



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN: SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E
SPERIMENTALI

INDIRIZZO: NEUROSCIENZE

CICLO XXV°

**FUNZIONI ESECUTIVE E COMPORTAMENTO BULIMICO NEI
DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE: UNO
STUDIO SU 459 SOGGETTI**

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Coordinatore d'indirizzo: Ch.ma Prof.ssa Elena Pegoraro

Supervisore: Ch.mo Prof. Paolo Santonastaso

Dottorando: Daniela Degortes

RIASSUNTO

Introduzione

Negli ultimi anni un crescente interesse è stato rivolto allo studio del funzionamento neurocognitivo nei pazienti con disturbi del comportamento alimentare (DCA). Pochi studi però hanno indagato le caratteristiche neuropsicologiche della bulimia nervosa (BN) e i risultati riportati in letteratura sono spesso ambigui e poco esaustivi. Lo scopo del presente studio è quello di indagare le principali funzioni esecutive in un campione di pazienti con BN in fase acuta rispetto ad un campione di pazienti con AN, in fase acuta di malattia e in remissione e rispetto a controlli sani. Inoltre, è stata esplorata la differenza tra la diagnosi acuta e la diagnosi lifetime in relazione alla performance neurocognitiva.

Materiali e metodi

Il campione dello studio è costituito da 459 soggetti suddiviso in 62 pazienti con diagnosi acuta di BN, 143 pazienti con diagnosi acuta di anoressia nervosa (AN), 50 pazienti AN in remissione e 204 soggetti di controllo sani.

A tutti i soggetti è stata somministrata una batteria di test neuropsicologici per l'indagine delle principali funzioni esecutive: Edinburgh Handedness Inventory, Wisconsin Card Sorting Test, Figura Complessa di Rey-Osterrieth, il Disegno con i Cubi, il test di memoria con interferenza a 10" e a 30", l'Iowa Gambling Task e lo Stop Signal task. Il campione dei pazienti è stato ulteriormente suddiviso in pazienti con diagnosi lifetime di BN senza storia di AN (n=18), pazienti con storia di AN restrittiva (AN-R; n=135) e pazienti con una storia di AN con condotte bulimiche e/o purgative o BN con storia di AN (n=112).

Risultati

Le pazienti BN in fase acuta di malattia riportano una scarsa performance nella flessibilità cognitiva e nell'abilità decisionale. Una maggiore percentuale di pazienti BN ha un punteggio deficitario nella memoria implicita visuo-spaziale, rispetto alle pazienti AN e ai controlli. Nessuna alterazione è emersa in relazione alla memoria di lavoro, al controllo inibitorio e alla coerenza centrale. Le pazienti DCA hanno una percentuale di mancimento significativamente superiore rispetto ai controlli. Dall'analisi della varianza non è emersa nessuna alterazione significativa per le pazienti con una storia di BN senza AN, tuttavia una più alta percentuale di queste pazienti rispetto ai controlli ha un punteggio deficitario nella memoria visuo-spaziale e nella flessibilità cognitiva (minore performance globale al WCST e maggior numero di errori perseverativi). Una percentuale più alta di pazienti AN-R e AN + BN riporta un punteggio deficitario nella flessibilità e negli errori non perseverativi, nell'abilità decisionale, nell'abilità visuo-spaziale e nel controllo inibitorio.

Conclusioni

Anche la BN in fase acuta è caratterizzata da debole flessibilità e scarsa abilità decisionale. Inoltre, alcune pazienti BN hanno deficit perseverativi e difficoltà visuo-spaziali in percentuale maggiore rispetto ai controlli, ma non è possibile sostenere che sia una caratteristica comune a tutti i pazienti. Le pazienti BN non sembrano avere problemi nel controllo motorio e nelle funzioni esecutive generali (errori non perseverativi), probabilmente per una loro maggiore capacità di mantenere l'attenzione. La presenza di una scarsa performance nelle pazienti BN e nelle pazienti AN in fase di remissione supportano l'ipotesi che le alterazioni non siano solo delle conseguenze dello stato nutrizionale e del basso peso. Le difficoltà visuo-spaziali e una scarsa flessibilità possono rappresentare non solo degli importanti fattori di predisposizione e di mantenimento per la BN, ma potrebbero interferire anche con il trattamento e l'esito della malattia.

ABSTRACT

Introduction

In the last years, cognitive functioning in eating disorder patients has received increased attention in the literature. However, few studies have investigated the neuropsychological characteristics of bulimia nervosa (BN) and the results reported in the literature are often ambiguous and inconclusive.

The aim of this study was to investigate the main executive functions in a sample of patients with BN and address similarities and differences with patients with anorexia nervosa (AN) and healthy controls. In addition, it has been explored the difference between the acute diagnosis and lifetime diagnosis in relation to neurocognitive performance.

Methods

The subjects of the study were 459 female patients divided into 62 patients with a diagnosis of acute BN, 143 patients with acute AN, 50 patients in remission from AN, and 204 healthy control subjects. All subjects were administered a battery of neuropsychological tests for the investigation of the main executive functions: Edinburgh Handedness Inventory, Wisconsin Card Sorting Test, Rey-Osterrieth Complex Figure, Block Design Test, Memory test with Interference 10 "and 30", Iowa Gambling Task and Stop Signal Task. The sample was further classified into patients with lifetime diagnosis of BN with no history of AN (n = 18), patients with a history of restrictive AN (AN-R, n = 135) and patients with a history of AN with binge eating or purging behavior and BN with a history of AN (n = 112).

Results

The acute BN patients showed poor performance in the task investigating set shifting and decision-making. A higher rate of patients BN reported impaired scores in visuo-spatial memory. No impairment was found in relation to working memory, inhibitory control and central coherence. All DCA patients were significantly more likely to be

left-handed than healthy controls. The analysis of the variance showed no significant cognitive impairment for BN patients without a lifetime diagnosis of AN, but a higher rate of these patients than controls reported impaired scores in visual-spatial memory and in set shifting tasks (lower WCST global performance and greater number of perseverative errors). A higher number of patients AN-R and AN + BN reported deficit scores in flexibility and perseverative errors, decision-making, visuo-spatial ability and inhibitory response.

Conclusions

Even the BN in the acute phase of illness is characterized by poor set shifting and impaired decision-making. In addition, some BN patients have perseverative deficits and visual-spatial difficulties in greater proportion than healthy controls, also if these deficits are not common feature in all patients. The BN patients do not seem to have difficulties in motor control and in executive functions in general (non-perseverative errors), probably due to their greater ability to maintain the attention. The presence of a poor performance in patients BN and AN patients in remission support the hypothesis that alterations are not only the consequences of nutritional status and low weight. The visual-spatial difficulties and poor set shifting may not only represent important predisposing and maintenance factors to BN, but they may also interfere with treatment course and outcome of the disease.

INDICE

INTRODUZIONE.....	- 1 -
CAPITOLO 1	- 3 -
BULIMIA NERVOSA: STATO DELL'ARTE	- 3 -
1.1. Caratteristiche cliniche e diagnostiche	- 3 -
1.2. Aspetti epidemiologici	- 6 -
1.3. Decorso clinico e prognosi	- 9 -
1.4. Eziopatogenesi dei DCA	- 9 -
1.5. Verso la definizione di possibili endofenotipi dei DCA	- 13 -
CAPITOLO 2.....	- 17 -
LE FUNZIONI ESECUTIVE	- 17 -
2.1. Le funzioni esecutive: un costrutto complesso.....	- 17 -
2.2. Esiste una “localizzazione” delle funzioni esecutive?.....	- 20 -
2.3. Principali funzioni esecutive	- 22 -
2.4. Teorie e modelli esplicativi delle funzioni esecutive	- 26 -
2.5. Sviluppo delle funzioni esecutive	- 29 -
2.6. Funzioni esecutive e disturbi psichiatrici	- 30 -
CAPITOLO 3.....	- 37 -
FUNZIONI ESECUTIVE E DCA	- 37 -
3.1. Aspetti neurocognitivi e DCA.....	- 37 -
3.2. Neuroimaging e DCA.....	- 39 -
3.3. Funzioni esecutive nella bulimia nervosa	- 42 -
3.4. Funzioni esecutive nell'anoressia nervosa	- 56 -
3.5. Funzioni esecutive nel binge eating disorder	- 57 -
CAPITOLO 4.....	- 59 -
LA RICERCA	- 59 -
4.1. Scopi.....	- 59 -
4.2. Materiali e Metodi.....	- 59 -

4.3. Analisi statistica	- 69 -
4.4. Risultati	- 70 -
4.5. Discussione	- 84 -
4.6. Conclusioni	- 97 -
Bibliografia	- 99 -

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni la ricerca ha rivolto un crescente interesse verso lo studio delle alterazioni neuropsicologiche e del loro possibile ruolo nell'eziopatogenesi, nel mantenimento e nell'outcome dei disturbi del comportamento alimentare (DCA).

La maggior parte degli studi si sono focalizzati sull'anoressia nervosa (AN) anche se non sembra esserci un consenso unanime sulla presenza e la gravità di deficit cognitivi nella malattia. Una parte della letteratura, infatti, riporta nell'AN dei significativi deficit nelle funzioni esecutive, nella memoria e nelle abilità visuo-spaziali (Fox et al., 1982; Jones et al., 1991; Green et al., 1996; Fassino et al., 2002; Tchanturia et al., 2004; Fowler et al., 2006; Roberts et al., 2010; Tenconi et al., 2010), mentre secondo altri studi non vi è nessuna compromissione significativa (Touyz et al., 1986; Palazidou et al., 1990; Bradley et al., 1997; Mathias & Kent, 1998) e secondo altri addirittura vi è un funzionamento cognitivo superiore (Pieters et al., 2003; Pieters et al., 2004).

Una parte di tali alterazioni potrebbe essere associata alla grave malnutrizione e al basso peso (Szmukler et al., 1992; Lauer et al., 1999) ma, numerosi studi hanno dimostrato che alcuni deficit cognitivi persistono anche dopo il recupero ponderale e la guarigione (Hamsher et al., 1981; Green et al., 1996; Kingston et al., 1996; Katzman et al., 2001; Tchanturia et al., 2004). Inoltre, non sembra esserci una correlazione significativa tra la performance cognitiva e un basso indice di massa corporea (Bayless et al., 2002; Moser et al., 2003).

Studi di neuroimaging strutturale hanno mostrato che non solo nell'AN, ma anche nella bulimia nervosa (BN), ci possono essere delle alterazioni associate ad un aumento del liquido cerebrospinale e una diminuzione dei volumi della massa grigia e della massa bianca (Van der Eynde et al., 2012), spesso reversibili con la guarigione (Wagner et al., 2006). E' stato inoltre suggerito il coinvolgimento della corteccia orbitofrontale nella compromissione cognitiva dei DCA (Fassino et al., 2002; Cavellini et al., 2004).

Avversi fattori ambientali precoci quali le complicanze gravidiche e perinatali sono stati associati ad un maggior rischio di sviluppare un DCA (Favaro et al., 2006). In linea con un modello neuroevolutivo dei DCA (Connan et al., 2003), tali fattori potrebbero interferire nelle traiettorie del neurosviluppo provocando un deficit neuroevolutivo che

rimane silente fino all'adolescenza e alla prima età adulta, epoca in cui le precoci alterazioni a carico del sistema nervoso centrale, interagendo con i processi maturativi, potrebbero aumentare il rischio di sviluppare un DCA.

In quest'ottica ci si potrebbe interrogare se i deficit cognitivi siano una conseguenza di un trauma neuroevolutivo.

Pochissimi studi hanno indagato il funzionamento neurocognitivo nella BN e, allo stato attuale, i risultati riportati in letteratura sono ambigui e non esaustivi (Van der Eynde et al., 2011).

Prove di alterazioni nell'astrazione (Ferraro et al., 1997), nella flessibilità cognitiva (Roberts et al., 2007; Tchanturia et al., 2012), nelle abilità visuo-spaziali (Jones et al., 1991; Brand et al., 2007; Lopez et al., 2008c) e nell'abilità decisionale (Boeka et al., 2006; Liao et al., 2009; Brogan et al., 2010) sono state riportate nelle pazienti con BN.

Lo scopo della presente ricerca è quello di indagare in un campione di pazienti con BN in fase acuta le principali funzioni esecutive, quali la flessibilità cognitiva (o set shifting), le abilità visuo-spaziali e la coerenza centrale, la memoria di lavoro, il controllo inibitorio motorio e l'abilità decisionale. Sono valutate le eventuali correlazioni tra aspetti cognitivi e variabili e cliniche (sintomatologia alimentare e psichiatrica) e la differenza tra una diagnosi acuta e una diagnosi lifetime in relazione alla performance cognitiva.

La prestazione delle pazienti BN è stata confrontata con un campione di pazienti AN in fase acuta di malattia, con pazienti AN in fase di remissione (con recupero del peso e presenza del ciclo mestruale) e con dei controlli sani.

La nostra ipotesi è che anche nella BN ci siano delle alterazioni neurocognitive che caratterizzerebbero il disturbo, sebbene in modo meno marcato rispetto all'AN.

