

# Neurobiologia dell' ADHD: stato dell' arte

Un modello di ricerca traslazionale

Adriana Di Martino

Institute for Pediatric Neuroscience

New York University Child Study Center, USA

&

Clinica di Neuropsichiatria Infantile

Universita' degli Studi di Cagliari, Italy

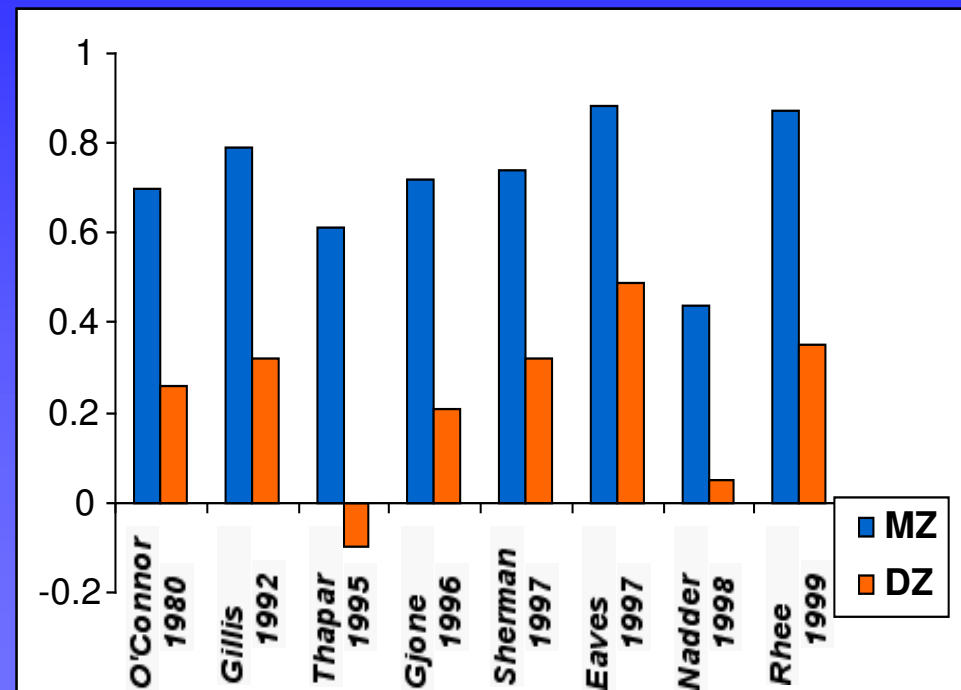


# Diagnosi di ADHD DSM-IV

- **Sintomi di iperattività/impulsività / inattenzione** (6 or more present over 6 months; impairing in more than 1 setting)
- Compromissione funzionale (sociale, accademica, o occupazionale)
- Alcuni sintomi causano compromissione dai **7 anni**
- **Non dovuta ad altre condizioni** (e.g., autismo, psicosi, depressione,...)
  
- Prevalenza: **5-10%** infanzia → ~ **4 milioni** in US; ~ **2 milioni** trattati

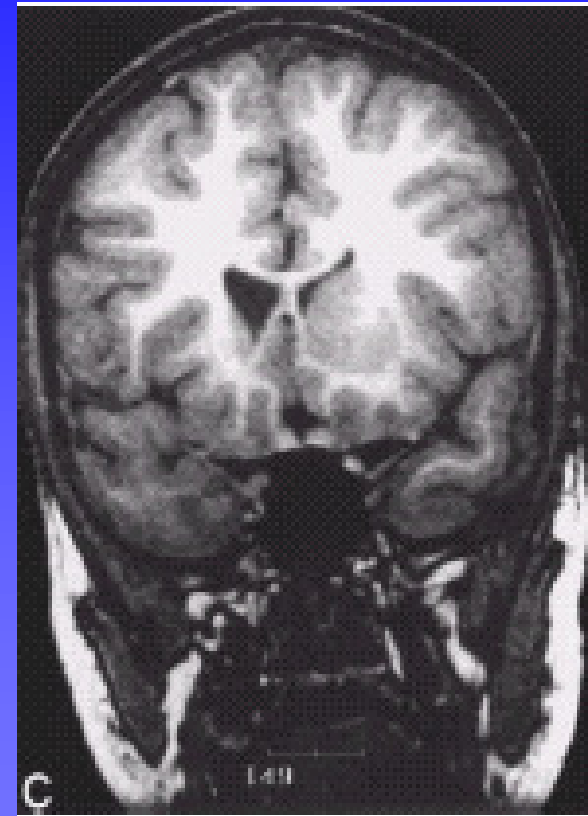
# Eziologia

- **Fattori Genetici**
- **Fattori Ambientali**
  - Fumo prenatale
  - Danni cerebrali
- **Interazioni**



