SAGGI, STUDI E RICERCHE

Gli articoli di questa sezione sono sottoposti a referaggio doppiamente cieco (double blind peer review process) e seguono gli standard in uso per le pubblicazioni scientifiche a livello internazionale ed accettati dalle principali banche dati citazionali

La doppia diagnosi ADHD e SUD

Gianmaria Zita*, Giovanni Migliarese**

SUMMARY

■ Psychiatric comorbidities are frequently found in patients with Substance Use Disorder (SUD). Although in the literature Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most frequent comorbidities with SUD, it appears poorly diagnosed in the clinical settings. Various researches show that about a third of patients with ADHD also suffer from an Addiction Disorder.

In addressing subjects affected by this comorbidity, it is important to underline the relevance of the clinical assessment in order to identify symptoms that frequently appear similar and which make treatment more complex. An accurate assessment must consider the influence of the substance use on cognitive functions. This effect influences the course of ADHD worsening the retention rate and the outcome.

The treatment of this comorbidity requires multiple therapeutic strategies, including pharmacological, psychological and socio-educational interventions. Pharmacological therapies and the risks of their misuse has to be particularly considered. Thus, to provide an effective treatment it is necessary to build a highly integrated setting in which specific interventions are delivered simultaneously.

Keywords: ADHD, Substance Use Disorder, Dual Disorder.

Parole chiave: ADHD, Disturbo da Uso di Sostanze, Doppia Diagnosi.

Nelle comorbidità tra disturbi mentali quella tra un Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD) e il Disturbo da Uso di Sostanze (SUD) occupa un posto rilevante. L'ADHD viene infatti riscontrato in circa il 30% dei soggetti adulti con Disturbo da Uso di Sostanze mentre il 10% dei soggetti con ADHD soddisfa i criteri diagnostici per un DUS (1, 2). A livello clinico questo dato è fondamentale perché sottolinea la necessità di conoscere le caratteristiche comuni ai due disturbi e le modalità con cui i quadri tendono ad influenzarsi reciprocamente. Ii dato, ormai assodato, che alcune sostanze d'abuso sono in grado di modificare profondamente le funzioni cognitive quali l'attenzione, la working memory e l'impulsività compromettendo alcune capacità inibitorie e abbassando la soglia dell'agito o "acting" (3, 4), pone complessità cliniche ulteriori.

L'ADHD può essere descritto come un "disturbo di base" ovvero un funzionamento affettivo e cognitivo di base dell'individuo che ne connota le interazioni sociali, relazionali, comportamentali ed emotive che frequentemente vengono confuse con le modalità di funzionamento proprie del Disturbo da Uso di Sostanze. Studi epidemiologici di comorbidità supportano le evidenze che l'ADHD pone il soggetto in una condizione di rischio di utilizzo di sostanze.

In alcuni studi di popolazione si evidenzia come soggetti adulti con SUD presentino una prevalenza di ADHD 3 volte superiore rispetto alla popolazione generale (5). Il legame in questo senso appare colpire in entrambe le direzioni in quanto sono stati riscontrati nella popolazione adulta sia elevati tassi di prevalenza di SUD in soggetti con ADHD (6, 5, 7) sia elevati tassi di prevalenza di ADHD in soggetti con SUD (8, 9, 10). Inoltre secondo alcuni autori il 25-50% degli adolescenti con SUD in carico ai servizi per le dipendenze soffrirebbe contestualmente anche di un ADHD non diagnosticato (5, 11). In uno studio multicentrico europeo su un numeroso gruppo di soggetti affetti da ADHD è stato riscontrato che il legame tra ADHD e dipendenze riguarda, con percentuali sostanzialmente sovrapponibili, un diverso numero di sostanze, tra cui anche l'alcool (1).

Ancora non si è spiegata del tutto l'origine di questa comorbidità anche se, come altre condizioni psicopatologiche, è stata ipotizzata la presenza di una predisposizione comune o la condivisione di fattori di rischio (genetici e/o ambientali). L'ADHD si manifesta generalmente in età più precoce rispetto all'inizio di uso di sostanze e l'ADHD potrebbe dunque spingere alla ricerca e uso delle sostanze per l'effetto "autoterapeutico" (12): è frequente ad esempio il riscontro di pazienti che utilizzano nicotina attribuendo ad essa un miglioramento delle attenzione e delle funzioni esecutive (13). In questo senso gli interventi di autocura sembrerebbero aiutare a lenire sia i sintomi propri del disturbo, sia le sofferenze psicologiche indotte dal disturbo stesso (14). L'ipotesi dell'effetto autoterapeutico ha da sempre rappresentato anche

^{*} DSMD - Responsabile Unità Semplice Dipendenze patologiche, ASST FBF-Sacco Milano.

^{**} DSMD - Responsabile Unità Semplice Salute Mentale, ASST FBF-Sacco Milano.

un convincente tentativo di spiegazione del frequente utilizzo di stimolanti in pazienti affetti da ADHD. In particolare questi pazienti riportano spesso i ben noti effetti calmanti "paradossi" indotti dagli stimolanti, quali ad esempio le amfetamine, che li aiuterebbero a completare le attività quotidiane in una modalità di funzionamento riferita spesso come di una "normalità recuperata" (15, 16).

