

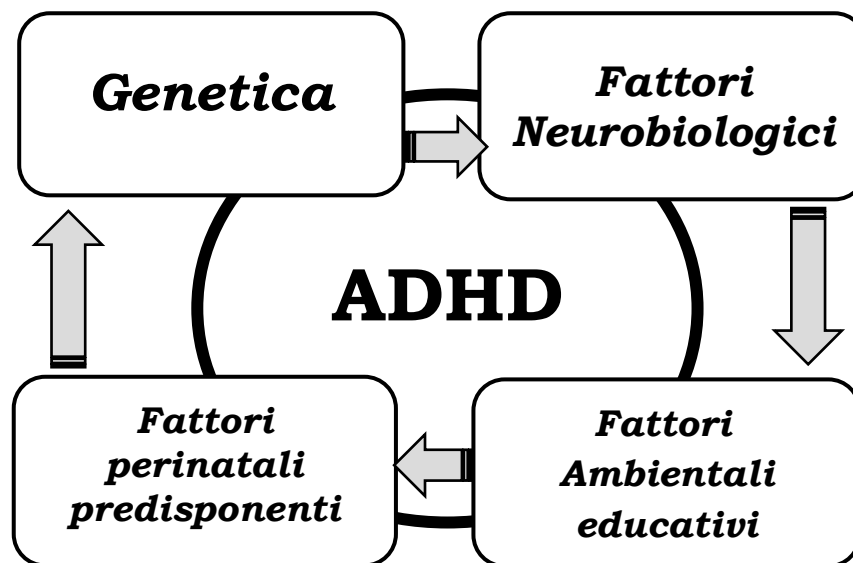
# Fattori eziopatogenetici nello sviluppo del disturbi da deficit di attenzione ed iperattività

(di Ivano Gagliardini)

Le vie che possono portare al disturbo di deficit di attenzione ed iperattività (ADHD) possono essere molto eterogenee. Al momento non possiamo definire un fattore causativo specifico, ma un insieme di fattori che interagendo insieme possono far aumentare la probabilità di questa patologia. Le moderne tecniche d'indagine genetica, i risultati provenienti dalla neurobiologia e dalle ricerche psicologiche mettono in luce una complessità del fenomeno che se da una parte mettono in discussione le attuali categorie diagnostiche dall'altro offrono maggiori spunti e più efficaci risorse sia per la prevenzione che il trattamento.

Di seguito verranno forniti alcuni riscontri sui principali fattori che intervengono nella genesi e nel mantenimento dell'ADHD partendo dal presupposto che ancora non siamo di fronte ad un quadro ben definito anche se molti puzzle del mosaico sembrano avere una loro coerenza. Per far ciò si è cercato di far riferimento alle ricerche evidence-based, che pur con i loro limiti rappresentano oggi il metodo d'indagine più avanzato.

Per una migliore chiarezza espositiva si è preferito suddividere i fattori predisponenti in quattro categorie: fattori genetici, neurobiologici, perinatali e ambientali educativi.



## 1. La componente genetica

Nella pratica clinica, in particolar modo nella fase di assessment, capita spesso di notare la presenza di diversi comportamenti problematici presenti sia nei figli che nei genitori. Non è insolito notare almeno in uno dei due genitori una certa agitazione, distrazione, impulsività e difficoltà a rispettare le regole. Nell'esplicitare la loro vita spesso ascoltiamo affermazioni del tipo: "lui è la mia copia", "anche io da piccolo a scuola mi comportavo come lui". Sorprendentemente queste affermazioni le troviamo anche in persone che nella vita poi se la sono cavata o hanno avuto successo. Altre constatazioni spesso fanno riferimento ai parenti più prossimi: "somiglia tutto a mio fratello", "ha lo stesso carattere di mio suocero", o al fatto che anche altri figli presentano lo stesso problema.

La presenza della stessa patologia o di problematiche simili all'interno dello stesso nucleo familiare e nella parentela più prossima non appartiene solo all'ADHD, ma sembra essere condivisa con diverse altre patologie anche se in misura diversa (Maziade, 2017).