CAPITOLO 1

BULIMIA NERVOSA: STATO DELL'ARTE

1.1. Caratteristiche cliniche e diagnostiche

La bulimia nervosa (BN) fa parte dei disturbi del comportamento alimentare, patologie caratterizzate da un intenso disagio nei confronti del cibo e del proprio corpo (peso e forme corporee).

La caratteristica nucleare della BN è la presenza di crisi bulimiche o abbuffate, accompagnate da comportamenti di compensazione inadeguati messi in atto per evitare l'aumento di peso. Come nell'anoressia nervosa, vi è un'intensa paura di ingrassare e il peso e le forme corporee influenzano in modo eccessivo la valutazione della stima di sé. Rispetto all'anoressia nervosa, in cui la persona è sottopeso, nella BN il paziente presenta una condizione di normopeso o di lieve sovrappeso.

La bulimia nervosa fu descritta per la prima volta nella letteratura medica nel 1979 (Russel, 1979) come una variante dell'anoressia nervosa, mentre la classificazione diagnostica ufficiale della bulimia nervosa risale al 1980 con la terza versione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-III).

Gli attuali **criteri diagnostici** per la bulimia nervosa secondo il DSM-IV sono i seguenti:

- A.** Ricorrenti abbuffate. Un' abbuffata è caratterizzata dalle seguenti caratteristiche:
- 1) mangiare in un definito periodo di tempo (ad es., un periodo di due ore) una quantità di cibo significativamente maggiore di quello che la maggior parte delle persone mangerebbe nello stesso tempo ed in circostanze simili;

- 2) sensazione di perdere il controllo durante l'episodio (ad es. una sensazione di non riuscire a smettere di mangiare o a controllare cosa e quanto si sta mangiando).
- B.** Ricorrenti ed inappropriate condotte compensatorie per prevenire l'aumento di peso, come vomito autoindotto, abuso di lassativi, diuretici, enteroclismi o altri farmaci, digiuno o esercizio fisico eccessivo.
- C.** Le abbuffate e le condotte compensatorie si verificano entrambe in media almeno due volte alla settimana, per tre mesi.
- D.** I livelli di autostima sono indebitamente influenzati dalla forma e dal peso corporei.
- E.** L'alterazione non si manifesta esclusivamente nel corso di episodi di anoressia nervosa.

Vengono distinti due sottotipi:

con condotte di eliminazione: nell'episodio attuale di bulimia nervosa il soggetto ha presentato regolarmente vomito autoindotto o uso inappropriato di lassativi, diuretici o enteroclismi;

senza condotte di eliminazione: nell'episodio attuale il soggetto ha utilizzato regolarmente altri comportamenti compensatori inappropriati, quali il digiuno o l'esercizio fisico eccessivo, ma non si dedica regolarmente al vomito autoindotto o all'uso inappropriato di lassativi, diuretici o enteroclismi.

Con la prossima pubblicazione del DSM-V sono state proposte una serie di revisioni alle diagnosi dei disturbi del comportamento alimentare (vedi il sito <http://www.dsm5.org>). Per quanto riguarda la BN, l'unica revisione designata è la riduzione della frequenza minima per le crisi bulimiche e per i comportamenti di compensazione (criterio C) da due volte alla settimana ad una volta alla settimana per un periodo di tre mesi.

La BN è caratterizzata da un'elevata comorbidità con i disturbi in asse primo del DSM-IV, in particolare con i disturbi dell'umore e i disturbi d'ansia. In circa un terzo dei pazienti BN è stata riportata una diagnosi lifetime di disturbo da dipendenza o da abuso

da sostanze o da alcol (Braun et al., 1994; Fairburn et al., 2000; O'Brien & Vincent, 2003). Sintomi ossessivo-compulsivi sono presenti nel 25-36% dei casi di BN e tendono a persistere anche dopo un miglioramento sintomatologico (Anderluh et al., 2003). Frequente è anche la comorbidità con i disturbi di personalità dell'asse secondo del DSM-IV, in particolare il disturbo borderline e il disturbo evitante di personalità (Bulik et al., 1995; O'Brien & Vincent, 2003). La BN è inoltre caratterizzata da comportamenti impulsivi quali promiscuità sessuale, cleptomania, comportamenti autolesionistici e tentativi di suicidio. Uno studio di Favaro & Santonastaso (1998) ha riportato che il 72% dei pazienti presentava almeno un comportamento autoaggressivo, con una maggiore gravità nel sottogruppo con condotte purgative. La remissione dei sintomi alimentari spesso è associata alla riduzione della comorbidità psichiatrica, anche se alcuni studi hanno riportato la persistenza dei sintomi psichiatrici anche dopo la remissione del disturbo alimentare (Kaye et al., 1998; Stein et al., 2002).

Il cross-over tra una diagnosi all'altra nell'ambito dei disturbi del comportamento alimentare è frequente, in particolare circa il 25% dei campioni clinici di donne con bulimia nervosa hanno una storia passata di anoressia nervosa e il 50% delle donne con anoressia nervosa sviluppa una bulimia nervosa ad un certo punto nel corso della loro malattia (Garfinkel et al., 1980; Eckert et al., 1995; Strober et al., 1997), molto meno frequente è invece il passaggio dalla bulimia all'anoressia nervosa.

Fairburn & Harrison (2003) hanno illustrato con una rappresentazione schematica i principali movimenti temporali tra i disturbi alimentari (anoressia nervosa, bulimia nervosa e disturbi alimentari non altrimenti specificati) (Vedi Fig.1).

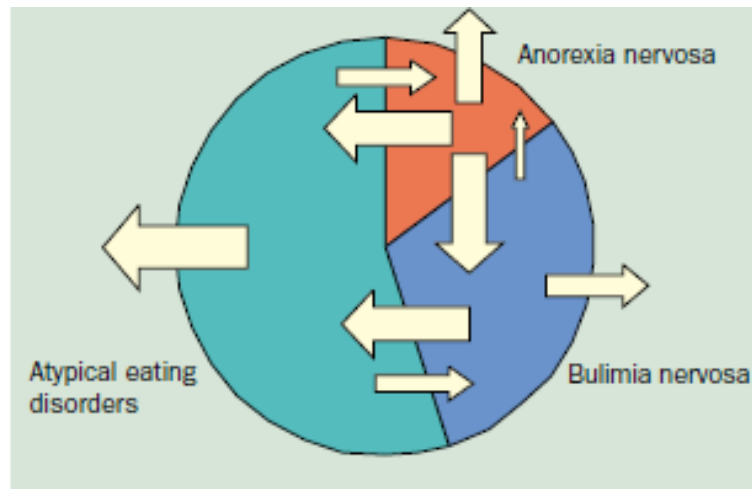


Figura 1. Migrazione tra le categorie diagnostiche DCA (tratta da Fairburn & Harrison, 2003) (la dimensione delle frecce indica la probabilità di movimento nella direzione mostrata; le frecce fuori dal cerchio indicano la guarigione)

1.2. Aspetti epidemiologici

Gli studi epidemiologici consentono di avere informazioni sulla frequenza dei disturbi del comportamento alimentare nella popolazione generale e sull'andamento di tali disturbi nel tempo. E' importante notare alcune implicazioni metodologiche proprie dell'indagine epidemiologica sui DCA.

La frequenza infatti dei disturbi alimentari è relativamente rara tra la popolazione generale, e le persone che ne soffrono spesso tendono a negare di avere un problema ed evitano di chiedere un aiuto specialistico (Smink et al., 2012). Molti studi epidemiologici si basano sui registri dei casi psichiatrici che arrivano all'attenzione dei centri specialistici o degli ospedali, pertanto si potrebbe ipotizzare una sottostima della reale prevalenza dei DCA nella popolazione generale.

Incidenza

Per quanto riguarda l'*incidenza* della BN, ovvero il numero di nuovi casi nella popolazione in un dato periodo di tempo, i pochissimi studi finora pubblicati hanno riportato un tasso di incidenza di 200 per 100.000 persone all'anno all'età-picco di incidenza di 16-20 anni, in una coorte di nascita di gemelle finlandesi tra il 1975 e il

1979 (Keski-Rahkonen et al., 2009). Considerando invece la modificazione della frequenza della sintomatologia bulimica ad una volta a settimana, in accordo con i nuovi criteri del DSM-V, il tasso del picco di incidenza sale a 300 per 100.000 persone all'anno nelle donne tra i 16 e i 20 anni (Keski-Rahkonen et al., 2009).

Nel Regno Unito il tasso di incidenza della BN, aggiustato per età e per sesso, è diminuito da 12.2 per 100.000 persone all'anno nel 1993 a 6.6 per 100.000 persone all'anno nel 2000; il tasso di incidenza in donne di età compresa tra i 10 e i 19 anni rimaneva comunque tendenzialmente stabile sulle 40 per 100.000 persone all'anno sia nel 1993 che nel 2000.

Alcuni studi hanno mostrato una diminuzione dell'età di esordio nella bulimia nervosa. Uno studio condotto da Favaro et al., (2009) su 793 pazienti BN, nati negli anni 1970-1972 e giunti all'osservazione del Centro Regionale per i DCA di Padova negli anni 1985-2008, ha riportato che i pazienti avevano un'età media di esordio di 18.5 anni, mentre nei pazienti nati tra il 1979 e il 1981, l'età media di esordio era di 17.1 anni.

Prevalenza

Gli studi sulla *prevalenza puntuale*, ovvero l'osservazione del numero di casi in uno specifico periodo di tempo, stimano generalmente che la prevalenza della BN è circa dell'1% nella popolazione femminile (mentre la prevalenza puntuale dell'AN è dello 0.3%) (Fairburn et al., 1990; Hoek et al., 2003).

Gli studi sulla *prevalenza lifetime*, ovvero il numero totale delle persone che hanno avuto il disturbo in qualsiasi periodo della loro vita, riportano una prevalenza della BN dell'1% (Hoek et al., 2003; Jabobi et al., 2004).

Altri studi riportano una prevalenza lifetime della BN dell'1.7% (Keski-Rahkonen et al., 2009) in una coorte di donne finlandesi nate tra il 1975 e il 1979 e riducendo la frequenza dei sintomi ad una volta alla settimana in accordo con la proposta del DSM-V la percentuale sale al 2.3%. Anche un altro studio (Trace et al., 2012) ha valutato l'impatto della riduzione della frequenza delle crisi bulimiche sulla prevalenza lifetime della BN in una popolazione di gemelle svedesi, e le stime passano da una percentuale

dell' 1.2% considerando gli attuali criteri del DSM-IV ad una prevalenza dell' 1.6% considerando la proposta del DSM-V.

Uno studio condotto su un campione di adolescenti statunitensi di età compresa tra i 13 e i 18 anni, ha riportato una prevalenza lifetime della BN dell'1.3% tra le femmine e dello 0.5% tra i maschi (Swanson et al., 2011).

Per quanto riguarda i dati relativi alla popolazione italiana, uno studio epidemiologico di Favaro et al., (2003) condotto su donne di età compresa tra i 18 e i 25 anni riporta una prevalenza per la BN pari all'1.8% (mentre la prevalenza dell'AN è dello 0.3%). La prevalenza lifetime invece è del 4.6% per la BN e del 2 % per l'AN.

E' inoltre emerso che la prevalenza lifetime dei DCA è più elevata nelle aree urbane rispetto alle aree suburbane, probabilmente per una maggiore influenza nelle aree urbane dei fattori patogenetici e dei fattori di mantenimento del disturbo alimentare.

Mortalità

Relativamente al tasso di mortalità, in letteratura sono solitamente riportati i dati secondo le misure del *crude mortality rate (CMR)* e dello *standardized mortality rate (SMR)*. Il CMR è il numero delle morti nella popolazione indagata in un determinato periodo (Smink et al., 2012), mentre lo SMR è una misura dei decessi osservati in uno specifico gruppo confrontato con il numero atteso di morti in una popolazione demograficamente appaiata, ad esempio per stesso range di età o status socio-economico (Keel et al., 2012). Lo SMR è inoltre associato al valore dell'intervallo di confidenza (IC) del 95% per determinare la stima del rischio relativo di morte nel disturbo.

Una recente meta-analisi sulla frequenza dei decessi nei DCA (Arcelus et al., 2011) ha riportato un tasso ponderato di mortalità di 1.74 per 1000 persone all'anno (95% IC: 1.09-2.44), ovvero si stima che all'anno muoiano lo 0.17% di pazienti BN. Klee et al., (2003) invece hanno riportato uno SMR decisamente inferiore (1.3; 95% IC: 0.0-7.2).

Crow et al., (2009) hanno trovato che il 3.9% (CMR) dei pazienti BN afferiti presso una clinica ambulatoriale per DCA dagli anni 1979 al 1997 erano deceduti, e il 23% dei decessi erano dovuti a suicidio.

Infine, uno studio sulla mortalità e sui suoi predittori nella BN (Huas et al., 2013) ha mostrato che i pazienti con una grave BN sono a più alto rischio di morte, riportando un CMR del 3.9% e un SMR=5.52 (95% IC: 2.64-10.15), inoltre precedenti tentativi di suicidio e un pregresso IMC minimo sono predittori significativi di mortalità.