Le evidenze del ruolo dell'ADHD nella genesi dei disturbi da uso di sostanze sono sempre più consistenti: ad esempio nella metanalisi di Lee e coll. (8) si evidenzia che bambini affetti da ADHD mostrano il doppio delle possibilità di iniziare ad usare tabacco e 3 volte la probabilità di svilupparne una dipendenza rispetto ai controlli. La presenza di un ADHD infantile incrementerebbe inoltre il rischio di abuso di sostanze (legali e/o illegali) sia in età adolescenziale, dove è stato associato a un incrementato rischio di utilizzo di nicotina (Odd Ratio: 2.36, IC 1.71-3.27), sia nella giovane età adulta dove è associato a un incrementato rischio di disturbo da uso di alcool (OR: 1.35, IC: 1.11-1.64) (9), un aumento di 1.5 volte del rischio di abuso di THC e di circa 2 volte nell'uso di alcool e cocaina (17). L'associazione tra addiction e ADHD sembrerebbe aspecifica potendosi manifestare anche nelle dipendenze comportamentali (18) e facilitata da alcune caratteristiche intrinseche dell'ADHD: alcuni studi riferiscono infatti di un aumentato rischio di sviluppare un SUD nei sottotipi ADHD iperattivo/impulsivo e ADHD combinato rispetto al sottotipo ADHD disattento (19, 20). La componente impulsiva nella genesi delle dipendenze è stata riconosciuta da diverse ricerche come componente fondamentale: ad esempio, alterazioni del temporal discounting, che porta a preferire ricompense immediate rispetto a quelle dilazionate nel tempo, sono state proposte come fattore di mediazione tra l'ADHD e il rischio di dipendenze (21) (Marx et al., 2018).

Non mancano comunque ricerche che correlano il rischio di uso di sostanze al numero di sintomi da disattenzione presentati dal

L'uso di sostanze in età adolescenziale/inizio dell'età adulta in alcuni pazienti potrebbe configurarsi quindi come un epifenomeno di un ADHD non ancora riconosciuto ma, secondo altri, potrebbe anche rappresentare un trigger in grado di slatentizzare un ADHD sottosoglia, suggerendo quindi l'esistenza di un rapporto biunivoco tra le due condizioni (23, 24, 25).

L'impatto clinico di questa comorbidità è importante in quanto l'associazione influenza il decorso delle due condizioni: in queste persone spesso si associa un esordio più precoce e più grave sul piano clinico dell'uso di sostanze e una più veloce transizione all'abuso e alla dipendenza (26, 27, 28); il percorso di trattamento è inoltre caratterizzato da una storia clinica più complessa con più frequenti ricadute e maggior difficoltà a raggiungere e mantenere l'astinenza dall'uso di sostanze (5, 29, 30, 31).

L'associazione tra ADHD e SUD sembra quindi identificare un sottogruppo di pazienti a peggior prognosi e maggior gravità clinica: in questo senso sembra riflettersi su ciò che nella pratica clinica appare come un circolo vizioso nel quale l'addiction potenzia i sintomi dell'ADHD e questi rendono il paziente poco aderente ai percorsi di trattamento a causa di una tendenza alla disorganizzazione e per la difficoltà a definire priorità e tempistiche. Caratteristiche frequentemente alla base della scarsa aderenza al trattamento sono anche l'elevata impulsività e la scarsa capacità di tollerare le frustrazioni. La maggiore gravità psicopatologica che comporta questa comorbidità frequentemente sconfina in comportamenti antisociali, sintomi depressivi anche gravi (32) e ideazione suicidaria (29, 27, 26).

Procedure diagnostiche in caso di comorbidità

Questo particolare tipo di comorbidità porta ad alcune complessità a livello diagnostico e trattamentale. Il primo aspetto da affrontare in un percorso di cura in caso di comorbidità tra SUD e ADHD è dato dalla possibilità di effettuare correttamente una valutazione approfondita in quei casi di dipendenza patologica nei quali si ipotizzi un disturbo iperattivo/impulsivo non precedentemente riconosciuto anche aiutandosi mediante l'utilizzo di guestionari auto- e/o etero-somministrati alcuni dei quali verranno illustrati più avanti. In un accesso ai servizi per le dipendenze il focus, oltre che all'indagine accurata sulle sostanze utilizzate, dovrebbe considerare ancora maggiormente i dati anamnestici forniti dai familiari. Importante infatti è valutare attentamente le performance scolastiche e sociali e le eventuali problematiche neuropsichiatriche dell'infanzia (33) al fine di far emergere eventuali sintomi specifici dell'ADHD. L'ADHD infatti, come già anticipato, ha una manifestazione precoce che precede l'uso di sostanze, che può successivamente aggravare il quadro ma anche mimarne alcune caratteristiche.

Una corretta anamnesi diviene ancora più importante in chi usa attivamente sostanze per l'influenza che queste possono esercitare sulle modalità cognitive, comportando deficit nell'attenzione e alterando la flessibilità cognitiva, la working memory e la gestione dell'impulsività, tutti aspetti centrali nel definire il funzionamento e l'adattamento all'ambiente (3, 4, 34, 35). Nei periodi di utilizzo delle sostanze è inoltre nota la difficoltà nel riuscire a differenziare tra sintomi primari e sintomi derivati dall'uso di sostanze (36). Per guesto motivo sarebbe molto importante, benché difficile da ottenere, completare l'iter diagnostico in un periodo di astinenza o di forte riduzione dell'uso di sostanze (37, 13). Comunque, solo una attenta ricostruzione della sintomatologia precedente ai periodi di intossicazione permette di differenziare correttamente tra manifestazioni primarie e secondarie e identificare l'eventuale induzione di sintomi apparentemente ADHD successivi a intossicazione da sostanze (36).

Dubbi sulla presenza di un ADHD non ancora riconosciuto possono emergere, sia in fase diagnostica che durante un percorso di trattamento, in presenza di alcune caratteristiche comportamentali aspecifiche. Ne sono esempio una particolare e immediata reattività dell'umore in risposta a domande specifiche sull'uso di sostanze; oppure una frequente modalità di comportamento oppositiva, in cui il paziente si difende utilizzando argomentazioni poco convincenti e poco accessibili alla critica. In questi casi il paziente è spesso a conoscenza delle regole di comportamento adeguate pur non riuscendo a metterle in pratica. Frequente è la manifestazione di ulteriori deficit di esternalizzazione che rende ancora più difficile l'approccio terapeutico (38).