Genes + Gene X Env = ~ 70-80%

*Brain Lesions Cause ADHD – 1  
Amniocentesis Injury in 17 wk Fetus*

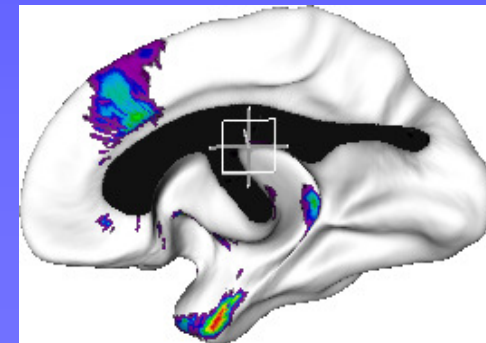
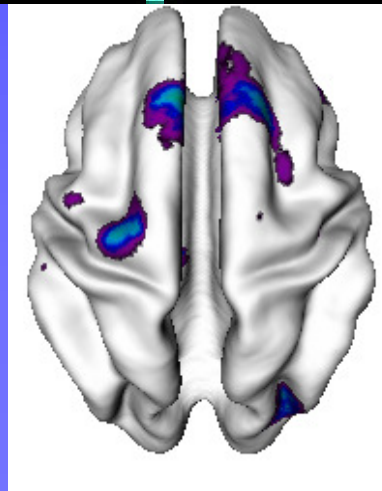
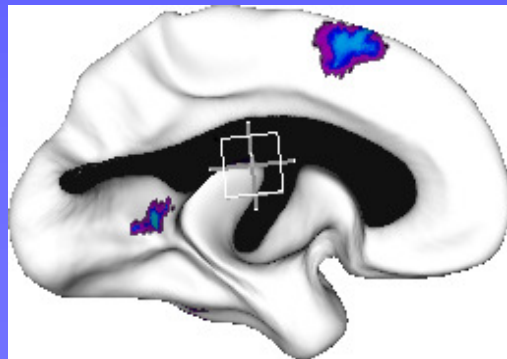
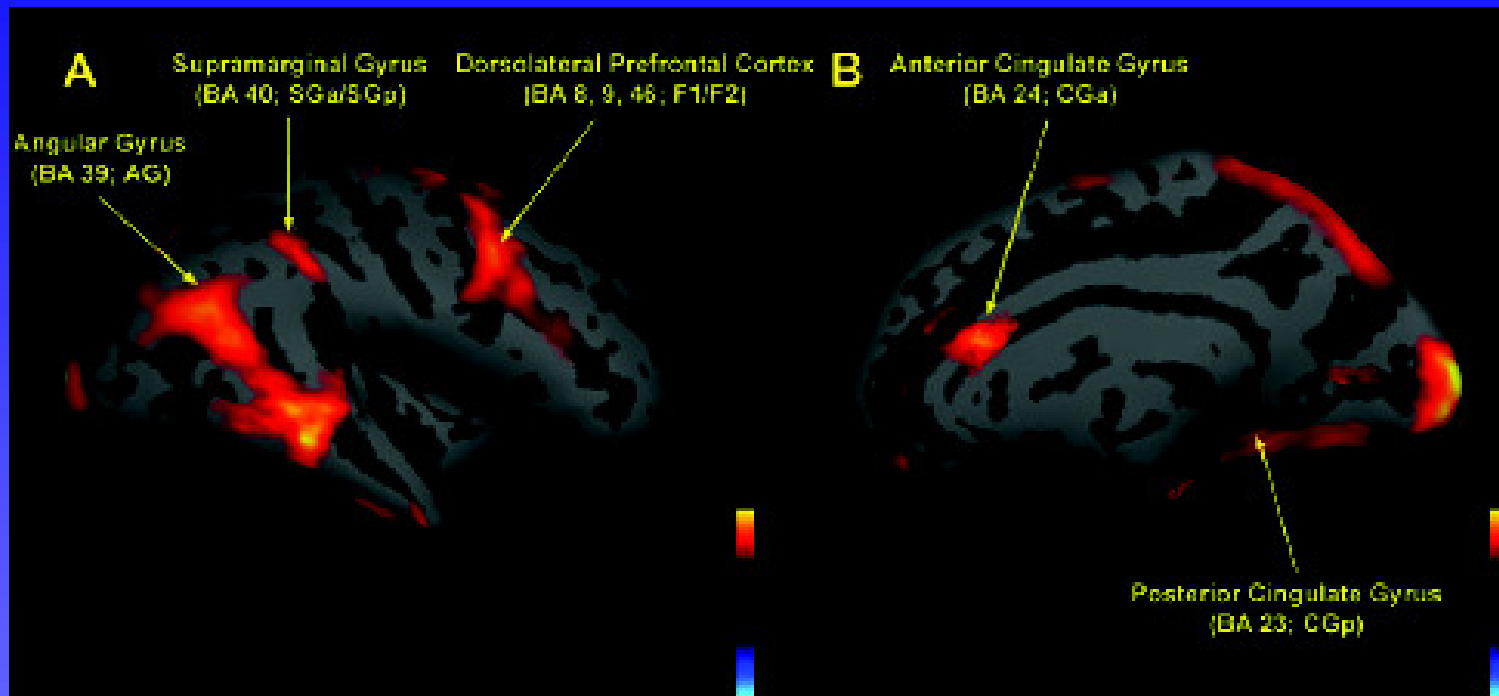