1.3. Decorso clinico e prognosi

La BN ha un'età di esordio leggermente più avanzata rispetto all'AN. Le modalità di esordio invece sono pressoché le medesime, con un periodo iniziale di dieta e di forte restrizione calorica a cui segue un ciclo con abbuffate e comportamenti di compensazione (con o senza condotte purgative) che tende ad autopertuarsi nel tempo. La durata media di presentazione all'osservazione di un terapeuta è di circa 5 anni (Mitchell et al., 1985), e anche dopo 5-10 anni, da un terzo alla metà dei soggetti, presentano ancora una rilevante sintomatologia alimentare, in particolare un disturbo alimentare atipico, in cui cioè non sono soddisfatti tutti i criteri per una diagnosi piena (Herzog et al., 1999; Fairburn et al., 2000).

Secondo Steinhausen (1999) la percentuale media di guarigione considerata nel medio termine (follow up di 2.5 anni) è del 47.5% (DS 14.4%). Studi di follow up nel lungo termine riportano una percentuale di guarigione parziale o totale del 72.7% dopo 9 anni (Reas et al., 2000) e del 69.9% dopo 11.5 anni (Keel et al., 1999).

Gli studi non hanno ancora individuato con certezza i fattori predittivi di outcome nella BN, sebbene alcune variabili come l'obesità infantile (Fairburn et al., 1995), la bassa autostima e i disturbi di personalità sono associati ad una peggiore prognosi (Bell et al., 2002).

1.4. Eziopatogenesi dei DCA

I disturbi del comportamento alimentare hanno una eziopatogenesi multifattoriale complessa in cui fattori genetici, ambientali, psicologici e socio-culturali interagiscono tra loro conferendo vulnerabilità al disturbo.

Ad oggi, però non è possibile stabilire con certezza quali processi causali siano coinvolti nello sviluppo e nel mantenimento della malattia.

Secondo il modello multifattoriale di Garfinkel & Garner (1982) fattori predisponenti, precipitanti e perpetuanti si intersecano e interagiscono tra loro conferendo vulnerabilità al disturbo e al suo mantenimento. Tra i fattori predisponenti si considerano i fattori genetici e biologici, i fattori psicologici e i fattori ambientali.

I fattori precipitanti (o scatenanti) invece riguardano gli eventi stressanti o traumatici (lutti, depressione, conflitti familiari, abusi, etc) che possono essere responsabili dell'instaurarsi del disturbo e, infine, i fattori perpetuanti che intervengono nell'auto-mantenimento dello stesso (ad es. la perdita di peso, le abbuffate, e le conseguenze fisiche, psicologiche e relazionali associate al disturbo).

L'analisi dei fattori di rischio è stata applicata anche alla BN per sviluppare modelli teorici nell'eziologia del disturbo. Molti fattori di rischio, marcatori e correlati sono stati identificati nella BN, sociali, evolutivi, genetici e biologici (per una rassegna vedi Jacobi et al., 2004), ma nessuno preso singolarmente è sufficiente da causare la malattia. Tra i fattori di rischio specifici per la BN sono stati individuati la familiarità per obesità, un precoce menarca e la presenza di patologia psichiatrica in famiglia (Fairburn et al., 1997).

Nella tabella 1 sono riportati i principali fattori di rischio per l'AN e la BN riassunti da Fairburn & Harrison (2003).

Alcuni studiosi (Anderluh et al., 2003; Hebebrand et al., 2004) ritengono che le categorie diagnostiche del DSM-IV sebbene clinicamente attendibili, tendano ad enfatizzare le caratteristiche patoplastiche dei disturbi alimentari (es. paura di ingrassare) tralasciando i sottostanti fattori biologici e le possibili determinanti genetiche (Woodside et al., 2002).

Negli ultimi anni si è assistito ad un crescente interesse della ricerca verso lo studio delle componenti genetiche e biologiche dei DCA e dei meccanismi patogenetici attraverso i quali possono influenzare lo sviluppo e il mantenimento della malattia.

La BN in particolare fino a qualche anno fa veniva considerata come un disturbo principalmente influenzato da fattori socio-culturali, come la spinta alla magrezza e alla

perfezione, e rispetto all'AN poco interesse era stato dato ai fattori genetici e biologici coinvolti nella sua eziopatogenesi.

Fattori genetici

La maggior parte degli studi familiari della BN hanno incluso un ampio spettro dei DCA nei familiari di primo grado (anoressia nervosa e disturbi alimentari non altrimenti specificati) e diversi studi hanno riportato una co-aggregazione dell'AN e della BN nei familiari rispetto ai familiari di controlli, suggerendo una possibile vulnerabilità familiare condivisa per i DCA (Hudson et al., 1987; Strober et al., 2000).

Nello studio di Lilienfeld et al., (1998) sono stati esaminati 93 familiari di primo grado di 26 probandi con anoressia nervosa di tipo restrittivo, 177 familiari di primo grado di 47 probandi con bulimia nervosa e 190 familiari di primo grado di 44 controlli sani.

Sebbene una significativa co-aggregazione dei disturbi alimentari soglia non è stata trovata, il tasso combinato di malattia che includeva anche i casi sottosoglia era dell'11.8% e del 19.8% nei familiari dei probandi con AN e con BN rispettivamente, rispetto al 3.7% dei familiari dei controlli sani.

Studi su campioni clinici di gemelli hanno mostrato una concordanza per l'anoressia nervosa di circa il 55% nei gemelli omozigoti e del 5% in quelli dizigoti, mentre per la bulimia nervosa una concordanza del 35% e del 30% rispettivamente (Hollande & Treasure, 1988). Questi dati sembrano suggerire un'importante ereditabilità per l'anoressia nervosa, ma meno per la bulimia nervosa.

Studi condotti però sulla popolazione generale mostrano nella bulimia nervosa un livello di concordanza molto più elevato pari all'80% (Bulik et al., 1998).

Si suppone che la base genetica dei disturbi alimentari sia probabilmente poligenica con il coinvolgimento di più tratti genetici che contribuiscono allo sviluppo della malattia; ogni gene contribuirebbe con un effetto minimo aumentando il rischio di sviluppare un disturbo alimentare nei soggetti portatori di un maggior "carico" genetico e ambientale (Devlin et al., 2002).

Studi di genetica molecolare hanno provato ad individuare specifici loci e geni coinvolti nella trasmissione ereditaria dell'anoressia e della bulimia nervosa. In particolare, studi

di associazione genetica si sono focalizzati sui geni del polimorfismo della serotonina (5-HT), in quanto questo neurotrasmettitore è coinvolto nei processi di regolazione dell'appetito e dell'umore. Le ricerche si sono concentrate particolarmente sul gene 5-HT2A, dopo che alcuni studi hanno trovato un'associazione tra una variazione allelica nella regione promotore (-1438 A→G) e l'anoressia nervosa (Collier et al., 1997). Anche se tale dato non è stato riscontrato in altri studi (Ziegler et al., 1999; Gorwood et al., 2002).

Anche altri polimorfismi sono stati indagati, ma allo stato attuale nessuna associazione significativa con i disturbi alimentari è stata chiaramente trovata e replicata (Hinney et al., 2000).

Fattori neurobiologici

La ricerca sugli aspetti neurobiologici ha concentrato la sua attenzione sui sistemi dei neuropeptidi e delle monamine (in particolare 5-HT) implicati nella fisiologia della regolazione dell'alimentazione e del peso.

Le alterazioni osservate in questi sistemi sono nella maggior parte dei casi secondarie alla malnutrizione e al calo ponderale, ma alcuni aspetti del 5-HT sembrano rimanere alterati anche dopo la guarigione (Kaye et al., 2001), facendo ipotizzare la presenza di un tratto associato all'alterazione della monoamina che potrebbe predisporre lo sviluppo di un disturbo alimentare o di un tratto ad esso associato come il perfezionismo.

Nella BN diverse evidenze hanno suggerito la presenza di una compromissione della risposta serotoninergica in fase acuta di malattia (Kaye et al., 1998; Smith et al., 1999).

Una riduzione dell'attività serotoninergica è stata rilevata in fase acuta di malattia (Kaye et al. 1984), mentre in pazienti guariti dalla malattia si sono riscontrati livelli di 5-HIAA nel liquido cerebrospinale significativamente più elevati rispetto ai controlli sani (Kaye et al., 1998; Smith et al., 1999; Kaye et al., 2001).

Sembra inoltre esistere una relazione inversa tra la gravità dei sintomi bulimici e la funzionalità serotoninergica (Jimerson et al., 1992).

Secondo un'interessante modello neuroevolutivo (Connan et al., 2003) i fattori genetici e le esperienze di vita precoci interagiscono reciprocamente determinando

un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene coinvolto nella risposta allo stress e nel mantenimento dell'omeostasi nutrizionale. Eventi stressanti precoci in associazione con altri fattori di rischio graverebbero sull'individuo dotato di un'alterata capacità di rispondere allo stress favorendo lo sviluppo di un DCA.

Un recente filone di ricerca, in linea con l'ipotesi neuroevolutiva di Connan et al., (2003) ha indagato il ruolo dei fattori perinatali nello sviluppo dell'anoressia e della bulimia nervosa (Favaro et al., 2006). I risultati mostrano che alcune complicanze gravidiche che possono implicare un danno nello sviluppo del sistema nervoso centrale del feto aumenterebbero il rischio di sviluppare un disturbo alimentare. Nello specifico complicanze quali il diabete, l'anemia, la pre-eclampsia e altri danni ipossico-ischemici soprattutto a carico della corteccia e dell'ippocampo (infarto placentare, problemi respiratori e cardiaci precoci) aumenterebbero la vulnerabilità per l'anoressia nervosa. Infarti placentari, iporeattività, disturbi alimentari precoci, e un basso peso alla nascita per età gestazionale sono invece complicanze che aumentano il rischio di sviluppare una bulimia nervosa (Favaro et al., 2006).

1.5. Verso la definizione di possibili endofenotipi dei DCA

E' emerso quindi che la ricerca sulla patogenesi dei DCA si sta indirizzando verso l'individuazione di fattori di rischio genetici, biologici e ambientali che possono predire la manifestazione fenotipica del disturbo; è ovvio che tale predizione può essere solo di tipo probabilistico e non deterministico in quanto i DCA come il resto dei disturbi psichiatrici non seguono lo schema mendelinano classico dell'ereditarietà.

Un interessante e promettente filone di ricerca si propone di "scomporre" la complessità dei disturbi psichiatrici nelle sue parti costituenti, partendo dalle caratteristiche fenotipiche più salienti e specifiche del disturbo, in costrutti intermedi ("endofenotipi") che possano indirizzare successivamente la ricerca verso i sottostanti substrati genetici. Gli endofenotipi infatti sono degli *"indici comportamentali quantitativi ereditabili che indicano il grado di rischio ovvero il livello della predisposizione individuale a manifestare un disturbo"*(Castellanos et al., 2002).

Essi possono essere delle caratteristiche endocrinologiche, temperamentali, biochimiche, neurofisiologiche, neuropsicologiche e neuroanatomiche che spesso accompagnano la patologia psichiatrica (Gottesman et al., 2003).

Gli endofenotipi sono talvolta definiti anche col termine “fenotipi intermedi”, “marcatore biologico”, “tratto subclinico” e “marcatore di vulnerabilità” (Gottesman et al., 2003).

Gersh & Goldin (1986) hanno riportato dei criteri ben precisi per la definizione di un endofenotipo nella genetica psichiatrica:

- 1) È associato con la malattia nella popolazione;
- 2) È ereditario;
- 3) È principalmente stato-indipendente (cioè si manifesta nell'individuo sia quando la malattia è attiva sia quando non lo è);
- 4) Nei familiari, l'endofenotipo e il disturbo sono co-aggregati.

Lo studio degli endofenotipi nel campo dei DCA è relativamente recente (Uher et al., 2004) e si sta focalizzando sull'indagine di alcune caratteristiche temperamentali precoci come il perfezionismo e l'ossessività e di specifiche caratteristiche neuropsicologiche quali l'inflessibilità cognitiva.

Lo studio delle caratteristiche neuropsicologiche nei DCA con particolare riferimento alla bulimia nervosa sarà oggetto dei capitoli successivi.

Tabella 1. Principali fattori di rischio per anoressia e bulimia nervosa

Fattori generali

Genere femminile

Adolescenza e giovane età adulta

Vivere nella società occidentale

Fattori individuali-specifici

Storia familiare

- DCA nella storia familiare
- Depressione
- Abuso di sostanze, specialmente alcolismo (bulimia nervosa)
- Obesità (bulimia nervosa)

Esperienze premorbose

- Difficoltà nel rapporto con i genitori (scarsi contatti, elevate aspettative, disaccordo tra genitori)
- Abuso sessuale
- Comportamenti di dieta in famiglia
- Commenti critici su alimentazione, forme o peso da parte di familiari o altri
- Pressione alla magrezza da parte di colleghi e amici

Caratteristiche premorbose

- Bassa autostima
- Perfezionismo
- Ansia e disturbi ansiosi
- Obesità (bulimia nervosa)
- Menarca precoce (bulimia nervosa)

(tratto da Fairburn & Harrison, 2003)

CAPITOLO 2

LE FUNZIONI ESECUTIVE

2.1. Le funzioni esecutive: un costrutto complesso

Le funzioni esecutive (FE) sono concepite come una sorta di ombrello che copre un'ampia varietà di processi cognitivi complessi quali la pianificazione, il raggiungimento di obiettivi, la risoluzione di problemi, la modificazione del comportamento a seconda delle richieste del contesto e l'utilizzo di strategie funzionali (Elliott, 2003).