Per quanto riguarda l'ADHD sono diverse le ricerche che hanno messo in evidenza un' importante correlazione di questa patologia nei membri dello stesso nucleo familiare (Cook,2000). Ad esempio se in famiglia c'è un figlio con ADHD possiamo avere all'incirca il 30% di probabilità di avere anche il fratello con lo stesso problema. Se uno dei due genitori presenta la patologia, specialmente se questa persiste nella sua gravità nell'età adulta, abbiamo circa il 15% di probabilità. Tale percentuale aumenta significativamente nel caso di gemelli monozigoti (stesso patrimonio genetico), dove la probabilità può raggiungere il 90% (Poulton e Harrington, 1999). Questa percentuale può variare per l'intervento di altri fattori come quello ambientale. Le ricerche che hanno cercato di tener separati gli aspetti genetici da quelli ambientali hanno comunque evidenziato che, anche quando i gemelli vivono in contesti familiari e ambientali diversi, la componente ADHD è comunque altamente probabile. Non entriamo nel merito della diatriba tra i sostenitori della bontà dei risultati delle ricerche correlazionali e quelli che ne contestano le conclusioni adducendo una serie di errori metodologici, è importante comunque sottolineare la relazione presente tra il soggetto ADHD e i consanguinei, relazione che va ulteriormente approfondita e chiarita, ma che comunque attualmente rappresenta un importante campo di studio.

Per fornire supporto a questa ipotesi la genetica molecolare ha cercato negli ultimi anni di indagare, con sempre più sofisticate metodologie, quali fossero i geni implicati nella predisposizione verso il disturbo. Al momento attuale ci troviamo di fronte a numerose evidenze ma che ancora non spiegano completamente la complessità del fenomeno. Sono, infatti, diverse le mutazioni genetiche riscontrate nelle varie indagini riguardanti l'eziologia dell'ADHD. Il gene SLC6A3, collocato nel cromosoma 5, sembra rivestire un ruolo fondamentale nella trasmissione e riassunzione della dopamina. Il gene DRD4, collocato nel cromosoma 11, a sua volta presenta nei soggetti ADHD delle alterazioni che incidono nel funzionamento della trasmissione sinaptica dopaminergica. Diversi studi neuroanatomici hanno dato molto risalto al ruolo della corteccia prefrontale, delle aree limbiche e dei nuclei della base nell'ADHD, vista la grande importanza che il sistema dopaminergico ha in queste aree è probabile che i due aspetti siano correlati (Marzocchi e Bacchetta, 2011).

Al momento, anche grazie alle nuove tecniche d'indagine molecolare, si vi è una continua evoluzione nella conoscenza di questi fenomeni, dobbiamo comunque constatare che non vi è completa chiarezza sul funzionamento biologico né nei normotipi né in quelli con patologie neuropsicologiche. Testimonianza di questo la possiamo trovare nel fatto che alcuni soggetti diagnosticati come ADHD non presentano questi componenti genetiche, viceversa alcuni soggetti che non rientrano in questa categoria clinica presentano le alterazioni di cui abbiamo accennato. A complicare ulteriormente il quadro, recenti studi hanno dimostrato una base genetica comune per la predisposizione per alcune patologie come l'ADHD, la schizofrenia, depressione maggiore, disturbo bipolare, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo oppositivo-provocatorio, anoressia e la sindrome di Tourette (The Brainstorm Consortium (2018).

Evidenze di questo tipo pongono importanti interrogativi sugli attuali sistemi diagnostici, fondamentalmente basati su categorie, e sul ruolo giocato da altri fattori in primis l'ambiente.