**Mid-gestation right basal ganglia lesion**

**Clinical observations in two children**

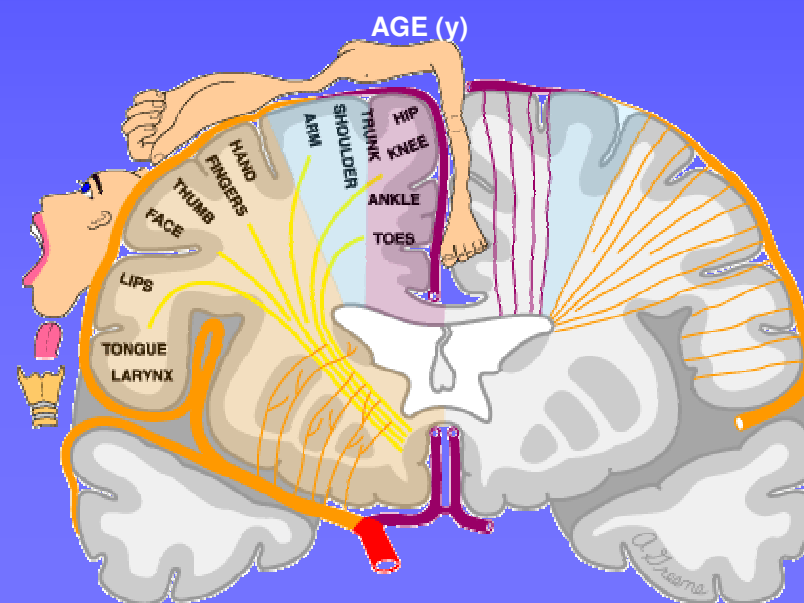
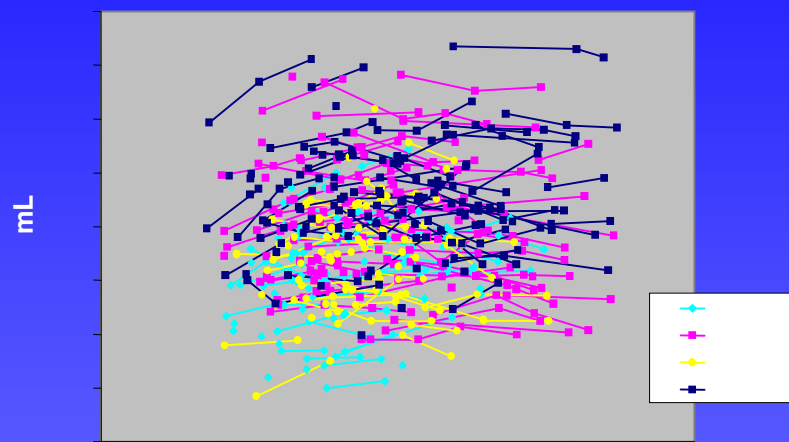
G. Robert DeLong, MD

# Cortical Thickness in ADHD: ACC



# From Structure to Function

- Anatomic studies address **What**; not **How**, or **Why**? but have not addressed heterogeneity
- Functional studies (fMRI)
  - Depend on a priori hypotheses regarding underlying neuropsychology

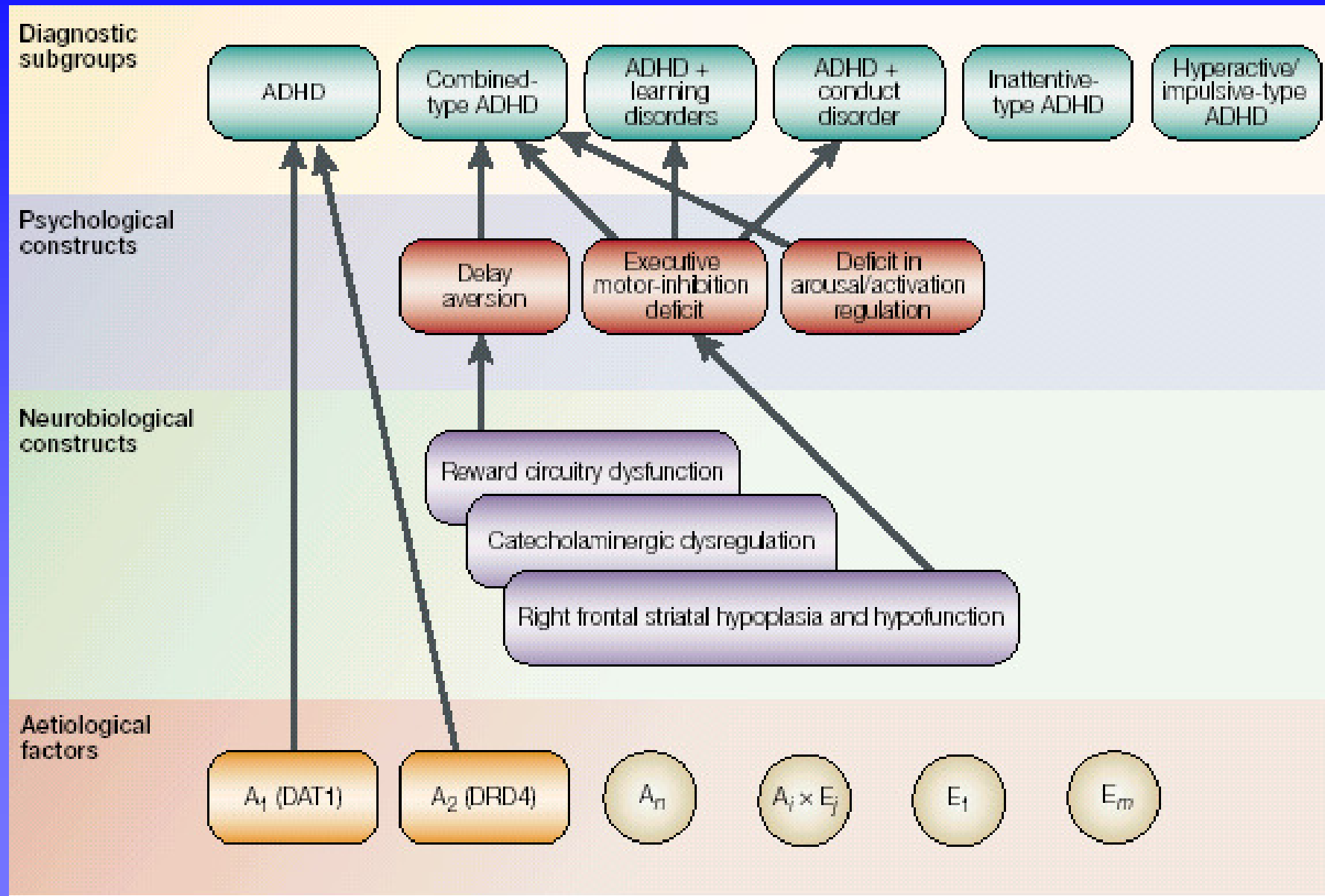


# Endofenotipi

- Indici quantitativi del rischio di malattia: marcatori intermedi tra fenotipo clinico e substrato biologico
- Alternativa alla selezione di potenziali meccanismi eziologici
  - Infinite possibilità
- Bias verso le neuroscienze di base
- La relazione con caratteristiche cliniche media scelta dell'endofenotipo target