Numerosi tentativi sono stati fatti in letteratura per dare una definizione specifica ed esaustiva delle FE e delle possibili sub-componenti associate ma, ad oggi, sembra non esistere una definizione formale in grado di coglierne la complessità (Jurado & Rosselli, 2007). In tabella 2 sono riportati alcuni concetti e componenti delle FE riportati da Jurado & Rosselli (2007).

Alcuni tentativi di definizione rimandano ad una concezione delle FE come il “prodotto di un'operazione di coordinazione tra vari processi cognitivi per raggiungere un determinato obiettivo in maniera flessibile” (Funahashi, 2001). Controllo, coordinazione e raggiungimento dell'obiettivo costituirebbero pertanto il nucleo delle funzioni esecutive e un'alterazione di tale sistema porterebbe ad un comportamento disinibito, disorganizzato e scarsamente controllato (Elliott, 2003).

Le FE sono concepite, inoltre, come dei processi cognitivi di livello superiore che facilitano il comportamento nella vita quotidiana dell'individuo e lo guidano nell'approccio di situazioni nuove e non familiari (Gilbert & Burgess, 2008).

Le FE sono state suddivise anche in processi "freddi" e in processi "caldi"; i primi rimandano alla razionalità e alla logica, quali ad esempio la pianificazione, l'organizzazione e il ragionamento, mentre i secondi coinvolgono il sistema emozionale, come ad esempio l'abilità decisionale (Chan et al., 2008).

Tabella 2. Concetti e componenti delle funzioni esecutive

Autori	Concetti
Lezac (1983)	Volontà, pianificazione, azione intenzionale, performance efficace
Baddeley & Hitch (1974)	Esecutivo centrale, ciclo fonologico, taccuino visuo-spaziale
Norman & Shallice (1986)	Sistema attenzionale supervisore
Lafleche & Albert (1995)	Manipolazione concomitante di informazioni: flessibilità cognitiva, formazione di concetti, comportamento orientato allo scopo
Borkowsky & Burke (1996)	Analisi del compito, controllo delle strategie, monitoraggio delle strategie
Anderson et al., (2001)	Controllo dell'attenzione, flessibilità cognitiva, definizione degli obiettivi
Delis et al., (2001)	Flessibilità mentale, inibizione, problem-solving, pianificazione, controllo degli impulsi, formazione di concetti, pensiero astratto, creatività
Hobson & Leeds (2001)	Pianificazione, iniziazione, conservazione e alterazione del comportamento finalizzato ad un obiettivo
Piguet et al., (2002)	Formazione dei concetti, ragionamento, flessibilità cognitiva
Elliott (2003)	Risoluzione di nuovi problemi, modificazione del comportamento alla luce di nuove informazioni, generare strategie, sequenza di azioni complesse
Banich (2004)	Organizzazione propositiva e coordinata del comportamento. Riflessione e analisi del successo delle strategie impiegate

Tabella tratta da Jurado e Rosselli (2007)

Un'importante questione riguarda l'organizzazione delle FE: unitaria versus frazionaria. Secondo la concezione unitaria, le funzioni esecutive sono organizzate in un unico sistema, senza sub-componenti o sub-processi, ciò implica che deficit cognitivi o comportamentali successivi a lesioni della corteccia prefrontale sono spiegabili interamente nei termini di un unico sistema disfunzionale. Ad esempio alcuni studiosi (Kimberg et al., 1997) hanno ipotizzato che tutti i deficit associati alla corteccia prefrontale sono imputabili ad alterazioni della memoria di lavoro.

Secondo invece la concezione non-unitaria o frazionaria, le FE sono organizzate in differenti componenti cognitive a seconda della localizzazione a livello della corteccia prefrontale. Studi di neuroimaging e sulle lesioni focali e la bassa o assente correlazione tra i test neuropsicologici impiegati nello studio delle FE sembrano dare supporto a questa ipotesi (Huizinga et al., 2006).

Questo tipo di concezione però sottolinea l'importanza delle difficoltà metodologiche nello studio delle FE, ovvero il problema dell' "impurità del compito" (Huizinga et al., 2006) nell'interpretazione dei risultati degli studi (comportamentali e di neuroimaging) che indagano multipli compiti esecutivi.

Il problema cioè si pone se un determinato compito misuri effettivamente un determinato costrutto cognitivo, senza il rischio di coinvolgere altri processi cognitivi non esecutivi (Myake et al., 2000).

Myake et al., (2000) per ovviare a questo problema ha proposto di usare più compiti per indagare ciascuna delle funzioni esecutive e ha utilizzato un approccio di variabili latenti per estrapolare la varianza comune ai compiti. In questo modo, Miyake et al., (2000) hanno esaminato la separabilità di tre componenti esecutive: l'aggiornamento e il monitoraggio delle informazioni ("updating"), la *flessibilità cognitiva* ("shifting") e la *risposta di inibizione* ("inhibition"). Secondo l'autore e i suoi colleghi infatti queste tre funzioni esecutive sono ben circoscritte e definite, possono essere studiate usando test comunemente usati, e sono state implicate nella performance di più complessi compiti esecutivi, come il Wisconsin Card Sorting Test e il test Torre di Londra. Queste tre funzioni esecutive, si caratterizzano quindi per essere separabili, ma sono anche moderatamente correlate tra loro e condividono una sottostante comunanza. L'approccio

di Myake et al., (2000) in sostanza supporta l'importanza di riconoscere sia l'aspetto di unità, ma anche di diversità delle funzioni esecutive per una corretta indagine dell'organizzazione e del ruolo delle FE.

2.2. Esiste una “localizzazione” delle funzioni esecutive?

Lo studio dei correlati neurali delle funzioni esecutive ha origine nell'osservazione di pazienti con lesioni del lobo frontale, i quali mostravano delle difficoltà nel controllo di sé e nello spostamento dell'attenzione. Baddeley & Wilson (1988) definirono le alterazioni cognitive e comportamentali di questi pazienti col termine “sindrome disesecutiva”, caratterizzata da difficoltà nella pianificazione e organizzazione, nel pensiero astratto, nella risoluzione di problemi e nell'abilità decisionale.

Anche le tecniche di neuroimaging hanno mostrato il coinvolgimento del lobo frontale durante l'esecuzione di un compito esecutivo.

Alcuni studiosi (Wager & Smith, 2003) hanno supportato l'ipotesi che i vari processi esecutivi siano associati a specifiche regioni cerebrali; la corteccia destra prefrontale inferiore ad es. sarebbe coinvolta nella manipolazione delle informazioni nell'esecuzione di un duplice compito, mentre la corteccia frontale superiore si attiva quando l'informazione deve essere continuamente aggiornata e quando bisogna mantenere in memoria un'informazione per un certo periodo di tempo.

Anche Stuss et al, (2002) hanno suggerito un'architettura cognitiva anatomica e funzionale dei lobi frontali, fondata sulle osservazioni neuropsicologiche di pazienti con lesioni focali a livello frontale. L'area frontale destra dorsolaterale sembrerebbe essere coinvolta nel monitoraggio del comportamento, mentre la regione dorsolaterale sinistra avrebbe un ruolo attivo nella processazione del materiale verbale. Queste due aree, così come il lobo frontale mediale superiore sembrerebbero essere coinvolti nell'esecuzione di compiti cognitivi di spostamento, mentre la regione frontale mediale inferiore sembrerebbe mediare alcuni aspetti dei processi inibitori del comportamento.

Gli approcci che enfatizzano una localizzazione specifica delle funzioni esecutive nel lobo frontale sono stati recentemente criticati a favore di una prospettiva che tenga in

considerazione la connettività tra le aree frontali e un'ampia rete cerebrale che include le strutture sottocorticali e le vie talamiche (Lewis et al., 2004; Monchi et al., 2006). La tabella 3, riportata da Jurado & Rosselli (2007) mostra i correlati cerebrali delle FE evidenziati dalle diverse tecniche di neuroimaging.

Tabella 3. Correlati cerebrali delle funzioni esecutive (tratto da Jurado & Rosselli, 2007)

Executive Function	Areas of increased activation	Test	Techniq
Planning			
Morris et al. (1993)	Left PFC	TOL	SPECT
Owen et al. (1996)	Middle DLPFC and head of caudate nucleus	TOL	PET
Dagher et al. (1999)	DLPFC and lateral premotor cortex	TOL	PET
Lazeron et al. (2000)	DLPFC, ACC, cuneus and precuneus, SMG and angular	TOL	fMRI
Goethals et al. (2004)	Right PFC	TOL	SPECT
Wagner et al. (2006)	Rostrolateral PFC	TOL	fMRI
Attentional control			
Siegel et al. (1995)	Medial superior frontal gyrus, lateral inferior temporal gyrus	CPT	PET
Collette et al. (2001)	Left PFC, middle and inferior FL	HT	PET
Nagahama et al. (2001)	Antero-dorsal PFC	WCST	fMRI
–	–	–	–
Gerton et al. (2004)	Right DLPFC and bilateral inferior PL	DS	PET
Fassbender et al. (2004)	Right ventral PFC, right IPL, left putamen, left DLPFC	SART	fMRI
Kaufmann et al. (2005)	DLPFC and AC	Stroop	fMRI
Lie et al. (2006)	Caudal ACC and DLPFC	WCST	fMRI
Cognitive flexibility			
Berman et al. (1995)	DLPFC and temporal and parietal cortices	WCST	PET
Catafau et al. (1998)	Left posterior frontal area and inferior cingulate cortex	WCST	SPECT
Lombardi et al. (1999)	Right dorsolateral frontal-subcortical circuit	WCST	PET
Nagahama et al. (2001)	Postero-ventral PFC	WCST	fMRI
Perianez et al. (2004)	Inferior frontal gyrus, ACC and SMG	WCST	MEG
Hirshorn and Thompson-Schill (2006)	Left inferior frontal gyrus (switching between categories)	VF	fMRI
Verbal/nonverbal fluency			
Frith et al. (1991)	Left DLPFC	VF	PET
Paulesu et al. (1997)	Left inferior frontal gyrus and left thalamus	VF	fMRI
Phelps et al. (1997)	Left inferior frontal gyrus, ACC, superior frontal sulcus	VF	fMRI
Jahanshahi et al. (2000)	Left DLPFC, ACC, superior parietal cortex	RNG	PET
Pihlajamaki et al. (2000)	Left medial TL, RSC, left superior PL	VF	fMRI
Audenaert et al. (2000)	LIPFC (category and letter), RIPFC (category)	COWAT	SPECT

ACC=Anterior cingulate cortex; *COWAT*=Controlled Oral Word Association Test; *CPT*=continuous performance test; *DLPFC*=dorsolateral prefrontal cortex; *DS*=digit span; *FL*=frontal lobe; *fMRI*=functional magnetic resonance imaging; *HT*=Haylings test; *LIPFC*=left inferior prefrontal cortex; *MEG*=magnetoencephalography; *PET*=positron emission tomography; *PFC*=prefrontal cortex; *PL*=parietal lobe; *RIPFC*=right inferior prefrontal cortex; *RNG*=random number generation; *RSC*=retrosplenial cortex; *SART*=sustained attention to response task; *SMG*=sup marginal gyrus; *SPECT*=single-photon emission computed tomography; *TL*=temporal lobe; *TOL*=Tower of London; *VF*=verbal fluency.

Un ruolo importante nell'esecuzione dei compiti esecutivi sembra essere svolto dai circuiti neurali dei lobi frontali, i gangli della base e il talamo (Royall et al., 2002). Tre circuiti che si originano dal lobo frontale, inviano proiezioni ai gangli basali e al talamo: il *circuito prefrontale dorsolaterale* che si ritiene possa essere coinvolto nelle funzioni di pianificazione, flessibilità, memoria di lavoro e auto-monitoraggio, il *circuito*

orbitofrontale laterale coinvolto nella valutazione del rischio e nell'inibizione di comportamenti inappropriati e il *circuito cingolato anteriore* coinvolto nel monitoraggio del comportamento e nell'auto-correzione degli errori.

Il dibattito precedentemente discusso sull'unitarietà o non unitarietà delle FE ha influenzato anche lo studio dei substrati neurali ad esse connessi.

Uno studio (Collette et al., 2005) condotto con la tomografia ad emissione di positroni (PET) ha trovato che tre differenti FE (memoria di lavoro, flessibilità e inibizione) attivano le stesse aree cerebrali: le *regioni posteriori del giro parietale superiore sinistro* e il *solco intraparietale destro* e, in misura minore, i *giri centrale sinistro e frontale inferiore*. Allo stesso tempo ciascun distinto processo attiva specifiche regioni cerebrali. Il processo di *updating* proprio della memoria di lavoro sembra essere associato all'attivazione bilaterale della regione anteriore e posteriore, la flessibilità cognitiva attiva il lobo parietale e i giri centrale sinistro e frontale inferiore, mentre i processi inibitori attivano il giro orbitofrontale destro, anche se la specificità di questa attivazione sembra essere meno evidente rispetto ai processi di flessibilità e di updating. Pertanto l'attuale prospettiva sulle FE suggerisce che l'integrità dell'intero cervello è indispensabile per l'esecuzione ottimale di un compito esecutivo (Stuss & Alexander, 2000) e che i processi esecutivi coinvolgono primariamente i lobi frontali ma anche le connessioni tra le regioni frontali e posteriori e le vie subcorticali e talamiche.