## **2. Fattori neurobiologici**

Il bambino e l'adulto, con una conclamata sindrome ADHD, come è noto mostrano evidenti carenze nel selezionare gli stimoli ambientali, nel mantenere l'attenzione per periodi prolungati, nell'inibire le risposte impulsive. Il neurotrasmettitore maggiormente coinvolto in questo processo, come accennavamo precedentemente, è la dopamina. Un minor rilascio di questo mediatore ed un eccessivo riassorbimento a livello sinaptico sarebbe la causa del deficit attentivo in questi soggetti (Brown, 2000). Altri aspetti di tipo anatomico sembrano caratterizzare la conformazione di alcune aree cerebrali di questi soggetti. Nello specifico, il lobo frontale, in modo particolare, la corteccia prefrontale dorsolaterale, quella orbitale e la corteccia cingolata anteriore coinvolte nelle funzioni esecutive, nella fluidità verbale, nella perseveranza, nell'inibizione, nella memoria di lavoro, nonché nell'organizzazione del tempo e controllo delle emozioni, sembrano evidenziare un deficit di

funzionamento (Barkley, 2006). In aggiunta a questo aspetto alcune indagini mettono in risalto una ridotta dimensione di alcune aree cerebrali. Ad esempio diverse evidenze mostrano questa differenza con gruppi di controllo per quanto riguarda le regioni dei lobi frontali destre, con il planum temporale dell'emisfero destro. Lo stesso corpo calloso, che svolge una funzione centrale nel passaggio di informazioni tra i due emisferi, risulta di dimensioni ridotte nei soggetti con ADHD.

Un'altra anomalia strutturale è stata evidenziata nei gangli della base. Il caudato, il putamen e il globo pallido sono circuiti essenziali per le funzioni esecutive e fortemente connesse con le regioni prefrontali. Si è notato in maniera particolare che un danno al caudato e al putamen sono significativamente correlati con l'eziologia dell'ADHD (Lou, 1996). Tale osservazione potrebbe portare ad un ampliamento nella comprensione dell'eziologia dell'ADHD in assenza di aspetti genetici. Infatti, l'integrità dei nuclei della base può essere compromessa dalle sofferenze perinatali ipossiche. Questo aspetto ci riporta al fatto che molti individui con ADHD hanno avuto complicazioni di questo tipo al momento della nascita. La riduzione del volume dei nuclei della base, indagata attraverso la tecnica delle neuroimaging, trova riscontro nei 2/3 delle ricerche effettuate con campioni di bambini (Castellanos, 2001; Filipek, 1997).

### **3. Fattori perinatali predisponenti**

La letteratura si concentra principalmente su quattro fattori che sembrano correlare in maniera significativa con il fenomeno ADHD. Si parla principalmente di fumo, alcool, droghe e basso peso alla nascita.

La maggiore diffusione del fumo nel sesso femminile ha comportato, dagli anni 60 in poi, una percentuale maggiore di donne esposte al fumo anche in gravidanza e nelle fasi successive. Anche se non è molto chiaro il dato, che varia di molto in base ai vari paesi, alla cultura e al livello socio-economico, sembra che circa 1/4 delle donne in gravidanza continui a fumare fino alla gestazione. La nicotina può provocare ipossia nel cervello del nascituro, con ripercussioni sulla trasmissione dopaminergica, contribuendo a nascite premature ed al basso peso. L'elenco di questi aspetti immediatamente ci fa pensare al legame con l'ADHD. Questo legame è stato evidenziato in questi ultimi anni. Ad esempio, Thapar et. al. (2003) hanno evidenziato che madri fumatrici avevano una maggiore probabilità di avere figli con ADHD indipendentemente dal peso del nascituro e dalla classe sociale. Milberger et. al. (1998), hanno studiato il ruolo del fumo materno nell'eziologia dell'ADHD su un campione di 174 bambini comparato con un gruppo di controllo. I risultati evidenziano che le madri, che avevano fumato 20 sigarette al giorno per almeno tre mesi, avevano il 22% di possibilità di avere un figlio con ADHD. Tale percentuale saliva ulteriormente se vi era anche una predisposizione genetica (47%).