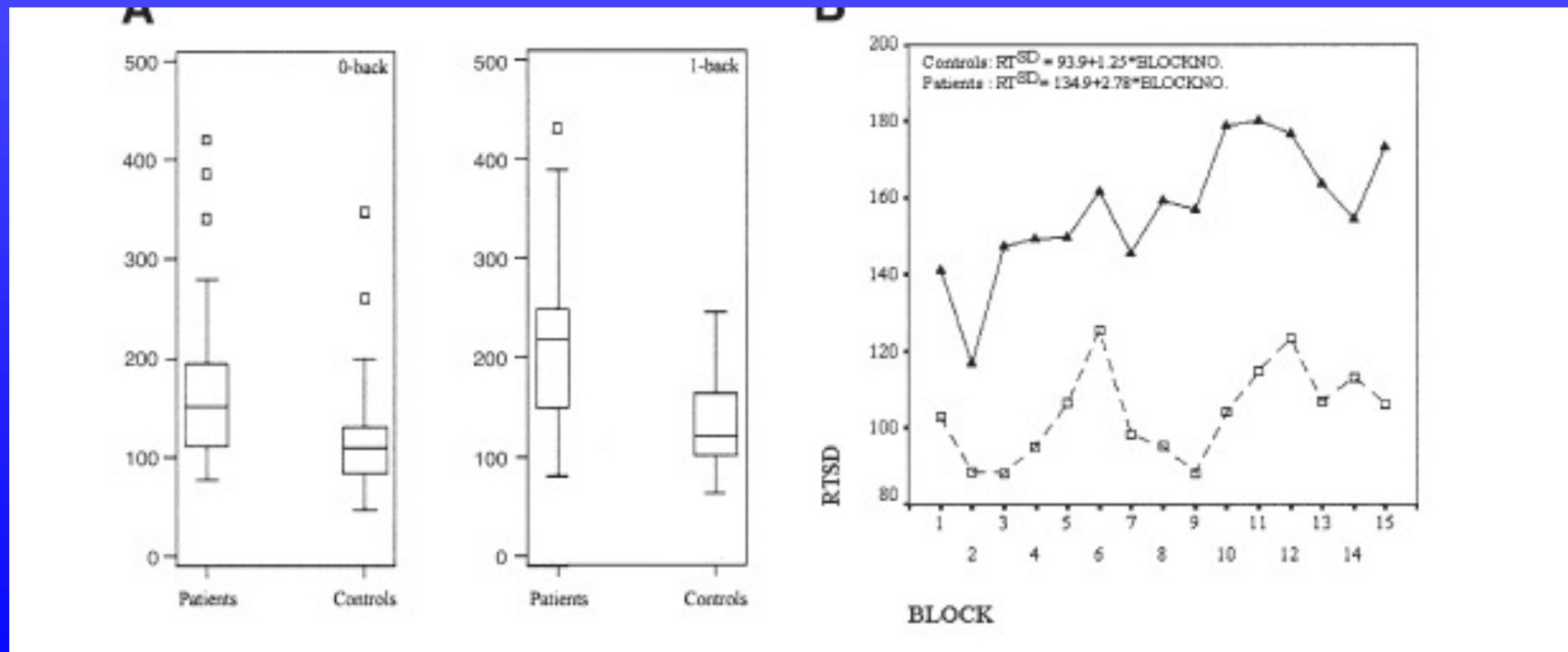
# Current Approaches to Etiologies of ADHD

Castellanos and Tannock 2002

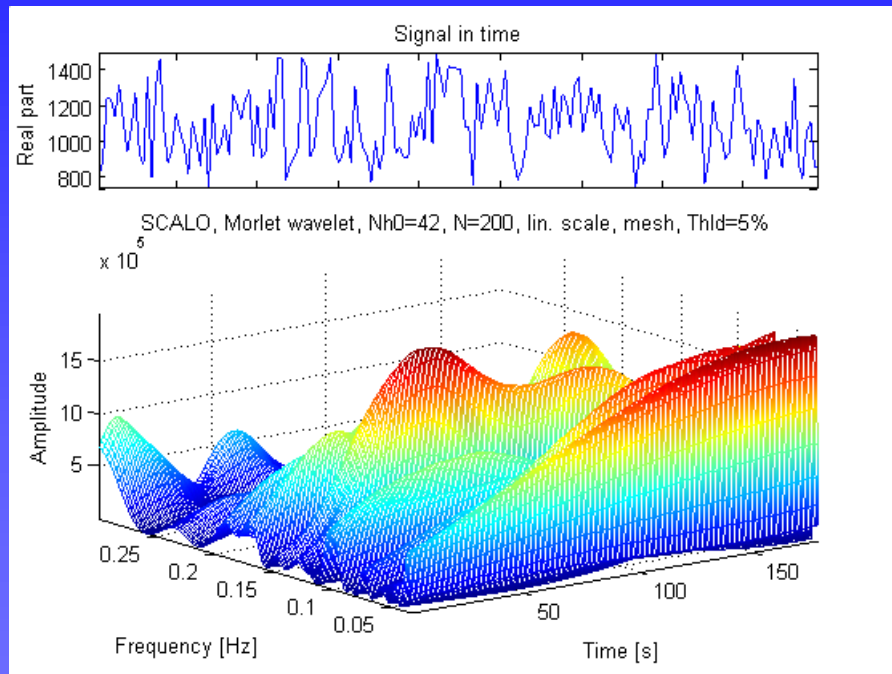


# Variabilita' intra-individuale

- Elevata variabilita' individuale (misurata come RT-SD) e' ubiquitariamente riportato (Castellanos and Tannock, 2002)
- Tratto ereditabile (Kuntsi et al, 2001)
- RT\_SD e' correlata a piu' grandi d Cohen rispetto alle classiche misure neuropsicologiche (accuratezza, velocita' di risposta, controllo inibitorio) (Klein et al 2006)



# Dal dominio temporale a quello delle frequenze



- Quali sono le caratteristiche temporali della variabilità intra-individuale nell' ADHD? Oscillazioni lente (<.1 Hz): un marker di fisiopatologia?