2.3. Principali funzioni esecutive

Secondo la maggior parte degli studiosi (Myake et al., 2000; Lehto et al., 2003) le principali funzioni esecutive sono tre: il controllo inibitorio, la memoria di lavoro e la flessibilità cognitiva.

A partire da queste si formerebbero le altre funzioni esecutive superiori come il ragionamento, l'abilità di problem-solving e la pianificazione (Diamonds, 2013).

Controllo inibitorio

Il controllo inibitorio riguarda la capacità di controllare l'attenzione, i pensieri e le emozioni e il comportamento mediante l'inibizione di una forte predisposizione interna o di un prepotente, automatico e dominante stimolo esterno (Myake et al., 2000; Diamond, 2013).

Il controllo inibitorio coinvolgerebbe differenti aspetti cognitivi quali il *controllo dell'interferenza* (attenzione selettiva e inibizione cognitiva) e il *controllo comportamentale*.

Attraverso l'interferenza del controllo a livello percettivo l'individuo è in grado di selezionare attivamente gli stimoli, sopprimendo invece l'attenzione dagli stimoli distraenti o non necessari. Nell'inibizione cognitiva invece vengono soppressi prepotenti rappresentazioni mentali, come ad esempio resistere all'interferenza di informazioni o di pensieri precedenti. Tale abilità è fondamentale anche per una funzionale memoria di lavoro (Diamond, 2013).

Tra gli aspetti del controllo inibitorio c'è anche il controllo di sé che implica il controllo sul proprio comportamento e sulle proprie emozioni, assumendo un comportamento adeguato e funzionale e non governato dagli impulsi.

Alla domanda se questi differenti aspetti del controllo inibitorio siano tra loro separabili la letteratura non ha ancora dato una risposta univoca, anche se alcune evidenze sembrerebbero suggerire che il controllo inibitorio dell'attenzione e del comportamento condividano le stesse basi neurali (Cohen et al., 2012) e siano tra loro strettamente correlate, mentre l'inibizione cognitiva sembrerebbe essere separabile dalle altre (Friedman & Miyake, 2004).

Diversi test neuropsicologici sono impiegati per la valutazione del controllo inibitorio. Nella rassegna di Diamond (2013) vengono riportati i test più comunemente usati: lo Stroop test, i compiti anti-saccadici, i compiti di ritardo della gratificazione, i compiti go/no-go e i compiti basati sul paradigma dello stop signal, (descritto nel paragrafo sui metodi della ricerca).

Memoria di lavoro

Secondo la definizione di Myake & Shah (1999) la memoria di lavoro si riferisce “*ai meccanismi o processi che sono coinvolti nel controllo, nella regolazione, e nel mantenimento attivo dell’informazione rilevante per l’esecuzione del compito al servizio della cognizione complessa*” (pag.450).

Pertanto senza la memoria di lavoro non sarebbero possibili processi cognitivi complessi quali il ragionamento e l’apprendimento.

Il concetto di memoria di lavoro è un costrutto differente rispetto a quello di memoria a breve termine, che rimanda alla più semplice abilità di tenere temporaneamente in mente delle informazioni. Le due funzioni inoltre sono associate a differenti sistemi neurali (la memoria di lavoro è associata alla corteccia prefrontale dorsolaterale, mentre il mantenimento delle informazioni è associato alle aree premotorie della corteccia frontale e dei lobi parietali).

Come era stato precedentemente accennato la memoria di lavoro supporta il controllo inibitorio e viceversa. Alcune teorie della memoria di lavoro ad esempio hanno incorporato alcuni aspetti del controllo inibitorio. Kane & Engle (2000, 2002) hanno definito la memoria di lavoro come l’abilità di conservare l’informazione in modo attivo, in una condizione facilmente recuperabile nonostante l’interferenza e gli elementi distraenti inibitori.

Anche il modello di Baddeley & Hitch (1994) dell’esecutivo centrale (approfondito nel paragrafo successivo) si riferisce alle funzioni della memoria di lavoro come 1) abilità di multitasking; 2) spostarsi tra diversi compiti o strategie di recupero 3) capacità di intervenire e inibire in modo selettivo, includendo quindi nel costrutto le funzioni di inibizione e di flessibilità.

Secondo Myake et al., (2000) strettamente connesse alla nozione di memoria di lavoro vi è la funzione di aggiornamento (“*updating*”) e di monitoraggio (“*monitoring*”) delle rappresentazioni della memoria di lavoro. La funzione di *updating* richiede il monitoraggio e la codifica delle informazioni in entrata rilevanti per il compito e la sostituzione nella memoria di lavoro di informazioni vecchie e non più con quelle più nuove e rilevanti (Morris & Jones, 1990).

Tra i test più comunemente usati vi sono il test di Corsi (Lezac, 1983), la batteria CANTAB (Luciana & Nelson, 2002) e il test della memoria con interferenza a 10” e 30” (descritto nella sezione dei metodi della ricerca).

Flessibilità cognitiva

La flessibilità cognitiva (*shifting*) si riferisce all’abilità di cambiare le strategie di pensiero e di comportamento per passare da un compito o da un set mentale ad un altro. Questa funzione viene anche definita “spostamento dell’attenzione” o “spostamento del compito” e la sua valutazione è importante nella comprensione delle difficoltà del controllo cognitivo nei pazienti con lesioni cerebrali e nei partecipanti ai test di laboratorio che richiedono di passare da un compito all’altro (Monsell, 1996).

Secondo Diamond (2013) questa abilità costruisce le sue fondamenta sulle precedenti funzioni esecutive di memoria di lavoro e di controllo inibitorio. Secondo tale concezione infatti la flessibilità cognitiva presuppone la capacità di cambiare la prospettiva, sia da un punto di vista spaziale che interpersonale (vedere le cose da altri punti di vista) e per poter modificare le prospettive abbiamo bisogno di inibire le nostre precedenti prospettive e di attivare nella memoria di lavoro una nuova prospettiva.

Si potrebbe infatti ipotizzare che quando un individuo è coinvolto in una nuova operazione mentale o comportamentale, si trova nella condizione di superare l’interferenza proattiva dei vecchi comportamenti sul nuovo comportamento. Per cui le differenze individuali nello shifting potrebbero non solo riflettere semplicemente l’abilità di impegnarsi e disimpegnarsi in attività di per sé appropriate, ma anche di cominciare una nuova operazione inibendo l’interferenza proattiva o un precedente priming negativo.

Studi neuropsicologici e neurofisiologici suggeriscono che i lobi frontali, incluso il cingolo anteriore, e in associazione con le aree occipitali e parietali, sono coinvolti nella flessibilità cognitiva. Le perseverazioni e il ripetere continuamente la stessa risposta anche se chiaramente non appropriata tipiche dei pazienti con lesioni frontali sono spesso interpretate come la difficoltà nello spostamento del set mentale (Stuss & Benson, 1986).

Tra i test più rappresentativi dell'indagine della flessibilità cognitiva vi sono il test di fluency verbale, ma soprattutto il WCST (descritto in dettaglio nella sezione dei metodi della ricerca).

2.4. Teorie e modelli esplicativi delle funzioni esecutive

Teoria di Luria

Secondo Luria (1966) il cervello umano è costituito da tre unità funzionali di base interattivamente associate tra loro. La prima unità, localizzata principalmente nel tronco encefalico è responsabile della regolazione e del mantenimento dell'attivazione della corteccia; la seconda unità (comprendente i lobi temporali, parietali e occipitali) è coinvolta nella codifica, nella processazione e nella conservazione delle informazioni, mentre la terza unità funzionale (localizzata nei lobi frontali) è responsabile della pianificazione, della regolazione e della verifica dei comportamenti umani (Chan et al., 2008).

Quest'ultima unità era considerata da Luria come una sovra-struttura che regola e controlla l'attività mentale e il comportamento e lesioni a livello della corteccia prefrontale causano gravi disturbi nella programmazione di comportamenti complessi e nell'abilità dell'individuo di verificare e regolare le conseguenze di un'azione.

Modello di esecutivo centrale

Baddeley e Hitch (1994) hanno proposto un modello di esecutivo centrale all'interno del modello di memoria di lavoro che include il *ciclo fonologico*, il *taccuino visuo-spaziale* e appunto *l'esecutivo centrale (Central Executive)*. Il ciclo fonologico comprende un magazzino fonologico a breve termine capace di trattenere l'informazione per circa due secondi e un sistema di ripetizione articolatoria il quale mantiene l'informazione attraverso un meccanismo di ripasso articolatorio o reiterazione. Il taccuino visuo-spaziale è un sistema responsabile della preparazione e della manipolazione delle immagini visive (Baddeley, 1992, pag. 88-89). L'esecutivo

centrale agisce come un sistema di supervisione dei precedenti sistemi subordinati di memoria, capace di controllare e di regolare i processi cognitivi come la pianificazione e l'organizzazione delle informazioni (Jurado & Rosselli, 2007). Nello specifico l'esecutivo centrale consentirebbe la collocazione dell'attenzione selettiva, l'attivazione in modo temporaneo di tracce di memoria a lungo termine, di passare da un piano ad un altro e di portare a termine più compiti contemporaneamente (Zoccolotti, 2010).

Diverse critiche sono state mosse a tale modello, alcuni studiosi come Parkin (1998) hanno sostenuto che il concetto di esecutivo centrale non ha un'attendibilità scientifica e di fatto l'esecutivo centrale non esiste, altri invece sostengono che il modello di Baddeley non consente relazioni funzionali tra vari aspetti delle funzioni esecutive, come la pianificazione e la percezione di sé (Jurado & Rosselli, 2007).

Sistema Attenzionale Supervisore (SAS)

Norman e Shallice (1986) seguendo l'idea di Luria proposero un modello cognitivo delle funzioni esecutive in cui la programmazione, la regolazione e la verifica dei pensieri e comportamenti coinvolgono due principali sistemi: il *sistema di selezione competitiva* (contention scheduling) e il *sistema attenzionale supervisore* (SAS; supervisory attentional system).

Un aspetto centrale di questo modello è la distinzione tra processi automatici o abituali e processi controllati non abituali. Il sistema di selezione competitiva, la cui localizzazione anatomica non è stata specificata, è responsabile dei processi automatici e abituali. Di fronte ad una situazione nota e già sperimentata si attivano degli schemi cognitivi precostituiti che si sono formati in esperienze precedenti. Il comportamento si realizza in modo automatico e rapido ma anche in modo rigido e stereotipato, pertanto l'attivazione di un comportamento automatico potrebbe non essere sufficiente nell'esecuzione di una performance cognitiva più complessa che coinvolge la pianificazione o la scelta decisionale, la correzione di errori, una nuova sequenza di azioni o il superamento di una forte e ben acquisita risposta abituale (Shallice & Burgess, 1991). L'esecuzione di tali processi infatti richiede un sistema supervisore, che si ritiene possa essere localizzato nei lobi frontali, il quale è responsabile

dell'organizzazione dell'attività cognitiva e comportamentale, selezionando le informazioni in modo adeguato e funzionale all'obiettivo da raggiungere. La costruzione e l'esecuzione di un piano operativo, il quale richiede tempo e un'attenzione sostenuta, porta al raggiungimento di soluzioni di problemi, mediante processi flessibili ed affidabili e attraverso il controllo continuo ed eventuali correzioni, esercitati durante e dopo la sua attuazione.

Lesioni a livello frontale pertanto provocherebbero dei danni al SAS lasciando la gestione dei comportamenti dell'individuo al controllo del sistema di selezione competitiva.

Alcuni studiosi però ritengono che la distinzione tra processi automatici e controllati sia insufficiente per spiegare il funzionamento esecutivo e alcuni autori sono da una parte d'accordo con la nozione di un SAS, ma propongono un modello con livelli multipli di controllo (Jurado & Rosselli, 2007).

Il modello tripartito

Secondo Stuss e Benson (1986) vi sono tre sistemi che interagiscono reciprocamente per monitorare le funzioni esecutive: il sistema reticolare attivatore anteriore (ARAS), il sistema diffuso di proiezione talamica e il sistema di controllo fronto-talamico. I primi due sistemi sono coinvolti nel mantenimento dello stato di vigilanza dell'individuo, il terzo sistema è coinvolto nel controllo esecutivo attenzionale (Chan et al., 2008). L'ARAS mantiene il generale livello di attivazione ed eventuali cambiamenti tonici nello stato di vigilanza o danni a questo sistema risulteranno in una mancanza della coscienza dell'individuo. Il sistema diffuso di proiezione talamica è responsabile del mantenimento della vigilanza dell'individuo verso stimoli esterni in un breve periodo di tempo, per cui cambiamenti fasici di vigilanza o danni in questo sistema porterebbero ad una distrazione eccessiva dagli stimoli esterni.

