

Un aggiornamento sulla ricerca con neuroimmagini nella ADHD

David Cohen

Florida International University

Jonathan Leo

Lake Erie College of Osteopathic Medicine Bradenton

Dopo la pubblicazione su un precedente numero di questa rivista di un articolo critico in merito alla ricerca con neuroimmagini sulla ADHD (Leo e Cohen, 2003), sono apparsi parecchi studi di rilievo tra cui una ricerca che include un sottogruppo di bambini affetti da ADHD non sottoposti a trattamento farmacologico (Sowell, Thompson, Welcome, Henkenius, Toga e Peterson, 2003). Nel presente aggiornamento del nostro precedente articolo commentiamo come questo specifico studio fallisca nel merito della fondamentale comparazione di soggetti affetti da ADHD sottoposti a trattamento farmacologico e soggetti non sottoposti a terapia con farmaci. Il fatto che cure farmacologiche precedenti costituiscano un serio elemento di confondimento in questo ambito di ricerca continua ad essere sottovalutato e volutamente oscurato dai ricercatori

Parole chiave: ADHD, neuroimmagine, lobi frontali

In un articolo apparso su un precedente numero di questa rivista abbiamo esaminato gli studi relativi alla ricerca con neuroimmagini nella sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) (Leo e Cohen, 2003). Abbiamo sottolineato la difficoltà di trarre conclusioni significative da queste ricerche a causa di una importante variabile di confondimento, vale a dire l'uso precedente o concomitante di farmaci da parte dei pazienti affetti da ADHD. Come abbiamo documentato, nella larga maggioranza degli studi sulla ADHD con neuroimmagini i ricercatori hanno messo a confronto immagini cerebrali di soggetti normali con quelle di soggetti affetti da ADHD sottoposti a trattamento farmacologico. Questo rende difficile determinare se le differenze riscontrate tra i due gruppi derivino da un deficit cerebrale organico e idiopatico - come viene suggerito o dichiarato nella maggior parte degli studi - o da modifiche risultanti nel cervello da una pregressa assunzione di farmaci da parte dei soggetti con diagnosi di ADHD. Nello scorso decennio le critiche hanno sottolineato come un uso pregresso di farmaci costituisca una variabile importante di potenziale confondimento che limita la validità di questi studi, ma la maggior parte dei ricercatori ha continuato ad utilizzare pazienti sotto terapia farmacologica nelle loro ricerche, talvolta senza considerare affatto il problema.

Sebbene l'uso pregresso di farmaci non compaia come elemento discriminante negli studi pubblicati, il problema deve essere stato in ogni caso ben noto ai ricercatori. Infatti, subito dopo la pubblicazione di un ampio studio (n = 291) di Castellanos, Lee, Sharp, Jeffries, Greenstein e Clasen (2002) che includeva un sottoinsieme di pazienti con ADHD mai sottoposti a trattamento farmacologico, il finanziatore di questo studio, l'Istituto Nazionale di Salute Mentale (NIMH), produsse una nota informativa in cui si sosteneva che "la riduzione del volume cerebrale in soggetti affetti da ADHD non è causata da cure farmacologiche" (NIMH, 2002). Questa affermazione si basa sui dati emersi dal confronto di un sottogruppo di soggetti affetti da ADHD, di cui 103 medicati e 49 non medicati. Il confronto ha rilevato che, analogamente ai loro coetanei sottoposti a

Richieste per la pubblicazione devono essere inviate a Jonathan Leo, Ph.D., Department of Anatomy, Lake Erie College of Osteopathic Medicine Bradenton, 5000 Lakewood Ranch Blvd, Bradenton, Florida 34211. Jonathan Leo può essere contattato via email al seguente indirizzo: jonleo@lecom.edu; David Cohen può essere contattato via email al seguente indirizzo David.Cohen@fiu.edu

terapia farmacologica, i soggetti non trattati presentavano una percentuale statisticamente significativa di riduzione del volume cerebrale rispetto a soggetti normali. Nessuna informazione viene fornita sulle specifiche della storia farmacologica dei bambini medicati. Nel nostro precedente articolo (Leo e Cohen, 2003) abbiamo evidenziato una serie di elementi di discussione in merito allo studio di Castellanos et al., di cui forniamo un breve sommario:

1. In media i soggetti non trattati erano minori di due anni rispetto ai soggetti sottoposti a cure farmacologiche.
2. E' riportato che i soggetti con ADHD non trattati erano più bassi di statura e con minore peso corporeo rispetto ai soggetti normali, ma non sono stati forniti dati precisi su altezza e peso.
3. Non sono stati forniti dettagli circa la storia farmacologica dei soggetti trattati, ovvero durata, dosi e tipi di farmaci assunti.

Dopo la pubblicazione del nostro precedente articolo sono apparsi numerosi studi con neuroimmagini sulla ADHD. Purtroppo, non ponendo particolare attenzione alla variabile dei trattamenti farmacologici pregressi, questi studi continuano ad alimentare confusione e incertezza che, riteniamo, caratterizzano i risultati in questo ambito di ricerca. Per esempio, Mostofsky, Cooper, Kates, Denckla, e Kaufmann (2002) nel loro studio hanno esaminato 12 soggetti con ADHD, dieci dei quali con storia farmacologica. MacMaster, Carrey, Sparkes e Kusumakar (2003) hanno intitolato il loro studio "Proton Spectroscopy in Medication-Free Pediatric Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder," (Spettroscopia a protoni nell'ADHD non trattata farmacologicamente) ma otto dei soggetti esaminati presentavano una storia farmacologica: tre avevano sospeso l'assunzione di farmaci 48 ore prima della scansione e cinque avevano interrotto la terapia da 1 a 3 settimane prima dell'esame. E' semplicemente assurdo utilizzare soggetti medicati ma considerarli "non medicati" in quanto la terapia è stata sospesa prima dell'esame. Non possiamo non sottolineare con forza che uno studio che voglia raggiungere conclusioni valide circa la neuropatologia dell'ADHD debba necessariamente reclutare un gruppo di controllo assolutamente non trattato con farmaci, dati i ben documentati effetti neuropatologici dei farmaci psicotropi (Leo e Cohen, 2003).

A nostro avviso lo studio recente più significativo riguarda una ricerca relativamente ampia condotta su 27 soggetti con ADHD e 46 normali effettuata dal Laboratorio di Neuroimmagini dell'Università della California, Los Angeles (LONI). Lo studio di Sowell, Thompson, Benvenuto, Henkenius, Togo, e Peterson (2003) ha evidenziato che i bambini affetti da ADHD presentavano lobi frontali più piccoli rispetto ai soggetti normali, ma nel complesso i soggetti con ADHD avevano una maggiore materia grigia corticale. Riteniamo che l'importanza di questo studio non risieda tanto in questo risultato, ma – come per i precedenti studi sull'ADHD con neuroimmagini – nel confronto importante che i ricercatori avrebbero potuto fare, ma che *non* hanno fatto.

Così come nello studio di Castellanos et al. (2002), anche nella ricerca di Sowell et al. (2003) alcuni dei soggetti con ADHD analizzati sono apparentemente non trattati con farmaci. Diciamo "apparentemente" perché non vengono fornite indicazioni specifiche al riguardo: "15 dei 27 pazienti assumevano farmaci stimolanti al momento della scansione" (p. 1705). Non è chiaro come classificare i rimanenti 12 pazienti. Hanno anch'essi una storia farmacologica e hanno sospeso l'assunzione di farmaci per 48 ore, o per un altro periodo arbitrario, prima dell'analisi? Ci stupisce che uno studio pubblicato su *Lancet* possa essere così vago circa una delle variabili più importanti della ricerca. Le conclusioni basate sul confronto tra un gruppo di soggetti normali e un gruppo di soggetti affetti da ADHD non trattati farmacologicamente sarebbero molto diverse rispetto a conclusioni basate sul confronto tra soggetti di controllo e soggetti con ADHD sottoposti a trattamenti farmacologici di varia durata, includendo anche pazienti sottoposti ad una brusca interruzione del trattamento farmacologico.