In un recente studio, condotto presso la Finish Maternity Cohort, i ricercatori hanno raccolto dati sui livelli di nicotina presenti nel siero di 950.000 donne finlandesi in gravidanza presso la Finish Maternity Cohort. Sono stati successivamente analizzate le caratteristiche di 1.079 bambini nati tra il 1998 e il 1999 che avevano ricevuto diagnosi di ADHD e 1.079 di un gruppo di controllo. Lo studio ha messo in evidenza che le madri di bambini con diagnosi di ADHD avevano un livello medio di cotinina nel sangue più che raddoppiato rispetto a quello delle madri dei soggetti di controllo. L'aumentato livello di cotinina sembra essere associato a un più elevato rischio di ADHD nei figli, anche dopo aver considerato lo status socioeconomico dei genitori, la presenza di patologie mentali nei genitori e il peso dei bambini alla nascita (Sourander, 2019).

Questi risultati pongono l'urgenza di programmi di informazione e prevenzione circa le conseguenze del fumo in generale vista la forte correlazione con le varie patologie compresa l'ADHD. In modo particolare va tenuto presente che quando il fumo si associa ad altri fattori predisponenti la probabilità di incappare in una o più patologie aumenta.

Un discorso simile sembra si possibile per il fattore alcool. A parità di peso, il corpo delle donne contiene una minore percentuale di acqua rispetto agli uomini, ciò determina una maggiore concentrazione di alcool nel sangue pur avendo bevuto la stessa quantità di quella assunta da un uomo.

Questo comporta nella donna tempi di eliminazione più lunghi. Una donna in stato di gravidanza nell'assumere alcol e, soprattutto, l'acetaldeide (prodotto della metabolizzazione dell'alcol) lo immette direttamente nel sangue del nascituro attraverso la placenta. Il feto non essendo in grado di metabolizzare l'alcol come un adulto, viene di conseguenza esposto più a lungo ai suoi effetti nocivi.

Ma quanto alcol può danneggiare il nascituro? Sono diversi i fattori che interagiscono e concorrono a sviluppare la patologia. Tra questi la quantità di alcol consumato durante la gravidanza, il consumo cronico o occasionale, l'interazione con altre sostanze quali il tabacco, droghe, medicinali etc..., l'alimentazione, la predisposizione genetica e più in generale le condizioni di vita. Detto ciò approssimativamente le donne che assumono 80 grammi di alcol al giorno hanno dal 30% al 40% di sviluppare una sindrome fetale alcolica (FAS). Tradotto in termini di vita quotidiana possiamo dire che un litro di birra con gradazione 5 (5% vol., percentuale di alcol nella bevanda) corrisponde a 40 grammi di alcol, una litro birra di 8 gradi fanno all'incirca 64 grammi di alcol. Basta alzare la gradazione per constatare come è facile avvicinarci alla criticità degli 80 grammi. Verifichiamolo con una delle bevande più diffuse nel nostro paese, il vino. Una bottiglia da 750 Cl con una gradazione di 13 (13% vol.) comporta 78 grammi di alcol, con mezzo litro, sempre con 13 gradi, si assumono 52 grammi di alcol. Questi semplici esempi ci fanno cogliere la facilità con cui si possono raggiungere livelli critici per lo sviluppo di patologie nel nascituro. Abbiamo fin qui riferito i parametri per la sindrome fetale alcolica ma dobbiamo far presente che anche una assunzione inferiore di alcol, o occasionale può causare danni fetali. Per quanto riguarda l'ADHD possiamo individuare una serie di ricerche che mettono in luce un'importante relazione tra consumo di alcol materno e ADHD (Knopik et.al., 2005). Come per il fumo le evidenze delle ricerche mostrano che quando il fattore rischio genetico si associa all'uso di alcol la probabilità che i figli sviluppino ADHD aumenta considerevolmente (Knopik et.al., 2006).