Infine, il sistema di controllo fronto-talamico è coinvolto nelle funzioni corticali superiori come la pianificazione, la selezione degli stimoli e delle risposte e il monitoraggio dei comportamenti quotidiani, e un danno a questo sistema provocherebbe

sintomi quali disattenzione, compromissione dell'intuizione e comportamenti disfunzionali non orientati al raggiungimento degli obiettivi .

Stuss e i suoi collaboratori (1995) hanno inoltre descritto il modo in cui lo schema e il SAS potrebbero operare. Essi infatti hanno ipotizzato uno schema come un network di connessioni neuronali che possono attivarsi mediante input sensoriali, da altri schermi, o dal sistema di controllo esecutivo.

2.5. Sviluppo delle funzioni esecutive

A partire dall'infanzia le funzioni esecutive seguono delle traiettorie evolutive caratterizzate da picchi di crescita in corrispondenza con la maturazione dei lobi frontali. In particolare, tali picchi di crescita sono stati identificati a partire dalla nascita fino ai 2 anni di età, dai 7 ai 9 anni e un picco finale in tarda adolescenza, tra i 16 e i 19 anni (Anderson et al., 2001).

In passato si riteneva che i lobi frontali fossero “funzionalmente silenti” (Jurado & Rosselli, 2007) durante l'infanzia, ma tale nozione è stata smentita dagli studi di neuroimaging i quali hanno mostrato la presenza di un'attivazione frontale già a partire dai 6 mesi di età.

I lobi frontali sembrano essere relativamente immaturi durante l'infanzia e il loro sviluppo sembra continuare durante l'adolescenza, in particolare attraverso i processi di arborizzazione, mielinizzazione e sinaptogenesi (Jurado & Rosselli, 2007).

Lo sviluppo delle funzioni esecutive d'altra parte non avviene in modo simultaneo per tutte le sue componenti (Huizinga et al., 2006); sembrerebbe infatti che la prima funzione esecutiva ad emergere sia la capacità di inibire i comportamenti appresi, seguita da un aumento del controllo attenzionale sull'ambiente circostante e dall'abilità di inibire informazioni non rilevanti per l'esecuzione di un compito, che mostra il suo più evidente picco di sviluppo tra i 6 e i 10 anni (Jurado & Rosselli, 2007).

La pianificazione e la flessibilità cognitiva sembrano svilupparsi a partire dai 3 anni con un significativo miglioramento intorno ai 7 anni; la fluenza verbale invece sembrerebbe l'ultima ad emergere e risente in modo importante dei fattori ambientali.

In definitiva tutte le funzioni esecutive si evolvono durante l'infanzia e l'adolescenza parallelamente ai processi di maturazione dei lobi frontali e delle sue connessioni con altre aree cerebrali.

2.6. Funzioni esecutive e disturbi psichiatrici

Alterazioni delle funzioni esecutive sono state riscontrate in diverse patologie psichiatriche, in particolare in quei disturbi che hanno il loro esordio durante la tarda infanzia e l'adolescenza tra cui la schizofrenia, l'autismo e la sindrome da deficit di attenzione e iperattività, ma anche i disturbi ossessivi compulsivi e i disturbi dell'umore. Ad oggi però non è ancora noto se i meccanismi neuro-evolutivi coinvolti nel funzionamento esecutivo possono giocare un ruolo nello sviluppo di una patologia psichiatrica o se viceversa il disturbo psichiatrico possa avere degli effetti sulla performance esecutiva.

Schizofrenia

La compromissione cognitiva è una caratteristica nucleare della schizofrenia, I deficit cognitivi spesso possono accelerare i sintomi psicotici e negativi (Crow et al., 1995), sono relativamente stabili nel tempo con un progressivo peggioramento dopo i 65 anni di età (Friedman et al., 2001), persistono anche dopo la remissione dei sintomi psicotici (Heaton, 1993) e sono correlati, ma indipendenti dai sintomi negativi (Harvey et al., 1996; Hughes et al., 2002).

Diversi studi condotti su pazienti schizofrenici hanno mostrato la presenza di significative alterazioni nelle funzioni esecutive (Morice & Delahunty, 1996; Evans et al., 1997; Wobrock et al., 2009), soprattutto in associazione con i sintomi negativi della schizofrenia (Kerns et al., 2008).

Mancuso & Magnani (2010) riportano tra le alterazioni cognitive più frequentemente osservate nella schizofrenia i deficit perseverativi e di set shifting, di pianificazione, di controllo inibitorio e di spostamento di attenzione.

Altri studi hanno confermato una scarsa performance al WCST (Koren et al., 1998), anche se la natura di tale compromissione in questo test non è del tutto chiara. Alcuni studiosi hanno ipotizzato che le difficoltà dei pazienti schizofrenici nell'esecuzione del WCST possa essere associata alla loro incapacità di trattenere le informazioni per un breve periodo di tempo (working memory), ovvero prima che l'informazione possa essere utilizzata per operazioni cognitive più complesse (Glahn et al., 2000; Hartman et al., 2003).

Poco chiaro è inoltre il ruolo di alcune variabili come la durata della malattia e dell'ospedalizzazione. Solo in una piccola percentuale di pazienti con una sintomatologia lieve o moderata e non ospedalizzati è stata riscontrata un'alterazione al WCST ipotizzando che le difficoltà nel pensiero astratto, nella flessibilità cognitiva e un'elevata perseverazione possano caratterizzare un sottogruppo di pazienti schizofrenici, spesso cronici e ospedalizzati e con una compromissione cognitiva generalizzata (Heinrichs et al., 1990; Butler et al., 1992).

In relazione all'abilità decisionale misurata attraverso l'Iowa Gambling Task i dati non sempre sono univoci. Alcuni studi infatti mostrano una maggiore predisposizione dei pazienti schizofrenici a compiere delle scelte svantaggiose, evidenziando quindi un deficit nell'abilità decisionale (Shurman et al., 2005; Kester et al., 2006), mentre altri studi non hanno trovato nessuna compromissione rispetto ai controlli sani (Wilder et al., 1998; Cavallaro et al., 2003; Evans et al., 2005).

Autismo

Com'è noto l'autismo è un disturbo pervasivo dello sviluppo, caratterizzato da una compromessa comunicazione e interazione sociale e dalla presenza di comportamenti ripetitivi e da una ristretta gamma di interessi.

Studi strutturali hanno individuato delle anomalie corticali e sottocorticali nei pazienti con autismo (Kemper & Bauman, 1998); inoltre, sono state riportate un ritardo nella maturazione post-natale dei lobi frontali (Zilbovicius et al., 1995), alterazioni strutturali della corteccia orbitofrontale (Salmond et al., 2003) e anomalie serotoninergiche nella corteccia prefrontale (Chugani et al., 1997).

Negli ultimi anni diverse teorie cognitive hanno provato a spiegare la relazione tra il cervello e i comportamenti propri dello spettro autistico, e attualmente le teorie più accreditate sono la Teoria della mente¹ e la coerenza centrale debole. Queste due teorie insieme potrebbero in parte spiegare la maggior parte dei deficit associati all'autismo ma, i comportamenti ripetitivi e gli interessi ridotti sembrano rimandare ad una disfunzione esecutiva (Hill, 2004).

Una scarsa flessibilità cognitiva è stata riscontrata nell'autismo, così come mostrano gli studi condotti con il WCST (Heaton et al., 1993; Shu et al., 2001). Inoltre il deficit al WCST rimane stabile nel tempo (Ozonoff & McEvoy, 1994).

Bambini, adolescenti e adulti con autismo riportano una peggiore performance nell'abilità di pianificazione, misurata con il test Torre di Londra, sia rispetto ad altri gruppi clinici come soggetti con Sindrome di Tourette, dislessia e ADHD (Hill, 2004) sia rispetto ai controlli sani appaiati per età (Ozonoff & Jensen, 1999).

Risultati più ambigui invece sembrano riguardare il controllo delle risposte inibitorie; i bambini e gli adolescenti con autismo infatti riportano una normale performance allo Stroop Test (Ozonoff & Jensen, 1999; Ozonoff, 1997; Russell et al., 1999) mentre è presente un'alterazione nell'inibizione di risposte prepotenti al Go/No-Go test (Ozonoff et al., 1994).

Nell'autismo è stata inoltre riscontrata una predisposizione cognitiva a focalizzarsi sui dettagli piuttosto che su figure ed oggetti nella loro interezza; in particolare Frith (1989) osservò che i soggetti con autismo traggono minor vantaggio dalle informazioni strutturate e ricche di significato confronto a quelle che ne sono prive, ovvero se i soggetti normali eseguono una migliore prestazione nella ripetizione di frasi sensate rispetto a quelle prive di senso, i soggetti con autismo fanno l'opposto (O'Connor & Hermelin, 1967). Altri studi inoltre hanno trovato una migliore performance dei soggetti con autismo in compiti quali il test delle Figure Aggrovigliate e il test del Disegno con i cubi della WAIS (Shah & Frith, 1983). Tale predisposizione a focalizzarsi sui dettagli

¹ Teoria che si riferisce all'abilità di identificare, attribuire e manipolare gli stati mentali come i desideri e le credenze. Studi di neuroimaging condotti durante compiti di mentalizzazione hanno identificato l'attivazione di una rete di regioni cerebrali quali la corteccia paracingolata anteriore, il solco temporale superiore e i poli temporali bilateralmente.

perdendo però di vista il percolato globale (teoria della coerenza centrale debole) si caratterizzerebbe nell'autismo più come uno stile cognitivo piuttosto che come un deficit.

Sindrome da deficit di attenzione di attività ed iperattività

La sindrome da deficit di attenzione ed iperattività (ADHD) è un disturbo neuropsichiatrico con esordio in età evolutiva caratterizzato da iperattività, impulsività e distraibilità.

Alcuni studi (Lou et al., 1984) hanno individuato in adolescenti con ADHD una riduzione del flusso sanguigno nei lobi frontali, in particolare a livello dei gangli della base. Un recente studio condotto con la tecnica LDDMM (large deformation diffeomorphic metric mapping) ha indagato le anomalie volumetriche in soggetti con ADHD (Qiu et al., 2009) ed è emerso che i maschi (ma non le femmine) mostravano una significativa riduzione volumetrica dei gangli basali (nucleo caudato, putamen e globus pallidus), portando gli autori ad ipotizzare che il disturbo dipenderebbe da un'anomalia non di un unico circuito cerebrale, ma coinvolgerebbe multipli circuiti fronto-subcorticali, inclusi i circuiti con le cortecce prefrontali, premotorie e oculomotorie.

Diversi studiosi hanno proposto che i sintomi propri dell'ADHD derivano da un deficit primario a livello delle funzioni esecutive, quali il controllo inibitorio, la memoria di lavoro o una globale debolezza nel controllo esecutivo (Barkeley, 1997; Pennington & Ozonoff, 1996). Tale ipotesi era supportata dall'osservazione che le lesioni prefrontali sia negli umani sia negli animali da laboratorio possono causare iperattività, impulsività e distraibilità (Fuster, 1997). Pennington & Ozonoff (1986) avevano trovato che i soggetti con ADHD riportavano delle gravi disfunzioni a livello esecutivo in particolare a carico della flessibilità cognitiva, del controllo inibitorio e della pianificazione.

Un recentissimo studio conferma la presenza di gravi alterazioni delle funzioni esecutive nell'ADHD (Yanez-Tellez et al., 2012).

Willcutt e i suoi collaboratori (2005) nel loro lavoro di meta-analisi sul funzionamento neuropsicologico nell'ADHD hanno sostenuto che i gruppi con ADHD riportano delle

significative alterazioni in tutti i domini delle funzioni esecutive, in particolare in relazione alle risposte di inibizione, alla memoria di lavoro, alla vigilanza e alla pianificazione e tali differenze rispetto ai controlli non erano spiegabili dalle differenze tra i gruppi per scolarità, quoziente intellettivo e sintomi di altri disturbi. Ad ogni modo gli autori concludono dicendo che la compromissione delle funzioni esecutive da sola non può essere la causa dell'ADHD, ma che in associazione ad altri fattori può essere una componente fondamentale del funzionamento cognitivo dell'ADHD.

Disturbo ossessivo-compulsivo

Risultati discordanti sono emersi in relazione al disturbo ossessivo-compulsivo (DOC). Alcuni studi hanno trovato nei pazienti con DOC una significativa compromissione della flessibilità cognitiva misurata con il WCST (Okasha et al., 2000), un maggior numero di errori totali (Gambini et al., 1993) e di errori perseverativi (Head et al., 1989), mentre altri studi non hanno trovato nessun deficit (Moritz et al., 2003). E' stato ipotizzato che alla base del comportamento ripetitivo e stereotipato del DOC vi sia una disfunzione di set-shifting (Zielinski et al., 1991), viceversa altri studiosi hanno suggerito che le difficoltà di set-shifting nei pazienti DOC sia l'espressione della gravità clinica del disturbo o della sua evoluzione (Rajender et al., 2009).