La questione diventa notevolmente più farraginoso e confusa a causa di una breve disamina che compare nella parte conclusiva dello studio di Sowell et al. (2003) circa il potenziale ruolo dei farmaci stimolanti sui risultati della ricerca. In modo opportuno gli autori hanno inizialmente riconosciuto che, poiché il 55% dei bambini con ADHD da loro esaminati assumeva farmaci

stimolanti, "gli effetti dei farmaci stimolanti potrebbero avere falsato i nostri risultati riguardo l'anomala morfologia cerebrale nei bambini affetti da ADHD" (p. 1705). Il modo più semplice per valutare correttamente questo possibile elemento di confondimento sarebbe stato confrontare i 15 bambini con ADHD trattati con farmaci con i 12 bambini con ADHD non sottoposti a trattamento farmacologico. Tuttavia Sowell et al., consapevolmente, scelgono di non fare questo confronto: "abbiamo deciso di non confrontare direttamente la morfologia cerebrale dei gruppi di pazienti trattati e non trattati perché la dimensione del campione verrebbe notevolmente compromessa se si passasse a considerare la storia farmacologica" (p. 1705). Gli autori spiegano inoltre che questo confronto, ovvero tra bambini con ADHD medicati e non, non è necessario poiché il precedente studio di Castellanos et al. (2002) sostiene che i farmaci non hanno effetti sulle dimensioni del cervello [un'opinione che non considera affatto i problemi sollevati nel nostro lungo articolo].

La scelta metodologica di Sowell et al., e la relativa giustificazione, è sia poco convincente, sia sorprendente. In primo luogo, anche se ovviamente possiamo essere d'accordo con la loro affermazione che "considerare la storia dell'assunzione dei farmaci stimolanti" avrebbe compromesso la dimensione del campione, questa valutazione ignora che per trent'anni i ricercatori sull'ADHD con neuroimmagini hanno ritenuto perfettamente accettabile confrontare soggetti con ADHD e soggetti normali *indipendentemente dalla loro storia farmacologica* (Leo e Cohen, 2003). In effetti quasi tutti gli studi citati da Sowell et al. per contestualizzare la propria ricerca e interpretarne i risultati esemplificano questa pratica. E' dunque difficile capire il motivo per cui Sowell et al. ritengano di non dover confrontare soggetti con ADHD medicati e non medicati. Così come Sowell et al. riconoscono alcuni limiti riguardo i *principali* risultati del loro studio, avrebbero ovviamente potuto riportare i risultati di un confronto più specifico rendendo note le debite limitazioni. In secondo luogo, lo studio di Sowell et al. cita la ricerca di Castellanos et al. per avvalorare la scelta metodologica del mancato confronto tra soggetti con ADHD medicati e non medicati. Ma lo studio di Castellanos et al. propone proprio questo confronto senza riguardo alla storia farmacologica! Terzo, e più importante, i dati riportati da Sowell et al. appaiono rilevanti sia a sostegno sia per confutare le conclusioni di questo confronto nello studio di Castellanos et al. (2002). In altre parole, sebbene i risultati di Castellanos et al. nel confronto dei volumi cerebrali nei bambini con ADHD medicati e non medicati sono stati ritenuti così importanti da comparire in una comunicazione ufficiale del NIMH sull'effetto dei farmaci stimolanti nello sviluppo cerebrale, lo stesso confronto nello studio di Sowell et al. è stato considerato così insignificante da non essere neanche riportato.¹ Per le ragioni di cui sopra, abbiamo il sospetto che il confronto di soggetti affetti da ADHD medicati e non medicati nello studio di Sowell et al. potrebbe aver prodotto dei risultati che avrebbero indebolito le conclusioni che i ricercatori hanno invece scelto di sottolineare.

La pubblicazione dello studio di Sowell et al. (2003) ha destato particolare attenzione nei mezzi di informazione. In una intervista Sowell ha dichiarato: "La prossima fase dei lavori sarà quella di verificare se l'entità delle anomalie in questi soggetti possa influenzare il corso della malattia, *la loro risposta ai farmaci*, e la diversa risposta ai farmaci"(cit. da Edelson, 2003, corsivo aggiunto). Supponiamo che questa prossima fase di indagine comporterà un confronto di bambini medicati con bambini non medicati - ma in cosa questo sarà diverso dal loro precedente studio, o dalla maggior parte degli studi sull'ADHD con neuroimmagini, resta completamente oscuro.