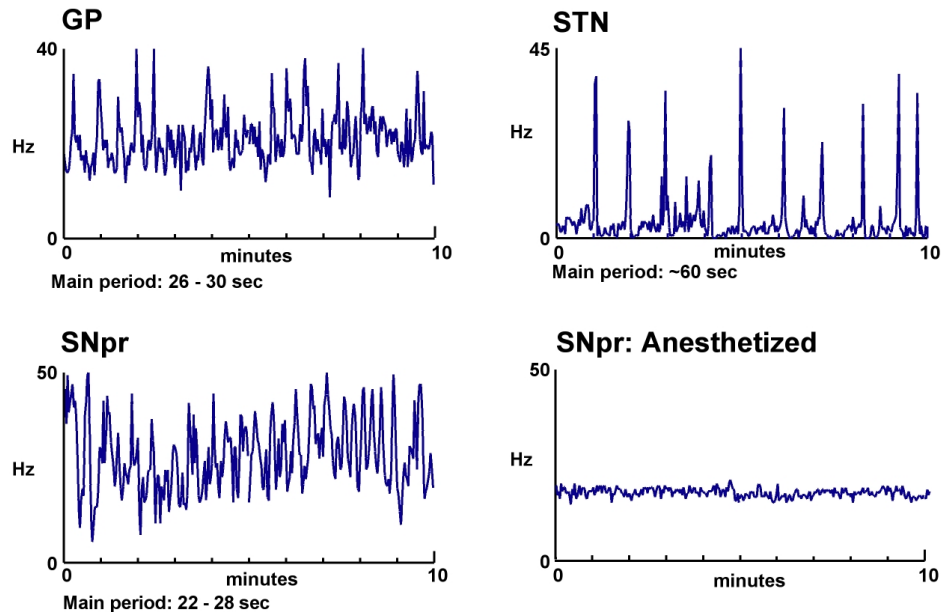
Morlet wavelet, la trasformata di Fourier.

Applicazione di metodi usati in processazione del segnale ai dati di tempi di reazione.

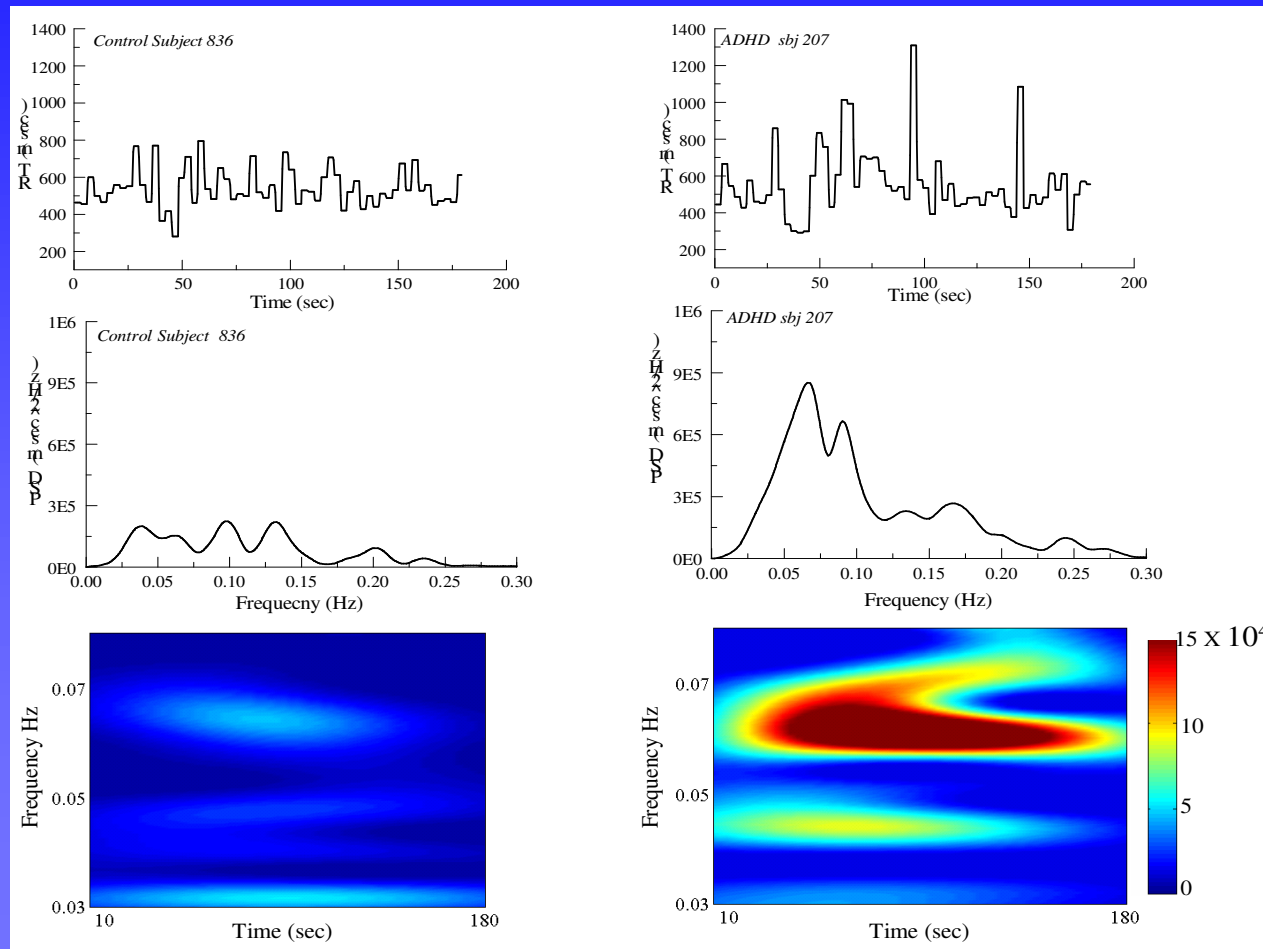
# Oscillazioni lente: motivazione

- Oscillazioni  $<.1$  Hz registrate nei gangli della base di ratti
- Modulate da farmaci dopaminergici  
Ruskin et al, 2002