La maggior parte degli studi riporta un'alterazione della memoria non verbale e suggerisce un deficit nella codifica e nel recupero delle informazioni, mentre l'immagazzinamento delle informazioni sembrerebbe rimanere intatto (Savage, 1998). Tale compromissione potrebbe essere dovuta ad un'incapacità di questi pazienti di impiegare delle adeguate strategie organizzative (Kuelz et al., 2004). La memoria verbale invece sembra essere preservata nei pazienti con DOC (Mataix-Cols et al., 1999), fatta eccezione per quei compiti che richiedono il raggruppamento semantico di stimoli (Cabrera et al., 2001).

La pianificazione cognitiva, misurata attraverso il test Torre di Londra, sembra essere generalmente intatta nel DOC, anche se vi sono prove di un marcato rallentamento psicomotorio in un sottogruppo di pazienti (Anderson & Savage, 2004).

Per quanto riguarda l'abilità decisionale da un punto di vista clinico sembrerebbe che i pazienti con DOC abbiano un'importante compromissione nella scelta delle loro strategie quotidiane; questi pazienti infatti sembrano incapaci di scegliere decisioni vantaggiose per la loro qualità di vita, rimanendo intrappolati nella necessità di dover fronteggiare l'ansia associata alle loro ossessioni e compulsioni.

Studi condotti con l'Iowa Gambling Task hanno riportato un deficit nell'abilità decisionale nei pazienti con DOC, i quali selezionavano maggiormente i mazzi svantaggiosi rispetto ai mazzi vantaggiosi (Cavedini et al., 2002).

Studi neurofisiologici e di neuroimaging hanno mostrato nel DOC il coinvolgimento di strutture cerebrali appartenenti ai circuiti fronto-subcorticali, di cui fanno parte la corteccia orbitofrontale, i gangli della base e il talamo e proprio tali aree cerebrali sono coinvolte in alcune funzioni cognitive indispensabili per una adeguata abilità decisionale quali la pianificazione, il controllo e la modificazione dei comportamenti sulla base delle contingenze poste dall'ambiente (Chamberlain et al., 2005).

Alterazioni significative nel DOC sono state riscontrate anche nelle risposte di inibizione (Rosenberg et al., 1997); i pazienti con DOC riportano un maggior numero di errori di commissione al test Go/No-Go, un maggior numero di errori e impiegano un maggior tempo di reazione allo Stroop Test (Bannon et al., 2002).

Disturbi dell'umore

Nei pazienti con disturbi dell'umore sono state osservate delle alterazioni a livello della corteccia frontale soprattutto durante gli episodi depressivi, in particolare tali anomalie riguardavano il flusso sanguigno e il metabolismo del glucosio (Berman, 1993) e ciò costituirebbe il substrato funzionale dei deficit a livello esecutivo e di working memory.

La letteratura riporta risultati talvolta contrastanti sui deficit esecutivi nella depressione, anche se in generale delle significative alterazioni sono state riscontrate in pazienti con grave depressione (Raskin et al., 1982; Silberman et al., 1983). Una riduzione della fluency verbale, della pianificazione e della flessibilità cognitiva e rallentamento psicomotorio sono stati riportati in pazienti più anziani e con grave depressione (Beats et al., 1996). Uno studio di Purcell et al., (1997) condotto su giovani pazienti con

depressione moderata aveva trovato deficit nella velocità motoria nella set-shifting attenzionale, ma non nella memoria di lavoro. Pazienti con depressione hanno riportato delle significative difficoltà nei test che indagano l'abilità di astrazione (Newman & Sweet, 1986; Shipley et al., 1981) ed è stato suggerito che tali deficit possano condurre ad un tipo di pensiero concreto e alla tendenza alle distorsioni cognitive tipiche dei pazienti con depressione. Diversi studi hanno indagato l'effetto della depressione, misurata con la scala di Hamilton (Hamilton, 1960), sui punteggi dei test neuropsicologici; alcuni studi non riportano alcuna correlazione tra la gravità della depressione e la performance cognitiva (Brown et al, 1994; Trichard et al., 1995; Purcell et al., 1997), mentre altri hanno trovato un effetto significativo (Austin et al., 1992; Bazin et al., 1994; Austin et al., 1999). Alcuni studi hanno confrontato la performance dei pazienti con depressione con quella di pazienti con schizofrenia e nella maggior parte dei casi i pazienti schizofrenici riportavano una maggiore compromissione a livello esecutivo, sia rispetto ai pazienti unipolari che bipolari (Goldberg et al., 1993; Seidman et al., 2002). Il confronto invece tra pazienti con depressione unipolare e depressione bipolare ha un esito ambiguo, in quanto alcuni studi sostengono una maggiore compromissione dei pazienti bipolari nella fluidità verbale e nell'apprendimento (Wolfe et al., 1987), e nei pazienti bipolari anziani (Savard et al., 1980), mentre altri non hanno riscontrato nessuna differenza tra i due tipi di pazienti (Abrams & Taylor, 1980; Sweeney et al., 2000). Anche un altro studio conferma la maggiore compromissione dei pazienti bipolari rispetto a quelli unipolari (Borkowska & Rybakowski, 2001), con punteggi più bassi nel test di fluency verbale, nel Trail Making B e nel test di Stroop, e un maggior numero di errori di perseverazione al WCST.

Gli studi sull'abilità decisionale misurata con l'Iowa Gambling Task in alcuni casi riportano risultati discordanti. Alcuni studi infatti riportano una scarsa performance all'IGT nei pazienti depressi rispetto ai controlli sani (Smoski et al., 2008; Cella et al., 2010), altri invece hanno trovato un'alterazione dei pazienti con depressione maggiore nella versione classica dell'IGT, ma non nella sua variante, dove i mazzi vantaggiosi sono caratterizzati da un'immediata pesante punizione, ma anche una più grande ricompensa futura (Must et al., 2006).

CAPITOLO 3

FUNZIONI ESECUTIVE E DCA

3.1. Aspetti neurocognitivi e DCA

Nell'ottica di un modello eziopatogenetico multifattoriale dei DCA in cui fattori genetici, ambientali e psicosociali sono coinvolti nello sviluppo della malattia, lo studio del funzionamento neurocognitivo può dare un importante contributo sui fattori cognitivi che potrebbero influenzare lo sviluppo, il mantenimento e il decorso del disturbo stesso (Lena et al., 2004).

Verso la fine degli anni '70 cominciano ad essere pubblicati i primi studi che suggeriscono delle disfunzioni del sistema nervoso centrale in associazione con i disturbi del comportamento alimentare.

Goldberg et al., (1977) osservarono una maggiore incidenza di complicanze durante la gravidanza e il parto in soggetti che in seguito sviluppavano un'anoressia nervosa e una correlazione positiva tra il numero di tali complicanze e la gravità della prognosi in queste pazienti. Questi studi, in associazione con le prime evidenze sui fattori genetici, sulle alterazioni neurochimiche (Halmi et al., 1978), sui potenziali cerebrali evento-relati (Duncan et al., 1985) e sulle alterazioni morfologiche cerebrali (Enzmann & Lane, 1977) osservate nell'anoressia nervosa, misero le basi per le future ipotesi sulle cause e sul ruolo delle alterazioni neuropsicologiche nei disturbi del comportamento alimentare. I primi studi sul funzionamento neurocognitivo tendevano a spiegare le alterazioni cognitive osservate nei DCA come un effetto della disfunzione dell'emisfero destro

(Fox, 1981; Maxwell et al., 1984) o come effetto di un generale deficit di attenzione (Hansher et al., 1981).

La relazione tra compromissione cognitiva e DCA fu spesso spiegata come un effetto secondario della denutrizione e dell'eccessivo calo ponderale e quindi condizione reversibile con il recupero del peso (Lauer et al., 1999; Szmukler et al., 1992). D'altra parte l'ipotesi della malnutrizione non spiegava i risultati dei deficit cognitivi rilevati anche nella bulimia nervosa e il fatto che alcuni deficit permanessero nonostante la remissione e il recupero del peso (Green et al., 1996; Grunwald et al., 2001; Tchanturia et al., 2004).

Nelle due decadi successive si è assistito ad un notevole aumento nella mole di studi che hanno indagato gli aspetti neurocognitivi nei DCA (Duchesne et al., 2004), i quali riportano la presenza di deficit soprattutto nel funzionamento esecutivo e nelle abilità visuo-spaziali (Lopez et al., 2008a; Roberts et al., 2010; Roberts et al., 2012), mentre le abilità di attenzione, fluency verbale, apprendimento e intelligenza generale sembrano essere generalmente preservate (Lena et al., 2004; Gillberg et al., 2007; Lopez et al., 2010).

In particolare, due specifiche funzioni esecutive sono state considerate come possibili endofenotipi per l'AN e per la BN: il deficit di *flessibilità cognitiva* o di *set-shifting* (difficoltà di passare da un compito o da un set mentale all'altro), e la *coerenza centrale debole* (bias nella focalizzazione sui dettagli a discapito della processazione e dell'elaborazione globale) (Happè & Frith, 2006). Diversi studi hanno suggerito che tali alterazioni sono presenti nei pazienti con AN e BN con una frequenza significativamente maggiore rispetto ai controlli sani (Lopez et al., 2008b,c; Roberts et al., 2007; Allen et al., 2012), in alcuni casi tendono a persistere anche dopo la guarigione dal disturbo (Roberts et al., 2010; Tenconi et al., 2010; Danner et al., 2012; Tchanturia et al., 2012) e sono presenti anche nelle sorelle non affette di pazienti con DCA (Holliday et al., 2005; Roberts et al., 2010; Tenconi et al., 2010).

D'altra parte in letteratura manca un consenso unanime sulla presenza di un deficit nel funzionamento cognitivo nei DCA, probabilmente a causa della mancanza di consistenza nel disegno di alcuni studi, del confronto tra tipi di studio differenti (studi

caso-controllo, cross-sectional o longitudinali), della metodologia (test utilizzati per misurare la stessa funzione) e del problema della diagnosi e della transizione dei pazienti da una diagnosi all'altra (Tchanturia et al., 2005).

Come è noto i DCA hanno un esordio tipicamente in età adolescenziale e secondo l'ipotesi di Lena et al., (2004) i deficit cognitivi presenti prima dell'esordio della malattia potrebbero aumentare le difficoltà in vari domini già di per sé complessi in adolescenza: la maturazione fisica e psichica, l'autostima, le relazioni interpersonali e il senso di autonomia. Ad esempio i deficit esecutivi potrebbero diminuire la capacità di elaborare i cambiamenti fisici e quindi interferire negativamente nel processo di maturazione fisica ed emozionale.

L'incapacità quindi di affrontare in modo adeguato queste aree evolutive potrebbero costituire un possibile *pathway* in cui le alterazioni neuropsicologiche in associazione ad altre variabili potrebbero aumentare il rischio per un disturbo alimentare in adolescenza (Lena et al., 2004).

3.2. Neuroimaging e DCA

Le tecniche di neuroimaging sono dei preziosi strumenti per l'indagine delle caratteristiche strutturali e funzionali del cervello. In questo contesto si farà riferimento in particolare agli studi di risonanza magnetica strutturale (MRI) che hanno utilizzato la tecnica di *morfometria voxel-based* (VBM) per l'analisi dei dati (per una rassegna vedi studio di Van der Eynde et al., 2012).

Studi condotti con pazienti AN in fase acuta non sempre hanno mostrato risultati concordanti tra loro. Uno studio di Joos et al., (2010) ha riportato un volume significativamente più piccolo nella materia grigia (MG) e un volume maggiore nel liquido cerebrospinale (CFS) rispetto ai controlli sani. Mentre nessuna differenza era emersa nel volume della materia bianca (MB). Le ulteriori analisi regionali hanno mostrato nei pazienti AN una significativa riduzione della MG nella corteccia cingolata anteriore rostrale (al confine della corteccia orbitofrontale), corteccia cingolata anteriore dorsale, operculum frontale destro, corteccia parietale e temporoparietale sinistra.

Un altro studio ha confermato attraverso l'analisi globale una riduzione del volume della MG (Suchan et al., 2011). Nessuna differenza tra i pazienti AN e i controlli era emersa in relazione ai volumi della MB e del CSF. Significative differenze regionali erano state trovate nella corteccia occipitale laterale e nel giro temporale superiore. Un altro studio ha indagato l'effetto della durata della malattia sui volumi dei tessuti cerebrali in pazienti con AN di tipo restrittivo (Boghi et al., 2011); le pazienti con una breve durata di malattia avevano un volume totale della MB minore rispetto ai pazienti con lunga durata di malattia, mentre nessuna differenza era emersa nei volumi della materia grigia e del liquido cerebrospinale. Le pazienti AN (con breve e lunga durata malattia in un unico gruppo) rispetto ai controlli sani avevano dei volumi più piccoli in diverse aree cerebrali, quali la frontale, la temporale, la parietale e la cigolata anteriore e le regioni subcorticali e cerebellari. Infine uno studio di Brooks et al., (2011) non ha mostrato nessuna differenza nell'analisi globale tra pazienti AN e controlli in relazione ai volumi della MG, della MB o del CSF. L'analisi dei volumi regionali della materia grigia, corretti per età e per il volume totale della MG, ha rivelato una riduzione dei volumi di MG nel cerebellum sinistro, nel giro para ippocampale bilaterale, nell'insula anteriore destra e nel giro cingolato posteriore. Inoltre le pazienti AN avevano un maggior volume di MG nella corteccia prefrontale dorsolaterale.