Diagnosi

- La valutazione della comorbidità da ADHD e SUD deve focalizzarsi su una attenta anamnesi e sulla valutazione delle modalità di funzionamento del paziente precedentemente all'esordio del SUD e/o nelle fasi di astinenza.
- Caratteristiche comportamentali aspecifiche come ad esempio: tendenza alla disorganizzazione, difficoltà a definire priorità e tempistiche, immediata reattività su domande specifiche sull'uso di sostanze e modalità di comportamento oppositive, possono far ipotizzare la presenza di un ADHD in un utilizzatore di sostanze.
- Alcuni strumenti (Ultra-short Screening List for ADHD in Adults, ASRS, WURS) possono aiutare il clinico ad approfondire alcuni aspetti specifici relativi all'ADHD, ad effettuare un primo screening ad alta sensibilità e a fornire indicazioni per il successivo approfondimento.

Nella diagnostica dell'ADHD, come in molte altre condizioni psicopatologiche, possono essere d'aiuto alcune indagini specifiche, standardizzate, che aiutino ad effettuare un primo screening dell'eventuale presenza di patologia.

Uno strumento breve (solo 4 domande) e di immediata somministrazione, seppur non validato, è l'*Ultra-Short Screening List for ADHD in Adults* (39), originariamente pensato per adulti ma che si è rivelato in grado di valutare anche ragazzi adolescenti frequentanti il Ser.D. Vista l'alta frequenza di comorbidità con ADHD, in alcuni servizi per le dipendenze questo strumento rappresenta già uno screening di routine.

Un altro test utilizzato nel sospetto diagnostico di ADHD è rappresentato dall'ASRS (*Adult ADHD Self-Report Scale*). Questo Test di screening, lievemente più approfondito, consiste in 18 *items* con risposta da 0 a 4 e pone l'attenzione del paziente e del clinico su alcune manifestazioni attuali che potrebbero essere determinate dalla presenza di ADHD. È un test ad alta sensibilità ma dimostra bassa specificità, soprattutto nel soggetto con SUD, poiché alcuni item possono essere inficiati dall'uso attivo di sostanze (40). L'ASRS è uno strumento che può aiutare il clinico ad orientarsi su alcuni aspetti che andranno approfonditi successivamente. Inoltre, l'ASRS può fornire un punteggio di confronto in caso di successivo trattamento al fine di valutare l'efficacia clinica degli interventi (41, 42, 43, 41, 45).

Per coadiuvare la raccolta anamnestica in alcuni servizi viene utilizzato il WURS (*Wender Utah ADHD Rating Scale*), strumento autosomministrato che può essere successivamente approfondito durante l'anamnesi da una figura più specifica come lo psicologo. Questo test valuta la presenza di un'eventuale sintomatologia ADHD nell'infanzia attraverso una sessantina di item che indagano l'età tra 8-10 anni. Item del WURS esaminano la presenza e l'intensità di manifestazioni come la scarsa perseveranza, la tendenza a interrompere le attività prima di finirle, i problemi di concentrazione o altri aspetti comportamentali come la scarsa disciplina, la frequente disobbedienza alle regole, gli atti di ribellione ecc.

A prescindere dal test utilizzato si ribadisce comunque la necessità che i servizi per le dipendenze si dotino di una procedura interna e di uno screening in grado di rilevare precocemente i sintomi da ADHD per un successivo approfondimento clinico ed un eventuale trattamento.

Specificità di trattamento

L'obiettivo dell'intervento risulta quello di fornire al paziente un trattamento combinato tra interventi farmacologici, psicoeducativi e cognitivo-comportamentali per favorire, oltre che il contenimento dei sintomi, anche un miglioramento della qualità di vita e della sua funzionalità globale (46).

La letteratura è concorde nel sostenere che in caso di comorbidità tra ADHD e SUD dovrebbe essere definito un gradiente di priorità, trattando inizialmente la condizione più problematica, funzionalmente invalidante o destabilizzante.

Questa comorbidità presenta alcune forti criticità per cui è importante condividere da subito con il paziente alcuni aspetti fondamentali del trattamento: la strutturazione del *setting*, impostare e condividere in modo chiaro il focus dell'intervento, illustrare gli strumenti disponibili e le modalità del loro utilizzo, i limiti degli stessi.

Appare inoltre indicato che il paziente sia preso in carico contemporaneamente dagli specialisti (o dai servizi) che si occupano dei due disturbi, al fine di gestire in maniera ottimale e coordinata l'evoluzione della patologia. L'impegno dei curanti (o dei servizi) può essere rimodulato nel tempo in relazione all'andamento clinico delle due condizioni, così che in alcune fasi del trattamento possono risultare prevalenti le necessità di intervento connesse all'uso di sostanze mentre in altre fasi quelle mirate al funzionamento disorganizzato, disattentivo e impulsivo di base

Sia per il paziente con SUD e recente riscontro di ADHD, sia per il paziente con ADHD che sta utilizzando attivamente sostanze, un primo momento del trattamento dovrebbe mirare da subito a concordare un programma di astensione nel breve/medio termine dell'utilizzo delle stesse, anche tramite un approccio farmacologico specifico.

La restituzione diagnostica relativa all'ADHD è una fase importante perché favorisce una maggior consapevolezza rispetto alle modalità di (dis)funzionamento del paziente, fornendo una chiave di lettura efficace rispetto alle difficoltà passate e presenti tanto ai clinici che al soggetto stesso. La restituzione diagnostica relativa al funzionamento ADHD offre inoltre la possibilità di identificare ed evidenziare ulteriori obiettivi specifici da affrontare nel percorso.

Considerando la gravità del quadro clinico, compreso il pattern più o meno pervasivo di uso delle sostanze, dev'essere impostato il piano di trattamento che può giovarsi di interventi di tipo psicologico e interventi farmacologici in associazione.