L'uso di droghe in gravidanza e la presenza di ADHD ha avuto riscontri poco omogenei. In uno studio longitudinale, condotto per 4 anni dall'età di 4 anni e ½ su un campione di 72 bambini di madri che in gravidanza avevano fatto uso di oppiacei e altre droghe, Nygaard (2016) evidenziò in questi bambini la presenza di diverse problematiche comportamentali, relazionali ed emotive sia a scuola che a casa. Tuttavia questi bambini, confrontati con il gruppo di controllo, presentavano una tendenza verso l'ADHD, ma non una differenza statisticamente significativa.

Per i fattori fin qui indicati dobbiamo dire che i risultati delle ricerche non sono del tutto chiari sia per le metodologie usate, sia per la presenza di fattori spuri. E' ovvio che l'uso di alcol, droghe e fumo sono fortemente correlate con lo stile relazionale ed educativo del genitore ed è molto difficile separare gli esiti sul bambino dovuti all'una o all'altra variabile. Una visione multifattoriale del fenomeno sembra al momento ovvia e utile.

Un'altra variabile indipendente che spesso viene associato all'ADHD è il basso peso alla nascita. Diversi riscontri pongono in evidenza che bambini che nascono con un peso ponderale inferiore a Kg.1,5 hanno una probabilità che si aggira tra il 22% e il 34% di sviluppare la sindrome (Lipper e Auld, 1992). In un recente studio Pettersson et. alt. (2015) hanno cercato di mettere in evidenza se questo rapporto fosse presente sia per la variabile disattenzione che per l'iperattività. I risultati, tenuto conto del campione analizzato, costituito da gemelli monozigoti e dizigoti e della metodologia utilizzata, mostrano una correlazione significativa tra basso peso alla nascita e ADHD per entrambi gli aspetti, questo indipendentemente dal fattore genetico e ambientale. In conclusione, seppur abbastanza confermata questa relazione, non è ancora chiaro il meccanismo. Questo sia per le numerose cause legate al basso peso alla nascita, ad esempio lo stesso fumo, l'uso di alcol e droghe possono avere una responsabilità diretta nello sviluppo del feto, sia per gli esiti psicopatologici diversi che l'abuso di alcol in gravidanza possono produrre.

#### **4. Fattori ambientali ed educativi**

Un ultimo fattore da prender in considerazione è costituito da tutte quelle variabili ambientali ed educative che allo stato attuale sembrano avere un forte legame con l'ADHD. Queste variabili sembrano spiegare dal 10% al 20% la presenza del fenomeno. Tra i fattori che sembrano maggiormente accreditati per lo sviluppo e mantenimento di una sintomatologia ADHD sembra che lo stile di attaccamento messo in atto dai genitori, in particolar modo dalla madre, giochi un ruolo importante. Stili di attaccamento disordinati di tipo insicuro/disorganizzato sembrano avere un ruolo consistente nell'attivare ed incrementare alcuni comportamenti tipici dell'ADHD. In modo particolare fattori quali, un atteggiamento relazionale ambiguo, scarsamente accudente, poco sensibile ai bisogni del bambino, sembrano emergere come fattori critici in tutte le ricerche che hanno cercato trovare un rapporto tra questi due fattori. Inoltre, la mancanza di abilità di autoregolazione e di organizzazione dell'autonomia, con tutti i processi attentivi implicati, sembra rappresentare il punto critico per lo sviluppo dell'ADHD (Clarke et.al., 2002; Franc et.al., 2008).

Altri fattori presi in esame sono costituiti dalla forte conflittualità presente in famiglia, traumi avvenuti nell'infanzia, l'esposizione a caregiving primari affetti da patologie mentali. Infine diverse ricerche hanno constatato un'importante correlazione tra istituzionalizzazione e il disturbo ADHD.