Discussione

Nel precedente articolo (Leo e Cohen, 2003) abbiamo espresso la nostra preoccupazione per il modo negligente o falsato in cui i risultati dello analisi con neuroimmagini sono spesso stati

¹ Dopo la pubblicazione dello studio di Sowell et al. abbiamo avuto una corrispondenza con l'autore principale che ha gentilmente risposto alle nostre domande ma non ha espresso alcun interesse a confrontare i dati relativi al volume cerebrale dei bambini con ADHD medicati e non medicati. Un mese prima di presentare l'attuale articolo per la pubblicazione abbiamo chiesto a tutti gli autori dello studio Sowell et al. di fornire i dati per permettere tale confronto, ma non abbiamo ricevuto alcuna risposta.

riportati nella letteratura scientifica, nelle pubblicazioni professionali e dai mezzi di informazione. Dopo la pubblicazione del nostro primo articolo, nelle diverse discussioni avute con ricercatori che utilizzano le neuroimmagini abbiamo sentito più volte affermare che i media sono i colpevoli quando si tratta di leggere in uno studio quello che non c'è. Tuttavia gli esempi di eccessiva semplificazione abbondano nella letteratura scientifica e professionale. Per esempio in un recente articolo sullo studio di Castellanos et al. apparso sul sito Internet Medscape, tratto da *2004 Child and Adolescent Psychiatry Meeting* (Meeting di Psichiatria Infantile e Adolescenziale – 2004), l'autore afferma: "A livello anatomico il volume totale cerebrale è minore di circa il 3% nei bambini con ADHD" (Gutman, 2004). E' difficile trovare un esempio migliore di uno studio complesso presentato in modo troppo semplicistico. Gutman non affronta i problemi o i limiti dello studio di Castellanos; afferma semplicemente davanti ad una vasta platea di medici, presentandolo come un dato di fatto, che i bambini con ADHD hanno dimensioni cerebrali ridotte. Il sito web include un test che i medici possono fare dopo aver letto l'articolo se desiderano guadagnare crediti per la formazione; una delle domande recita: "Riguardo l'ADHD e il volume cerebrale nei bambini, i ricercatori hanno trovato..."- E la risposta "corretta" è: "il volume cerebrale totale nei bambini con ADHD è ridotto di circa il 3%". Riteniamo sia estremamente preoccupante che un ente professionale possa diffondere una tale affermazione sulla base di un unico studio che presenta grossi limiti.

Escludere gli effetti dei farmaci psicotropi è semplicemente solo uno dei problemi con cui si confrontano i ricercatori negli studi con neuroimmagini su pazienti con ADHD. Inoltre, anche trovando una soluzione in questo ambito specifico, restano ancora altri importanti problemi da affrontare. Uno sarà il dare un preciso significato ai dati riguardanti le anomalie cerebrali o le differenze tra individui con diagnosi di ADHD. E in questo campo alcune osservazioni meritano una seria considerazione, anche se raramente sono analizzate nella letteratura sulle neuroimmagini nella ADHD. Un'eccezione è costituita da un articolo di Rubia (2002), di cui riteniamo utile riportare una lunga citazione nonostante il nostro disaccordo con l'autore circa la caratterizzazione dell'ADHD come "disturbo":