Interventi psicologici

In un paziente affetto da ADHD e SUD la motivazione alla cura è spesso molto bassa (47) e si riflette in un elevato numero di drop-out. Per questo può essere utile un primo approccio mirato a favorire una stabilizzazione iniziale delle condotte impulsive e un inquadramento del pattern di uso delle sostanze attraverso l'intervento motivazionale. Nel paziente che ha acquisito una buona motivazione al trattamento, interventi psicoterapeutici efficaci si sono dimostrati essere soprattutto gli interventi di tipo Cognitivo Comportamentale (Cognitive Behaviour Therapy -CBT) sia individuali che familiari (48, 49), che prevedano la costruzione condivisa di obiettivi terapeutici con il paziente e con la famiglia (50, 51). La CBT è riconosciuta come un presidio efficace nel trattamento dell'ADHD sia negli adulti che negli adolescenti; l'utilizzo in soggetti con comorbidità ha evidenziato che la CBT è efficace nel ridurre i sintomi core dell'ADHD come anche i sintomi più propriamente legati alla dipendenza da sostanze (50, 52, 53, 54).

Interventi farmacologici

Il trattamento farmacologico dovrebbe essere ritagliato specificatamente sul paziente al fine di contrastare l'uso di sostanze, contenendo la sintomatologia astinenziale e il craving, e ridurre i sintomi più invalidanti dell'ADHD per migliorare il funzionamento globale del soggetto. Sintomi ADHD non trattati possono favorire l'accesso all'utilizzo di sostanze in tentativi fallimentari di auto-trattamento: in quest'ottica alcuni autori riportano la potenziale utilità di trattare precocemente sintomi correlati all'ADHD al fine di ridurre il potenziale uso di sostanze con fini di automedicazione (55).

In questa specifica comorbidità è molto importante, prima della prescrizione, valutare accuratamente le caratteristiche dei trattamenti farmacologici scelti e la *compliance* del paziente, al fine di prevenire i rischi legati ad un utilizzo incongruo e ai possibili effetti collaterali dei farmaci. Numerosi trattamenti farmacologici potenzialmente efficaci possiedono infatti caratteristiche farmacodinamiche che possono favorire fenomeni di abuso, tolle-

ranza e dipendenza, come ad esempio farmaci psicostimolanti come il metilfenidato, alcune benzodiazepine (soprattutto se a breve emivita), farmaci ipnoinduttori, farmaci sostitutivi, ecc. In Italia per soggetti adulti con ADHD l'unico trattamento prescrivibile on-label risulta atomoxetina che ha confermato l'efficacia nel ridurre i sintomi del disturbo in una recente metanalisi (56). In soggetti ADHD che presentano comorbidità con SUD è dunque da preferirsi in prima battuta, ad opinione di chi scrive, l'uso di agenti non stimolanti come atomoxetina (ATX), che non è associata al rischio di abuso. In presenza di controindicazioni all'utilizzo di questa e se vi sono le condizioni per la somministrazione di farmaci fuori indicazione terapeutica (off-label), possono essere utilizzate molecole stimolanti, visto che dati iniziali hanno suggerito la possibile efficacia di metilfenidato nel ridurre la sintomatologia associata al disturbo e nel favorire un miglioramento del funzionamento globale (56). In questo caso, formulazioni di metilfenidato a rilascio modificato (long-acting), che presentano un minore potenziale di abuso e di diversione rispetto ai corrispettivi short-acting, appaiono preferibili (28, 6). Come farmaci di seconda linea, stanti i minori dati di efficacia presenti in letteratura, è possibile prendere in considerazione gli

È importante sempre ricordare che qualunque trattamento farmacologico deve essere sempre affiancato da interventi psicoeducazionali individuali o di gruppo per incrementarne l'efficacia e che non vi sono sufficienti dati relativi ad effetti collaterali che possono verificarsi se il paziente persiste nell'utilizzo di sostanze anche in corso di trattamento.

antidepressivi dopaminergici (bupropione) e gli antidepressivi

noradrenergici; va ricordato che anche questi farmaci risultano

comunque fuori indicazione terapeutica (off-label).

Metilfenidato (MPH)

Il MPH è un farmaco che deve il suo funzionamento al legame con i trasportatori sinaptici per la dopamina (DAT) e in minor misura per la noradrenalina, inibendo il *reuptake* presinaptico della dopamina. La sua azione si esplica con l'incremento della concentrazione extracellulare e quindi della neurotrasmissione dopaminergica e noradrenergica a livello della corteccia prefrontale, del Nucleo Accumbens e del Corpo Striato (57). Metilfenidato possiede numerosi dati di efficacia nei soggetti con ADHD nel breve termine (56) mentre appaiono meno forti le evidenze di efficacia nel lungo termine, anche se i dati paiono rassicuranti (58, 59, 60). Iniziali evidenze emergono anche nel trattamento preventivo con MPH nei bambini/adolescenti ADHD che sembra ricoprire un importante ruolo protettivo rispetto allo sviluppo successivo di SUD (61-63).

Gli effetti del trattamento con MPH nei pazienti in doppia diagnosi sono limitati seppure alcuni autori segnilano l'efficacia del farmaco sulla riduzione del craving da sostanze, prevalentemente per soggetti con dipendenza da cocaina (52, 56).

Inoltre, benché non si debbano sottovalutare le caratteristiche di MPH che possono favorire un utilizzo incongruo, ad esempio per ottenere un *enhancement* cognitivo (36, 68, 69, 71), alcuni autori riferiscono che nei soggetti adulti l'utilizzo di MPH non sembrerebbe peggiorare la condizione di addiction o l'uso improprio del farmaco se si rimane all'interno di un corretto monitoraggio clinico (72). Gli effetti stimolanti del farmaco sono associati a cambiamenti rapidi delle concentrazioni sieriche: a questo proposito preparazioni a rilascio ritardato (*retard*) di metilfenidato sono associate a minori effetti stimolanti e presentano un potenziale di abuso inferiore rispetto ai preparati a base a rilascio immediato e risultano maggiormente indicate nel soggetto con comorbidità tra ADHD e SUD. Una ulteriore caratteri-

stica dei preparati *retard* che rende meno probabile l'abuso è costituita dalla loro maggiore difficoltà ad essere assunti in modalità differente da quella orale, come ad esempio, iniettati o inalati per via intranasale (73).