Il contributo di questi aspetti ambientali, riconducibili principalmente alle relazioni del bambino, per lo sviluppo della patologia non è chiaro. Spesso più fattori interagiscono continuamente per determinare il fenomeno. Prendiamo ad esempio le dinamiche di attaccamento. E' ovvio che tale processo non è dovuto esclusivamente alle caratteristiche del genitore ma anche al temperamento del bambino e alle sue problematiche. Teniamo presente l'alta frequenza di bambini ADHD che nascono prematuri o sottopeso; la presenza di possibili disturbi del sonno, di intolleranze alimentari, l'irrequietezza, fattori che possono stressare fortemente il rapporto con la/le figure di attaccamento e contribuire a creare un ambiente relazionale "disordinato". Discorso simile vale per gli istituti. Nella pratica clinica di chi scrive purtroppo è stata frequente la constatazione che molti bambini adottati hanno avuto esperienze infantili terribili in brefotrofi o orfanotrofi. L'alta correlazione tra queste situazioni infantili e l'ADHD non può comunque essere vista solo alla luce dell'esperienza di attaccamento. E' documentato, ad esempio, che diversi genitori di questi bambini istituzionalizzati erano ADHD, la madre faceva uso di alcol, e/o tabacco e droghe in gravidanza. I dati forniti dagli studi genetici e dallo stile di vita dei soggetti con questa patologia ci fa supporre che altre variabili entrano in gioco nel determinare la percentuale di bambini ADHD proveniente dagli orfanotrofi.

Per concludere possiamo affermare che attuali modelli eziopatogenetici vedono gli aspetti relazionali e sociali più come fattori che attivano e amplificano meccanismi genetici e neuropsicologici, piuttosto che come fattori causali.

#### **5. Verso un modello eziologico integrato**

Negli ultimi anni sono enormemente diminuiti gli studi di tipo causale legati ad un'unica variabile a favore di una patogenesi complessa dovuta ad una eterogeneità di fattori. Fattori genetici, neurologici, ambientali e sociali interagiscono continuamente determinando l'entità della patologia. Il quadro ovviamente non è chiaro. Ad esempio, non esiste al momento attuale una consistente sovrapposizione tra il quadro clinico e i riscontri provenienti da altri strumenti d'indagine come le neuroimmagini sia strutturali che funzionali. La mancanza di questa sovrapposizione può essere dovuta a più fattori. Il primo appartenente al campo biologico può essere imputabile ai limiti nella conoscenza dei meccanismi di funzionamento cerebrale; mentre il secondo può far riferimento ai sistemi di classificazione attualmente utilizzati per diagnosticare l'ADHD. L'attuale sistema diagnostico categoriale sta sempre più evidenziando delle criticità in quanto molte indagini neurobiologiche e la pratica clinica rilevano un continuum nelle varie patologie e "comorbilità" o deficit importanti che a volte somigliano a vere e proprie sindromi. Infatti, mentre le attuali

classificazioni diagnostiche si basano principalmente su una triade categoriale, sottotipo con disattenzione prevalente, sottotipo impulsivo-iperattivo e sottotipo combinato, emergono sempre più riscontri che ci inducono a pensare che esistano più sottotipi neuropsicologici. Ad esempio, all'interno delle tre categorie possono inserirsi bambini con grandi deficit a livello delle funzioni esecutive, dell'autocontrollo emotivo, della motivazione e del controllo motorio. Questi aspetti possono marcare in maniera consistente l'evoluzione del bambino rendendosi responsabili, in primis, della sua qualità di vita. Visto da questa prospettiva risulta più utile valutare il bambino ADHD da un punto di vista funzionale, quindi non solo di "presenza/assenza" di un determinato comportamento, ma in considerazione delle dinamiche che mette in atto nell'attivazione dei suoi repertori. (Vicari e Caselli, 2010). Compromissioni funzionali di questo tipo oltre che obbedire a circuiti cerebrali diversi possono fornire sul piano clinico maggiori strumenti d'intervento sia in termini di prevenzione che di recupero (Wahlstedt et. alt., 2008). La necessità di metodologie di assessment integrate e di strategie terapeutiche create su misura del soggetto in base al suo funzionamento è ormai riconosciuto da più parti (Barkley, 2014, Pelham et. alt. 2005; Gagliardini et. alt., 2013).