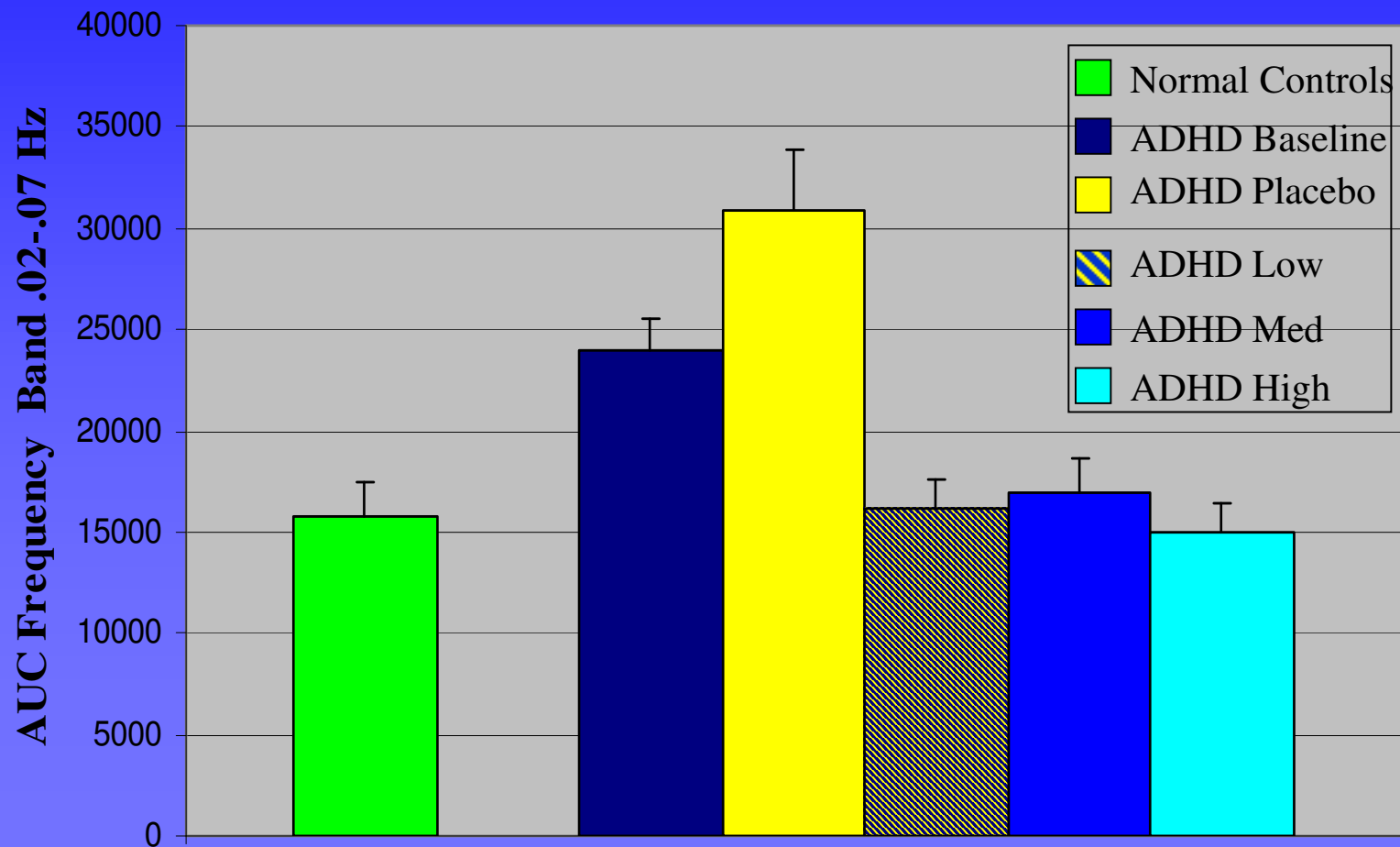
**Spike Trains from 3 Basal Ganglia Nuclei Showing Periodic Variations in Firing Rate during a Ten Minute Recording Interval**