Atomoxetina (ATX)

Atomoxetina è un inibitore selettivo del *reuptake* pre-sinaptico della noradrenalina (NRI) e risulta oggi il farmaco non-stimolante principale per il trattamento dell'ADHD negli adulti. L'efficacia clinica di ATX a breve termine è risultata paragonabile a quella delle altre molecole, come riscontrato da una recente metanalisi (56) su un elevato numero di studi clinici. Decisamente più ridotte sono le evidenze scientifiche a lungo termine benché alcune evidenze segnalino comunque l'efficacia di ATX nei trattamenti prolungati (74, 75) con un minor rischio di ricaduta alla sospensione rispetto a metilfenidato (76).

Atomoxetina non è stata associata a condotte d'abuso, presumibilmente anche in relazione agli scarsi effetti cognitivi che determina nell'immediato; per questo basso rischio di diversione la rende un farmaco potenzialmente indicato per il trattamento di soggetti con tendenza ai comportamenti da addiction. Al contrario però è stato segnalato che in soggetti con elevata quota di impulsività si può incorrere in un maggior rischio di *dropout* dovuto proprio ai tempi protratti di efficacia del farmaco.

L'efficacia di ATX nei soggetti con comorbidità tra SUD e ADHD ha ancora poche conferme in letteratura. Una recente *review* ha riscontrato che atomoxetina migliora significativamente i sintomi dell'ADHD in soggetti con ADHD e SUD, seppure i risultati sulle condotte d'abuso non siano univoci (64, 78). Sembra infatti che atomoxetina riduca significativamente, in soggetti con disturbo da uso di alcool, i giorni di astensione ma non la latenza alla ricaduta (7, 56). Da segnalare al contrario che atomoxetina non sembra ridurre l'uso di cannabis in una RCT di pazienti con ADHD con uso di cannabis (79) né potenziare l'effetto della terapia cognitiva/motivazionale rispetto al placebo in uno studio su 70 adolescenti tra i 13 e i 19 anni (80).

Nonostante la letteratura ancora scarsa in merito atomoxetina risulta comunque un farmaco sicuro e da tenere in considerazione per pazienti per i quali sia complesso definire un programma strutturato di intervento che riduca i rischi di abuso di altri farmaci.

Specificità sul trattamento per soggetto con SUD e comorbidità ADHD

- Prevedere un primo intervento motivazionale per aumentare l'adesione alla cura e favorire una stabilizzazione delle condotte.
- Nel momento di maggior adesione alla cura è necessario inserire il paziente in un trattamento psicoterapeutico ad orientamento CBT e in un programma psicoeducazionale.
- Valutare la possibilità di un trattamento farmacologico con farmaci specifici per ADHD. In linea di massima sono da preferirsi farmaci a basso rischio di indurre dipendenza quali farmaci non stimolanti o formulazioni a rilascio modificato.
- Sono necessari *setting* strutturati per la corretta somministrazione farmacologica e per il monitoraggio del paziente.

Conclusioni

È noto che fino al 30% dei pazienti affetti da un Disturbo da Uso di Sostanze (SUD) può presentarsi in comorbidità con un Distur-

bo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD). Il quadro clinico che emerge da questa comorbidità è caratterizzato da una maggiore complessità a livello diagnostico, di trattamento e nel grado di ritenzione in cura.

Quanto più precocemente viene riconosciuta questa particolare condizione quanto prima può essere instaurato un intervento clinico che possa gestirne la complessità e far aderire meglio il paziente agli interventi di cura.

Ancora più che per il soggetto con la singola diagnosi di Dipendenza da Sostanze, il quadro di comorbidità deve avvalersi di un team multidisciplinare solido che possa avvalersi di specialisti su piani differenti. È di particolare rilevanza la strutturazione di un setting di trattamento all'interno del quale devono essere definiti gli obiettivi attesi, le modalità di intervento, i comportamenti da mantenere come anche le eventuali motivazioni per l'interruzione del percorso di trattamento; in questo senso è necessario che l'offerta terapeutica preveda, almeno inizialmente, incontri abbastanza ravvicinati che prestino una attenzione particolare alle prescrizioni terapeutiche e agli interventi motivazionali.

Nel trattamento della comorbidità tra ADHD e SUD è importante che il paziente venga da subito preso in carico da un team che si occupi di entrambi i disturbi contemporaneamente, al fine di gestire in maniera ottimale l'evoluzione della patologia. L'obiettivo prioritario dovrebbe mirare a contenere il sintomo più disfunzionale e, dopo una prima risposta del paziente al trattamento, affrontare le altre condizioni cliniche associate.

Benché di prassi si miri a contenere da subito la condizione di abuso da sostanze, nella pratica clinica è noto come questo sia un obiettivo di non immediato riscontro. Può quindi essere utile iniziare ad affrontare l'impatto dei sintomi correlati all'ADHD anche in una situazione di non completa astinenza, garantendo una stretta collaborazione tra specialisti, che potrebbe avvalersi di nuove modalità di interazione tra servizi. Questi nuovi modelli di interazione rappresentano inoltre un punto nodale delle recenti indicazioni fornite da alcune Regioni italiane (81). In questo modo gli interventi clinici dovrebbero essere modulati per intensità e priorità nel corso del trattamento con l'obiettivo di risultare sinergici e migliorare la risposta clinica.

La ricerca suggerisce, seppur con evidenze solo iniziali, che l'intervento farmacologico può avere un ruolo importante in questa specifica forma di comorbidità. Per confermare questi dati è sempre più necessario ottenere trial clinici che valutino approfonditamente l'efficacia di interventi farmacologici su sottogruppi specifici. Ad esempio sarebbe utile differenziare l'efficacia del trattamento in pazienti affetti da ADHD e prevalente dipendenza da stimolanti rispetto invece all'efficacia in soggetti che prediligono l'uso di THC.

Ogni intervento clinico sulla doppia diagnosi deve comunque essere affiancato da interventi psicoeducativi, motivazionali e psicologici, soprattutto di tipo Cognitivo-Comportamentale.

Il trattamento del paziente affetto da ADHD e SUD rimane tuttora un problema clinico di difficile gestione per la complessità del quadro clinico e per l'organizzazione attuale dei servizi. Riuscire ad implementare un adeguato trattamento, che riesca a riunire diversi professionisti su un obiettivo comune e condiviso, rappresenta una sfida che i servizi sono chiamati ad affrontare.