Barkley R.A. (2006). Attention deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment (3<sup>rd</sup> ed). New York, Guilford Press.

Barkley R.A. (2014). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Fourth Edition - A Handbook for Diagnosis and Treatment. Guilford Press.

Brown T.E. (2000). Emerging understandings of attention-deficit disorders and comorbidities . in T.E. Brown, Attention-deficit disorders and comorbidities in children, adolescent and adult. Washington D.C., APA

Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, et al (2001). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. JAMA , Vol. 8.

Cook E.H. (2000). Molecular genetic studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. In P.J. Accardo, T.A. Blondis, B.Y. Whitman e M.A. Stein (a cura di), Attention deficit and hyperactivity in children and adult. New York Marcel Dekker.

Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingrad R, et. alt. (1997). Volumetric MRI analysis: Comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. Neurology. Vol. 48.

Franc N., Maury M, Purper-Ouakil D. (2008). ADHD and attachment processes: are they related?]. Encephale, Vol. 35 n°3.

Gagliardini I., D'Agati E., et. alt. (2013) Un programma di Parent Training Integrato – PTI con genitori di bambini ADHD”, DaDI – Disturbi dell'attenzione e Iperattività. Erickson , 9/01.

Knopik V.S., Heath A.C., Jacob T., Slutske W.S. (2006). Maternal alcohol use disorder and offspring ADHD: disentangling genetic and environmental effects using a children-of-twins design. Cambridge University Press.

Knopik V.S., Sparrow E.P., et. alt. (2005). Contribution of parental alcoholism, prenatal substance exposure and genetic transmission to child ADHD risk: a female twin study. Psychological Medicine, Vol. 25, n° 3.

Leanne Clarke L., Judy Ungerer J., et.al. (2002). Attention Deficit Hyperactivity Disorder is Associated with Attachment Insecurity. Research Article, Vol. 7, n° 2.

Lou H. (1996). Etiology and pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD); significance of prematurity and perinatal hypoxic-haemodynamic encephalopathy. Acta Paediatr. Vol. 85.

Marzocchi G.M. e Bacchetta Ilaria (2011). Quali sono le cause dell'ADHD? Il contributo delle neuroscienze. Psicologia clinica dello sviluppo, XV, n°2.

Maziade A. (2017). At Risk for Serious Mental Illness — Screening Children of Patients with Mood Disorders or Schizophrenia. N Engl J Med ; 376:910-912.

Milberger S., Biederman J., Faraone SV., Jones J. (1998). Further evidence of an association between maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder: findings from a high-risk sample of siblings. J Clin Child Psychol. Vol. 27, n°3.

Nygaard E., Slinning K., Moe V., Walhovd K.B (2016). Behavior and Attention Problems in Eight-Year-Old Children with Prenatal Opiate and Poly-Substance Exposure: A Longitudinal Study. Published online 2016 Jun 23. doi: 10.1371/journal.pone.0158054. Vol.11, n°6

Pelham W.E., Burrows-Mclean L. (2005). Transdermal methylphenidate, behavioral, and combined treatment for children with ADHD. Experimental and Clinical Psychopharmacology, Vol 13, n° 2.

Pettersson E., Sjölander A., et.al. (2015). Birth weight as an independent predictor of ADHD symptoms: A within-twin pair analysis. J. Child Psychol Psychiatry. Vol. 56 n°4.

Sourander A., Sucksdorff M., Chudal R., et.al. (2019), Prenatal Cotinine Levels and ADHD Among Offspring. Pediatrics, , Vol. 143, n° 3.

The Brainstorm Consortium, -Verneris A, Corvin A., et.al. - (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. Science. Vol. 360. Eaap8757.

Vicari S., Caselli M.C. (2010). Neuropsicologia dello sviluppo. Il Mulino. Bologna.

Wahlstedt C<sup>1</sup>, Thorell LB, Bohlin G. (2008). ADHD symptoms and executive function impairment: early predictors of later behavioral problems. Developmental Neuropsychol. Vol. 33 n°2.