disconnessione di network neurali piuttosto che il risultato di singole anomalie a carico di specifiche regioni cerebrali. Si conferma solo la convergenza tra studi che rilevano ipoattività pallido/putaminale in task-fMRI e dell'IFG sn, ma solo in pz maschi.	
			6 rs-fMRI	(i) 141 (12.05) (ii) 147 (12.09)		

Totale metanalisi incluse	*Totale studi inclusi nelle metanalisi considerate*	*Totale gruppo ADHD*	*Totale gruppo controllo*
14	*288*	*10643*	*10089*

Copyright Dr Maria Pia Tana 2026 - vietata copia e riproduzione