Bibliografia

Deberdt W. et al. (2015). Prevalence of ADHD in nonpsychotic adult psychiatric care (ADPSYC): A multinational cross-sectional study in Europe. BMC Psychiatry, 15: 242.

- Fayyad J. et al. (2007). Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci., 190: 402-409.
- Gould T.J. (2010). Addiction and cognition. Addict. Sci. Clin. Pract.,
- Juárez C., Molina-Jiménez T., Morin J.-P., Roldán-Roldán G., Zepeda R. (2018). Influence of Drugs on Cognitive Functions. doi: 10.5772/intechopen.71842.
- Wilens T.E. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. Psychiatr. Clin. North Am., 27: 283-301.
- Wilens T.E., Morrison N.R. (2012). Substance-use disorders in adolescents and adults with ADHD: focus on treatment. Neuropsychiatry, 2: 301-312.
- van de Glind G. et al. (2014). Variability in the prevalence of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients: results from an international multi-center study exploring DSM-IV and DSM-5 criteria. Drug Alcohol Depend., 134: 158-166.
- Lee S.S., Humphreys K.L., Flory K., Liu R., Glass K. (2011). Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. Clin. Psychol. Rev., 31: 328-341.
- Charach A., Yeung E., Climans T., Lillie E. (2011). Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 50: 9-21.
- (10) Wilens T.E., Morrison N.R. (2011). The intersection of attentiondeficit/hyperactivity disorder and substance abuse. Curr. Opin. Psychiatry, 24: 280-285.
- (11) Frodl T. (2010). Comorbidity of ADHD and Substance Use Disorder (SUD): a neuroimaging perspective. J. Atten. Disord., 14: 109-120.
- (12) Khantzian E.J. (2013). Addiction as a self-regulation disorder and the role of self-medication. Addict. Abingdon Engl., 108: 668-669.
- (13) Zulauf C.A., Sprich S.E., Safren S.A., Wilens T.E. (2014). The complicated relationship between attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. Curr. Psychiatry Rep., 16:
- (14) Mariani J.J., Khantzian E.J., Levin F.R. (2014). The self-medication hypothesis and psychostimulant treatment of cocaine dependence: an update. Am. J. Addict., 23: 189-193.
- (15) Van Meer R. (2014). Stimulant substitution in methamphetamine dependence from the perspective of adult ADHD. Aust. N.Z.J. Psychiatry, 48: 95-96.
- (16) Peles E., Schreiber S., Linzy S., Domani Y., Adelson M. (2015). Differences in methylphenidate abuse rates among methadone maintenance treatment patients in two clinics. J. Subst. Abuse Treat., 54: 44-49.
- (17) Harstad E., Levy S. (2014). Committee on Substance Abuse. Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. Pediatrics, 134: e293-301.
- (18) Evren B., Evren C., Dalbudak E., Topcu M., Kutlu N. (2018). Relationship of internet addiction severity with probable ADHD and difficulties in emotion regulation among young adults. Psychiatry Res., 269: 494-500.
- (19) De Alwis D., Lynskey M.T., Reiersen A.M., Agrawal A. (2014). Attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes and substance use and use disorders in NESARC. Addict. Behav., 39: 1278-1285.
- (20) Liebrenz M., Gamma A., Ivanov I., Buadze A., Eich D. (2015). Adult attention-deficit/hyperactivity disorder: Associations between subtype and lifetime substance use - a clinical study. F1000Research, 4: 407.
- (21) Marx I., Hacker T., Yu X., Cortese S., Sonuga-Barke E. (2018). ADHD and the Choice of Small Immediate Over Larger Delayed Rewards: A Comparative Meta-Analysis of Performance on Simple Choice-Delay and Temporal Discounting Paradigms. J. Atten. Disord. 1087054718772138. doi: 10.1177/1087054718772138.
- (22) Gudjonsson G.H., Sigurdsson J.F., Sigfusdottir I.D., Young S. (2012). An epidemiological study of ADHD symptoms among young persons and the relationship with cigarette smoking, alcohol

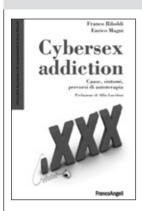
- consumption and illicit drug use. J. Child Psychol. Psychiatry, 53: 304-312.
- (23) Serra-Pinheiro M.A. et al. (2013). Is ADHD a risk factor independent of conduct disorder for illicit substance use? A metaanalysis and metaregression investigation. J. Atten. Disord., 17: 459-469.
- (24) Biederman J. et al. (1997). Conduct disorder with and without mania in a referred sample of ADHD children. J. Affect. Disord.,
- (25) Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. - PubMed - NCBI. www.ncbi.nlm. nih.gov/pubmed/30195575.
- (26) Arias A.J. et al. (2008). Correlates of co-occurring ADHD in drugdependent subjects: prevalence and features of substance dependence and psychiatric disorders. Addict. Behav., 33: 1199-1207.
- (27) Johann M., Bobbe G., Putzhammer A., Wodarz N. (2003). Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine-2c receptor). Alcohol. Clin. Exp. Res., 27: 1527-1534.
- (28) Riggs P.D. (1998). Clinical approach to treatment of ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 37: 331-332.
- (29) Biederman J. et al. (1995). Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. Am. J. Psychiatry, 152: 1652-1658.
- (30) Biederman J., Wilens T.E., Mick E., Faraone S.V., Spencer T. (1998). Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? Biol. Psychiatry, 44: 269-273.
- (31) Wilens T.E., Fusillo S. (2007). When ADHD and substance use disorders intersect: relationship and treatment implications. Curr. Psychiatry Rep., 9: 408-414.
- (32) Ilomäki R. et al. (2008). Drug-dependent boys are more depressed compared to girls: a comorbidity study of substance dependence and mental disorders. Eur. Addict. Res., 14: 161-168.
- (33) CDC (2018). ADHD Treatment Recommendations | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. www.cdc.gov/ncbddd/adhd/ guidelines.html.
- (34) Rogers R.D., Robbins T.W. (2001). Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. Curr. Opin. Neurobiol., 11: 250-257.
- (35) Vik P.W., Cellucci T., Jarchow A., Hedt J. (2004). Cognitive impairment in substance abuse. Psychiatr. Clin. North Am., 27: 97-
- (36) Mariani J.J., Levin F.R. (2007). Treatment strategies for co-occurring ADHD and substance use disorders. Am. J. Addict., 16, Suppl 1: 45-54; quiz 55-56.
- (37) NIDA. Treatment Approaches for Drug Addiction. Drugabuse.com www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/treatment-approachesdrug-addiction.
- (38) Kang N.R., Kwack Y.S. (2019). Temperament and Character Profiles Associated with Internalizing and Externalizing Problems in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Psychiatry Investig., 16: 206-212.
- (39) Kooij J.J.S. (2013). Adult ADHD: Diagnostic Assessment and Treatment. Springer-Verlag.
- (40) Chiasson J.-P. et al. (2012). Questioning the specificity of ASRSv1.1 to accurately detect ADHD in substance abusing populations. I. Atten. Disord., 16: 661-663.
- (41) Kessler R.C. et al. (2005). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. Psychol. Med., 35: 245-256.
- (42) Daigre Blanco C. et al. (2009). Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1.1) symptom checklist in patients with substance use disorders. Actas Esp. Psiquiatr., 37, 299-305.