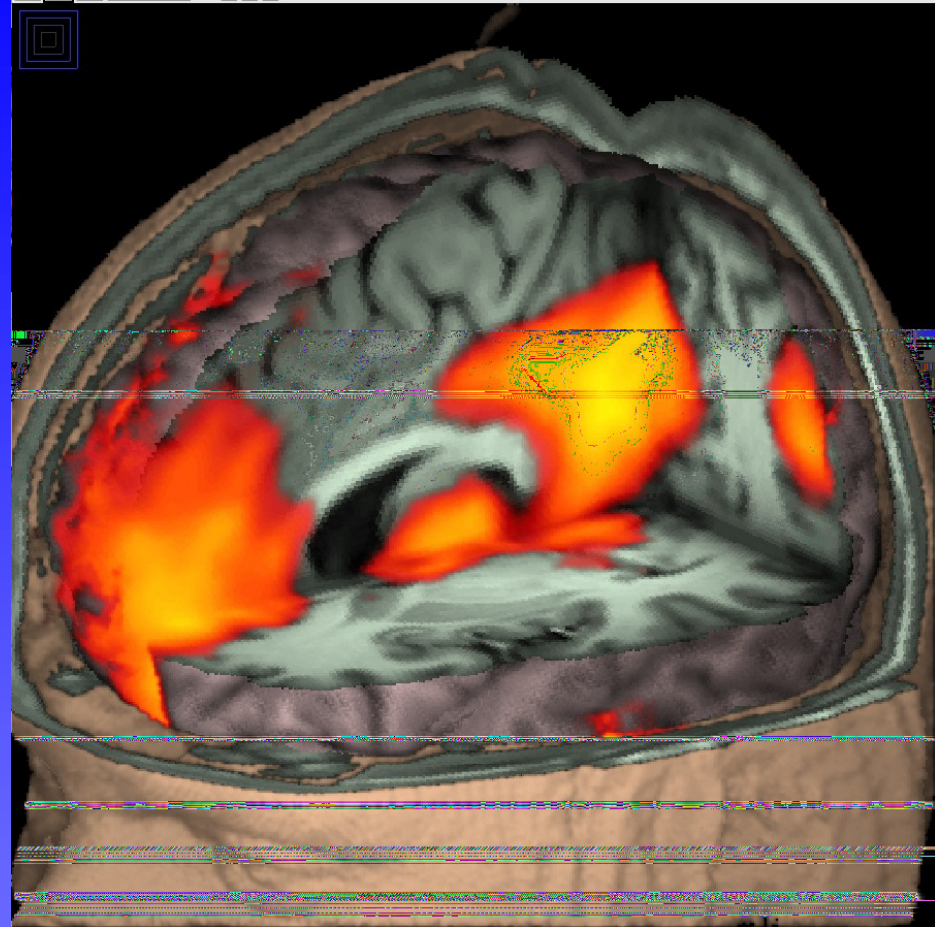
# Elevate oscillazioni lente (.02-.07 Hz = 40-14 sec., Slow-4) in ADHD vs controlli sani



# Effetto del MPH in Slow-4



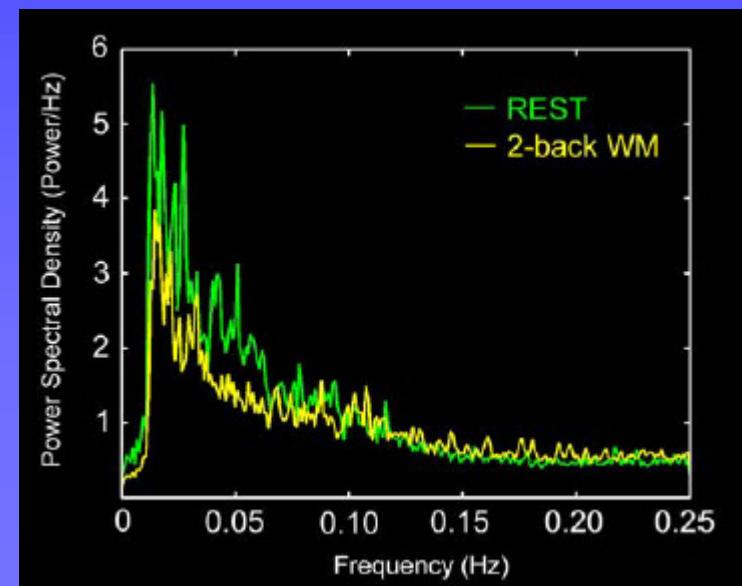
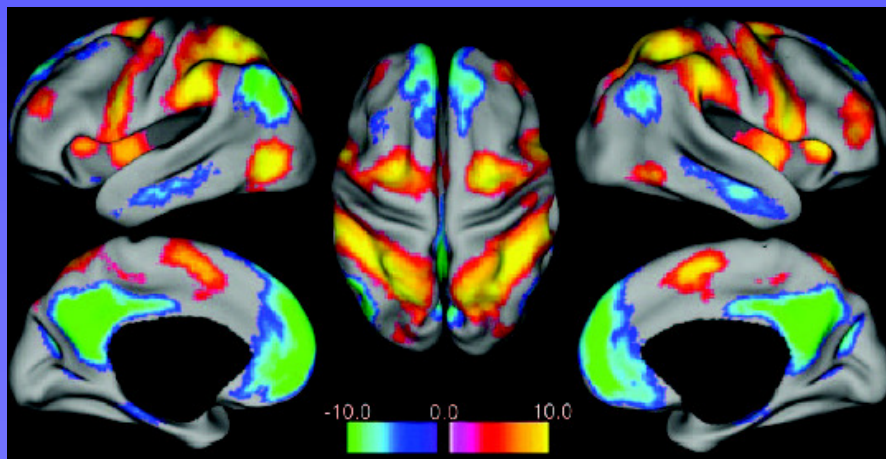
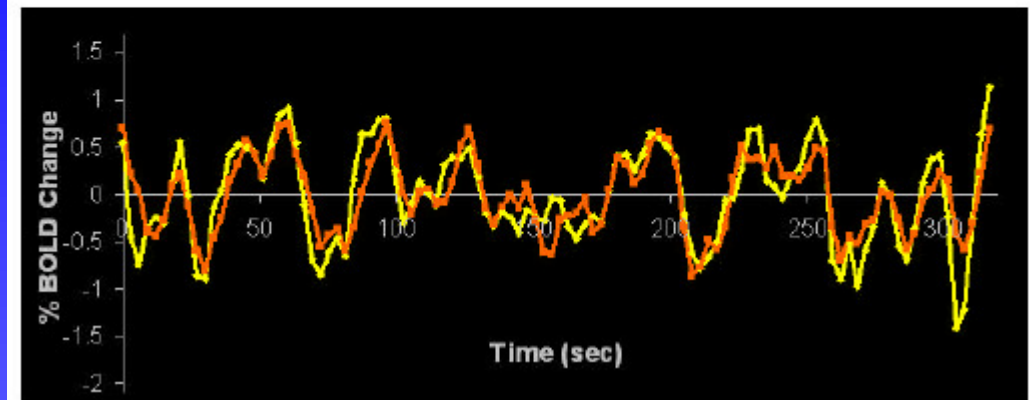
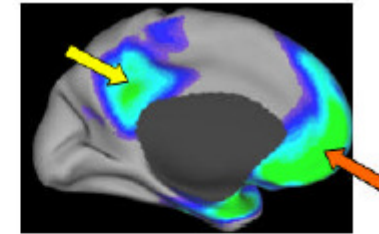
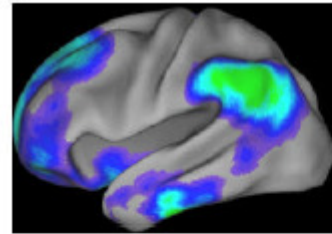
# Slow-4 in BOLD Ritmo fisiologico intrinseco