I disturbi neuroevolutivi, al contrario delle malattie neurodegenerative, sono noti per essere dinamici e sono molto probabilmente più dinamici di quanto attualmente si possa oggi ritenere... Solo un terzo circa dei bambini con ADHD manifesta gli stessi sintomi dell'ADHD nell'età adulta... Un'interazione fortemente dinamica tra natura e educazione è probabile, e la causalità tra loro può essere bidirezionale piuttosto che unidirezionale. Fino ad oggi si è erroneamente ritenuto che i correlati biologici di un comportamento anormale siano necessariamente la causa del comportamento anormale. Recenti studi nel campo delle neuroscienze conducono piuttosto verso un concetto molto più plastico della relazione cervello-comportamento con causalità bidirezionale... Per esempio, riorganizzazioni funzionali e strutturali uso-dipendenti nella corteccia sensoriale sono state osservate in soggetti con precise abilità, come pianisti e musicisti. Disturbi da stress post-traumatico nei veterani di guerra e vittime di abusi minorili determinano un ippocampo di dimensioni ridotte e un'anomala attivazione della amigdala. Studi sulle amputazioni dimostrano che la funzione è necessaria per sviluppare la struttura. Questi esempi provano che il comportamento, l'esperienza e la funzione possono determinare e modificare la struttura cerebrale. Ciò ha implicazioni fondamentali nella ricerca psichiatrica dato che i disturbi psichiatrici sono caratterizzati e definiti in base alla deviazione dal normale funzionamento. (Rubia, 2002, p. 49)

In sintesi, le differenze cerebrali (o "anomalie") possono essere connesse allo stato piuttosto che ai tratti caratteristici della sindrome o comportamento in questione, e saranno necessari rigore e grande creatività per affrontare questo aspetto fondamentale. Al confronto, il problema di un precedente trattamento farmacologico è estremamente semplice: per escludere possibili effetti dei farmaci sulle dimensioni del cervello basta semplicemente confrontare un gruppo di pazienti con ADHD sottoposti a trattamento farmacologico con un gruppo di controllo di pazienti ADHD, con età e peso corrispondenti, ma non trattati farmacologicamente. Un unico studio di questo tipo con non più di

60 soggetti potrebbe praticamente risolvere la questione. Purtroppo, visto come questo semplice problema è stato affrontato nel campo della ricerca con neuroimmagini nell'ADHD, è difficile prevedere che i ricercatori in questo campo possano ottenere progressi significativi nella sfida ancora più importante proposta sopra.

Bibliografia

- Castellanos, F.X., Lee, P.P., Sharp, W., Jeffries, N.O., Greenstein, D.K., and Clasen, L.S. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Medical Association*, 288, 1740–1748.
- Edelson, E. (2003). *Better brain images could lead to better ADHD treatment*. Parent Center News. Available: <http://www.parentcenter.com/news/archive.jhtml?id=516152&i=32>
- Gutman, A. (2004). *Introduction to new research: Navigating complex treatment options for ADHD* (March 2004). Medscape from Web MD. Available: <http://www.medscape.com/viewarticle/464787>
- Leo, J.L., and Cohen, D. (2003). Broken brains or flawed studies? A critical review of ADHD neuroimaging studies. *The Journal of Mind and Behavior*, 24, 29–56.
- MacMaster, F.P., Carrey, N., Sparkes, S., and Kusumakar, V. (2003). Proton spectroscopy in medication-free pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 53, 184–187.
- Mostofsky, S.H., Cooper, K.L., Kates, W.R., Denckla, M.B., and Kaufmann, W.E. (2002). Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 52, 785–794.
- NIMH. (2002). *Brain shrinkage in ADHD not caused by medications*. Available: <http://www.nimh.nih.gov/events/pradhdmri.cfm>
- Rubia, K. (2002). The dynamic approach to neurodevelopmental psychiatric disorders: Use of MRI combined with neuropsychology to elucidate the dynamics of psychiatric disorders, exemplified in ADHD and schizophrenia. *Behavioral Brain Research*, 130, 47–56.
- Sowell, E.R., Thompson, P.M., Welcome, S.E., Henkenius, A.L., Toga, A.W., and Peterson, B.S. (2003). Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 362, 1699–1707.

Fonte: “*The Journal of Mind and Behavior*” - Volume 25, Number 2 - Pages 161–166 - ISSN 0271–0137- Questo articolo è stato selezionato a cura della redazione del Comitato “Giù le Mani dai Bambini”® e tradotto a titolo volontaristico da Paola Tiberi – Tratto dal portale internet www.giulemanidaibambini.org, sezione Ricerca Scientifica.