- (43) Pedrero Pérez E.J., Puerta García C. (2007) [ASRS v.1.1., a tool for attention-deficit/hyperactivity disorder screening in adults treated for addictive behaviors: psychometric properties and estimated prevalence]. Adicciones, 19: 393-407.
- (44) Adler L.A., Guida F., Irons S., Rotrosen J., O'Donnell K. (2009). Screening and imputed prevalence of ADHD in adult patients with comorbid substance use disorder at a residential treatment facility. Postgrad. Med., 121: 7-10.
- (45) Park C.-B. et al. (2015). The effect of repeated exposure to virtual gambling cues on the urge to gamble. Addict. Behav., 41: 61-64.
- (46) CADDRA Guidelines (2018). Can. ADHD Pract. Guidel., 4th Edition.
- (47) Wilens T.E., Upadhyaya H.P. (2007). Impact of substance use disorder on ADHD and its treatment. J. Clin. Psychiatry, 68: e20.
- (48) Austin A.M., Macgowan M.J., Wagner E.F. (2005). Effective Family-Based Interventions for Adolescents With Substance Use Problems: A Systematic Review. Res. Soc. Work Pract., 15: 67-83.
- (49) Waldron H.B., Turner C.W. (2008). Evidence-based psychosocial treatments for adolescent substance abuse. J. Clin. Child Adolesc. Psychol. Off. J. Soc. Clin. Child Adolesc. Psychol. Am. Psychol. Assoc. Div., 53, 37: 238-261.
- (50) Antshel K.M., Faraone S.V., Gordon M. (2014). Cognitive behavioral treatment outcomes in adolescent ADHD. J. Atten. Disord., 18: 483-495.
- (51) Emilsson B. et al. (2011). Cognitive behaviour therapy in medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. BMC Psychiatry, 11: 116.
- (52) Carroll K.M. et al. (1994). Psychotherapy and pharmacotherapy for ambulatory cocaine abusers. Arch. Gen. Psychiatry, 51: 177-187.
- (53) Dennis M. et al. (2004). The Cannabis Youth Treatment (CYT) Study: main findings from two randomized trials. J. Subst. Abuse Treat.,
- (54) Kaminer Y., Burleson J.A., Blitz C., Sussman J., Rounsaville B.J. (1998). Psychotherapies for adolescent substance abusers: a pilot study. J. Nerv. Ment. Dis., 186: 684-690.
- (55) Levin F.R. et al. (2018). How treatment improvement in ADHD and cocaine dependence are related to one another: A secondary analysis. Drug Alcohol Depend., 188: 135-140.
- (56) Cortese S. et al. (2018). Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network metaanalysis. Lancet Psychiatry, 5: 727-738.
- (57) Heal D.J., Smith S.L., Findling R.L. (2012). ADHD: current and future therapeutics. Curr. Top. Behav. Neurosci., 9: 361-390.
- (58) Fredriksen M., Peleikis D.E. (2016). Long-Term Pharmacotherapy of Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Literature Review and Clinical Study. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 118: 23-31.
- (59) Matthijssen A.-F.M. et al. (2019). Continued Benefits of Methylphenidate in ADHD After 2 Years in Clinical Practice: A Randomized Placebo-Controlled Discontinuation Study. Am. J. Psychiatry, 176: 754-762.
- (60) Wong I.C.K. et al. (2019). Emerging challenges in pharmacotherapy research on attention-deficit hyperactivity disorder - outcome measures beyond symptom control and clinical trials. Lancet Psychiatry, 6: 528-537.
- (61) Katusic S.K. et al. (2005). Psychostimulant treatment and risk for substance abuse among young adults with a history of attentiondeficit/hyperactivity disorder: a population-based, birth cohort study. J. Child Adolesc. Psychopharmacol., 15: 764-776.
- (62) Hammerness P., Petty C., Faraone S.V., Biederman J. (2017). Do Stimulants Reduce the Risk for Alcohol and Substance Use in Youth With ADHD? A Secondary Analysis of a Prospective, 24-Month Open-Label Study of Osmotic-Release Methylphenidate. J. Atten. Disord., 21: 71-77.
- (63) Chang Z. et al. (2014). Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. J. Child Psychol. Psychiatry, 55: 878-885.
- (64) Carpentier P.-J., Levin F.R. (2017). Pharmacological Treatment of ADHD in Addicted Patients: What Does the Literature Tell Us? Harv. Rev. Psychiatry, 25: 50-64.