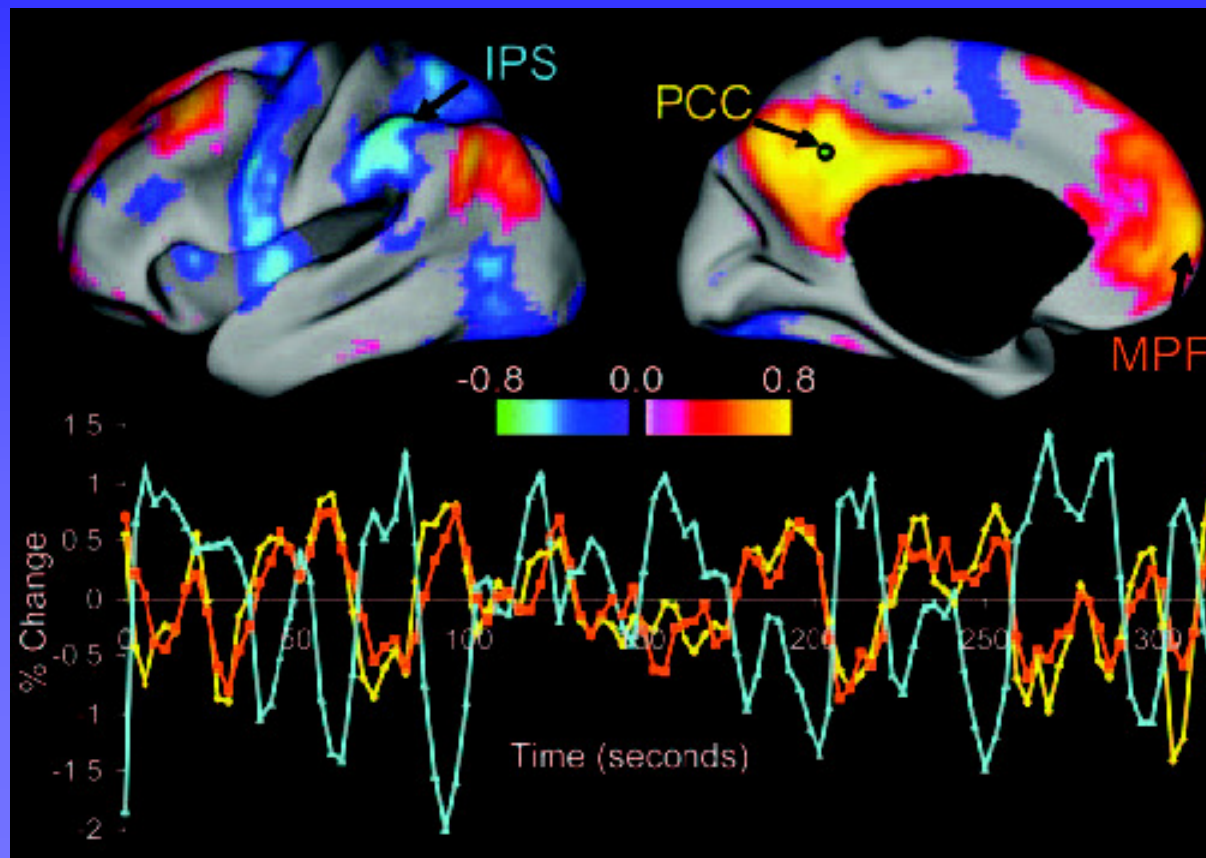
Key midline regions: Medial prefrontal cortex, posterior cingulum/precuneus; also lateral parietal cortices  
Presumed Functions:  
Stimulus independent thought; non-specific monitoring of internal/external environment; maintaining a probabilistic model of the world; maintaining a sense of self. Raichle et al., 2001

# 'Slow-4' in BOLD Ritmo fisiologico intrinseco

Raichle 2001  
Fox 2005  
Raichle 2007



“The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks” Fox et al., 2005 – PNAS



# Ipotesi di lavoro

- Anormale attività' oscillatoria intrinseca rappresenta un marker fisiologico dell'ADHD.
- L' intrusione di tale attività' durante un compito cognitivo determina oscillazioni nell' attenzione misurabili come variabilità' intra-individuale.

# Conclusioni

- ADHD disturbo poligenico
  - Eterogenita' genetica, cognitiva e funzionale
- Coinvolgimento del Cingolato Anteriore (ACC).....**MA**
- Attenzione alla connettivita' funzionale
  - Network vs singola regione cerebrale
  - Nuovo locus di ricerca: precuneo
- Slow-4 e diagnosi di ADHD
  - Possibile endofenotipo nell' interfaccia tra attivita' intinseca cerebrale e inconsistente controllo dell'attenzione.

Grazie