- (65) Levin F.R. et al. (2015). Extended-Release Mixed Amphetamine Salts vs Placebo for Comorbid Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Cocaine Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. IAMA Psychiatry, 72: 593-602.
- (66) Perugi G., Pallucchini A., Rizzato S., Pinzone V., De Rossi P. (2019). Current and emerging pharmacotherapy for the treatment of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Expert Opin. Pharmacother.: 1-14. doi: 10.1080/14656566.2019.1618270.
- (67) Upadhyay N., Chen H., Mgbere O., Bhatara V.S., Aparasu R.R. (2017). The Impact of Pharmacotherapy on Substance Use in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Variations Across Subtypes. Subst. Use Misuse, 52: 1266-1274.
- (68) Wilens T.E. et al. (2008). Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. Drug Alcohol Depend., 96: 145-154.
- (69) Outram S.M. (2010). The use of methylphenidate among students: the future of enhancement? J. Med. Ethics, 36: 198-202.
- (70) Urban K.R., Gao W.-J. (2017). Psychostimulants As Cognitive Enhancers in Adolescents: More Risk than Reward? Front. Public Health, 5.
- (71) Bjerkeli P.J., Vicente R.P., Mulinari S., Johnell K., Merlo J. (2018). Overuse of methylphenidate: an analysis of Swedish pharmacy dispensing data. Clin. Epidemiol., 10: 1657-1665.
- (72) Winhusen T.M. et al. (2011). Subjective effects, misuse, and adverse effects of osmotic-release methylphenidate treatment in adolescent substance abusers with attention-deficit/hyperactivity disorder. J. Child Adolesc. Psychopharmacol., 21: 455-463.
- (73) Cortese S., D'Acunto G., Konofal E., Masi G., Vitiello B. (2017). New Formulations of Methylphenidate for the Treatment of

- Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability. CNS Drugs, 31: 149-160.
- (74) Fredriksen M., Halmøy A., Faraone S.V., Haavik J. (2013). Longterm efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: A review of controlled and naturalistic studies. Eur. Neuropsychopharmacol., 23: 508-527.
- (75) Walker D.J., Mason O., Clemow D.B., Day K.A. (2015). Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Postgrad. Med., 127: 686-701.
- (76) Buitelaar J. et al. (2015). Differences in maintenance of response upon discontinuation across medication treatments in attentiondeficit/hyperactivity disorder. Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol., 25: 1611-1621.
- (77) Upadhyaya H.P. et al. (2013). A review of the abuse potential assessment of atomoxetine: a nonstimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychopharmacology (Berl.), 226: 189-200.
- (78) Clemow D.B., Bushe C., Mancini M., Ossipov M.H., Upadhyaya H. (2017). A review of the efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adult patients with common comorbidities. Neuropsychiatr. Dis. Treat.,
- (79) McRae-Clark A.L. et al. (2010). A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder. Am. J. Addict., 19: 481-489.
- (80) Thurstone C., Riggs P.D., Salomonsen-Sautel S., Mikulich-Gilbertson S.K. (2010). Randomized, controlled trial of atomoxetine for ADHD in adolescents with substance use disorder. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 49: 573-582.
- (81) Atti Regione Lombardia, Legge Regionale R15-2016-1.pdf.

RECENSIONE



Franco Riboldi, Enrico Magni

Cybersex addiction Cause, sintomi, percorsi di autoterapia Prefazione di Alfio Lucchini

Codice: 231.2.8

Collana: Clinica delle dipendenze e dei comportamenti d'abuso pp. 150 euro 20,00

Editore: FrancoAngeli

Come si trasforma l'identità sul web? Come evolve oggi la sessua-

Come si genera e si alimenta un'addiction? Cosa fare per non cadere nelle trappole della Rete?

Questi sono alcuni dei quesiti da cui prende spunto il volume per spiegare quanto la cybersex addiction sia attuale e incredibilmente diffusa in persone di ogni età: adolescenti, adulti, anziani. Il rischio è una sessualità appiattita, esaltata solo nei suoi lati più oscuri, incapace di contenere un desiderio di piacere ossessivo e fuori controllo. In tale disturbo del vissuto sessuale, non ancora contemplato nei manuali diagnostici, si rinviene tutta l'ambivalenza del cyberspazio, dove tutti possono accedere e spostarsi da un capo all'altro del mondo con un semplice "click".

Nel fotografare la complessità del rapporto tra sessualità e Internet, il testo illustra le motivazioni che possono portare a questa prigione virtuale e le diverse forme in cui si può sviluppare. Esempi di natura clinica, con personaggi della letteratura come protagonisti, proiettano il lettore nel cuore del problema coinvolgendolo sul piano emotivo e facilitando la comprensione dei significati. Seguono preziosi esercizi di distensione immaginativa per chi – professional o paziente - è alle prese con questo tipo di addiction e vuole riferimenti efficaci: una proposta originale di autoattivazione e di facile applicabilità che, attraverso appropriate induzioni al benessere, alla calma e al rilassamento, ridà vitalità al dialogo interno, ricomponendo un contatto più equilibrato con il proprio corpo e la propria sessualità.

Franco Riboldi, medico chirurgo, specialista in Igiene e Medicina preventiva e in Criminologia clinica, direttore dell'U.O.C. Rete Dipendenze dell'ASST di Lecco. Autore di vari volumi tra cui: Stop alla dipendenza dall'eroina (2008); Stop alla dipendenza dall'alcol (2009); Dipendenze dal piacere e autoterapia (2013); Droghe ricreative. Le life skills per crescere indipendenti (2016); Addiction. Nuove strategie d'intervento clinico (2019).

Enrico Magni, psicologo, psicoterapeuta, sessuologo, specialista in Criminologia, ha operato presso il Dipartimento di Salute Mentale dell'Azienda Ospedaliera di Lecco. Autore di vari volumi tra cui: Tecniche di distensione immaginativa. Manuale di auto-aiuto (2013); Storie borderline della mia pipa (2014); L'individuo in frantumi (2015); Delirio: composizione e scomposizione del pensiero delirante (2016); Droghe ricreative. Le life skills per crescere indipendenti (2016).