Indagini condotte con pazienti AN guarite da almeno un anno, non hanno trovato nessuna differenza significativa confronto ai controlli sani nei volumi della MG, MB e CSF (Wagner et al., 2006). Mentre secondo un altro studio (Mühlau et al., 2007) le alterazioni nella corteccia cingolata anteriore permangono anche dopo la guarigione. L'unico studio longitudinale con pazienti AN adulte (Roberto et al., 2011) ha suggerito che il con il recupero ponderale potrebbe avvenire anche una normalizzazione del volume della MG.

Dati provenienti da studi con adolescenti con AN suggeriscono una riduzione dei volumi della MG (Gaudio et al., 2011) in differenti aree cerebrali. Una normalizzazione dei volumi della MG in pazienti AN adolescenti è stata osservata dopo la guarigione, anche se delle anomalie persistevano anche dopo sei mesi dal miglioramento della malattia (Castro-Fornieles et al., 2009).

Studi sulla BN in fase acuta (Joos et al., 2010) non hanno riportato differenze significative rispetto ai controlli sani nei volumi della MG e MB e del liquido cerebrospinale; anche le analisi regionali dei volumi della materia grigia non hanno evidenziato differenze tra i gruppi. Un altro studio (Schäfer et al., 2010) sempre con l'approccio dell'analisi globale ha evidenziato nelle pazienti BN rispetto ai controlli, un incremento del volume della MG nella corteccia orbitofrontale mediale sinistra e destra e nello striato ventrale sinistro e destro. Non sono state osservate differenze tra i gruppi nel volume globale della MG o nel volume globale e regionale della MB e del CSF.

Nessuna differenza sempre in relazione ai volumi globali e regionali della MG, MB e CSF è stata trovata nei pazienti guariti dalla BN (Wagner et al., 2006). Tuttavia, inserendo l'età come covariata nell'analisi (sebbene non significativa tra il gruppo BN e i controlli), i pazienti BN guariti avevano un maggiore volume della MG a livello dell'insula.

Pochissimi studi hanno fatto un confronto diretto tra le diverse diagnosi di DCA. Un gruppo di pazienti BN ha mostrato un volume maggiore della MG rispetto ai pazienti con binge eating disorder (BED) (Schäfer et al., 2010).

In condizione di remissione, non era emersa nessuna differenza nei volumi dei tessuti cerebrali tra pazienti con una storia di AN restrittiva (AN-R), di anoressia nervosa con condotte bulimiche e/o purgative (AN-BP) e di BN (Wagner et al., 2006). Infine Brooks et al., (2011) ha indagato un piccolo campione di pazienti con AN restrittiva e con AN-BP ed è emerso che ci sono delle piccole differenze nei volumi della MG a livello regionale (ma non globale); le pazienti AN-BP riportano dei volumi maggiori nel cerebellum sinistro, nella regione paraippocampale bilaterale, nell'insula anteriore destra e nella corteccia orbitofrontale sinistra.

Si potrebbe ipotizzare che le anomalie cerebrali osservate nei DCA potrebbero rappresentare una possibile spiegazione per le sottostanti alterazioni neurocognitive riscontrate nei pazienti DCA. Tuttavia il modo in cui tali anomalie cerebrali potrebbero essere associate con i deficit cognitivi rimane ancora sconosciuto (Katzman et al., 2001; Kingston et al., 1996; Palazidou et al., 1990).

3.3. Funzioni esecutive nella bulimia nervosa

L'unica rassegna sistematica finora pubblicata sugli aspetti neurocognitivi nella BN in fase acuta (Van der Eynde et al., 2011) ha sottolineato la scarsità di studi in questo campo, la mancanza di campioni sufficientemente ampi e rappresentativi e la mancanza di studi di replica. Secondo Van der Eynde et al., (2011) non è possibile tracciare nessuna conclusione definitiva rispetto al profilo cognitivo dei pazienti BN in fase acuta di malattia.

In tabella 4 sono riportati gli studi sul funzionamento esecutivo nella BN rispetto ai controlli sani e in alcuni casi rispetto ai pazienti con AN.

Flessibilità cognitiva

Negli ultimi anni un crescente numero di studi si sono interessati all'indagine della flessibilità cognitiva (o *set-shifting*) nella bulimia nervosa; se infatti nell'AN una scarsa flessibilità cognitiva è riconosciuta come una caratteristica nucleare del disturbo, meno esaustivi e chiari sono i risultati nella BN.

Van der Eynde et al., (2011) in una recente rassegna sugli aspetti neurocognitivi nei disturbi alimentari con spettro bulimico, hanno concluso che i risultati degli studi finora pubblicati sulla flessibilità cognitiva nella BN sono ambigui, suggerendo che la diversità nei risultati ai test potesse essere imputabile in parte ad aspetti metodologici (ad es. scelta dei test, compiti carta e matita o computerizzati, calcolo dei punteggi, etc). Un'altra rassegna sistematica sulle abilità di set-shifting nei DCA (Roberts et al., 2007) riporta una serie di studi a sostegno della presenza di problemi nella flessibilità cognitiva sia nell'AN che nella BN, confermando quindi l'ipotesi che essa sia una caratteristica cognitiva transdiagnostica (Roberts et al., 2010) e non una conseguenza della denutrizione.

La maggior parte degli studi sulla flessibilità cognitiva hanno impiegato il Wisconsin Card Sorting Task (WCST), strumento neuropsicologico che integra molteplici misurazioni dei processi esecutivi. Una delle principali misure di outcome del WCST è la perseverazione definita come una serie di risposte ripetitive ad uno stimolo o regola

messa in atto nonostante il cambiamento dello stimolo richieda una differente risposta (Tchanturia et al., 2012).

Studi condotti con il WCST in pazienti BN, non hanno rilevato una performance significativamente deficitaria rispetto ai controlli sani (Alvarez-Moya et al., 2009; Galderisi et al., 2010), mentre altri studi supportano l'ipotesi di un'alterata set-shifting nella BN (Roberts et al., 2010; Tchanturia et al., 2012). In particolare, lo studio di Tchanturia et al., (2012) ha evidenziato che il gruppo BN mostrava rispetto al gruppo di controllo una peggiore performance globale (maggior numero di prove somministrate, maggior numero di errori totali, minor numero di categorie completate), una maggiore perseverazione (numero più elevato di risposte perseverative, errori perseverativi ed errori non perseverativi), ed una minore abilità concettuale (maggior numero di prove per completare la prima categoria e minor numero di risposte di livello concettuale).

Studi inoltre che hanno utilizzato versioni modificate del WCST riportano ancora una volta risultati ambigui; da una parte gli studi che riportano una funzionale ed inalterata flessibilità cognitiva nella BN (Brand et al., 2007), dall'altra gli studi che sostengono un deficit cognitivo (Ferraro et al. 1997).

Anche i dati relativi al Trail Making- B usato come misura di set-shifting non sono univoci; alcuni autori riportano che le pazienti BN non impiegano più tempo né fanno più errori nell'esecuzione del test rispetto ai controlli (Murphy et al., 2002; Roberts et al., 2010; Tchanturia et al., 2004); altri studi invece riportano una peggiore esecuzione del test nel gruppo BN (Brand et al., 2007; Kim et al., 2010).

Studi che hanno indagato la flessibilità cognitiva nella BN con il Brixton Task non hanno evidenziato nessuna differenza tra i pazienti BN e i controlli sani (Tchanturia et al., 2004; Tchanturia et al., 2011; Roberts et al., 2010).

Uno studio condotto su adolescenti con spettro bulimico e adolescenti sane non ha trovato differenze significative sulle abilità di set-shifting, portando gli autori ad ipotizzare che l'inflessibilità cognitiva si possa sviluppare nel corso del tempo come conseguenza della bulimia nervosa e della comorbidità psichiatrica (Darcy et al., 2012).

E' stato infine ipotizzato che l'AN e la BN condividono un' equivalente alterazione della flessibilità cognitiva, ma attraverso due pattern cognitivi differenti (Tchanturia et

al., 2001; Tchanturia et al., 2004). Mediante l'uso di un'analisi fattoriale esplorativa il gruppo di ricerca della Tchanturia (2004) ha individuato quattro fattori: 1) *Alternanza semplice* (tempo totale e numero errori al TM-B e numero totale di errori al Brixton Task), 2) *Flessibilità mentale* (tempo al CatBat e FAS-Verbal Fluency Perseverations), 3) *Perseverazione* (errori al CatBat e errori al Picture Set Making, 4) *Spostamento percettivo* (numero di illusioni all'Haptic Task. Le pazienti con AN avevano dei punteggi deficitari nei Fattori 1 e 4, mentre le pazienti BN avevano delle significative difficoltà nei Fattori 2 e 4. Tali differenze secondo gli autori potrebbero essere in parte spiegate dai differenti correlati neurali che sottostanno la psicopatologia dei DCA. Nell'anoressia nervosa ad esempio ci sono delle evidenze relative a dei cambiamenti funzionali e strutturali a carico della corteccia prefrontale e della regione orbitofrontale, mentre nella BN tali cambiamenti potrebbero essere meno evidenti e implicare quindi un minor livello di deficit neuropsicologico (Tchanturia et al., 2004).

Anche un precedente studio dello stesso gruppo di ricerca (Tchanturia et al., 2001) aveva individuato due differenti stili cognitivi nei due gruppi in un esperimento di illusioni percettive in cui i soggetti dovevano riconoscere dal tocco (ma con occhi chiusi) se le due palline che tenevano in ciascuna mano fossero di uguale dimensione (in realtà erano due piccole di uguali dimensioni e un'altra più grande, ma di uguale peso). L'ipotesi iniziale dei ricercatori era che le modalità di risposta al test riflettesse le rispettive caratteristiche di personalità associate all'AN (rigidità) e della BN (impulsività). I risultati di fatto confermarono che entrambi i gruppi riportavano un maggior numero illusioni percettive rispetto ai controlli sani, ma se le pazienti AN avevano uno stile *rigido* (perseverazioni nelle stesse risposte), le pazienti BN mostravano uno stile, sempre perseverativo negli errori, ma *fluttuante*, in cui le illusioni persistevano ma le risposte venivano cambiate ad ogni presentazione.

Controllo delle risposte di inibizione

Come è noto le pazienti BN sono caratterizzate da un'elevata impulsività e da aspetti di disinibizione. Lo studio dell'impulsività e della mancanza del controllo inibitorio è stato

spesso indagato attraverso questionari self-report, mentre l'uso di misure comportamentali (ad es. prove con tempi di reazione) è più recente.

Differenti paradigmi sono stati impiegati per lo studio di tale funzione esecutiva, anche se i vari studi non hanno raggiunto un accordo unanime sulla presenza di una significativa compromissione del controllo delle risposte di inibizione nelle pazienti BN (Van der Eynde et al., 2011).

La maggior parte degli studi ha utilizzato il paradigma dello Stroop test, sia nella sua versione classica (Stroop, 1935), sia nelle versioni modificate con stimoli "emozionali" associati alla psicopatologia alimentare (es. "Body Stroop" e "Food Stroop") (Dobson & Dozois al., 2004). Il punteggio che deriva dallo Stroop test consiste nella *latenza* (solitamente espressa in ms) impiegata nel pronunciare ciascuno stimolo o nella misura di *interferenza*, ovvero la differenza dei tempi di reazione o degli errori commessi nella denominazione tra la prima serie di colori e la seconda.

Molti studi non hanno trovato un aumento dell'effetto di interferenza Stroop nei soggetti con BN rispetto ai controlli sani (Cooper & Fairburn, 1992; Black et al., 1997; Davidson & Wright, 2002; Brand et al., 2007; Alvarez-Moya et al., 2009; Van der Eynde et al., 2012;), anche se un'altra parte della letteratura ha invece trovato un maggiore effetto di interferenza soprattutto nelle versioni dello Stroop che utilizzano stimoli associati al cibo, al peso e al corpo (Ben-Tovim et al., 1989; Ben-Tovim et al., 1991; Fairburn et al., 1991; Jones-Chester et al., 1998; Lokken et al., 2006). La variabilità degli studi, sia nella metodologia sia nei risultati si evince anche dalla rassegna meta-analitica di Dobson et al., (2004), in cui viene riportata in modo esaustivo e dettagliato la letteratura sul paradigma dello Stroop test e similari nel campo dei DCA.

Un altro paradigma che consente di indagare anche la dimensione del controllo motorio delle risposte di inibizione è quello del test go/no-go, compito computerizzato ideato in differenti versioni, in cui ai partecipanti viene chiesto di cliccare una determinata lettera della tastiera a seconda dello stimolo "go" e di inibire invece la risposta quando compare lo stimolo "no-go". Vengono considerati i tempi di reazione e il tipo di errori: 1) di commissione (es. fallire nella risposta di inibizione) e 2) di omissione della

risposta. Gli unici studi che finora hanno utilizzato il test go/no-go nel campo dei DCA non hanno rilevato nei pazienti BN una significativa compromissione della risposta motoria di inibizione (Van der Eynde et al., 2012; Claes et al., 2006; Rosval et al., 2006). Anche se Rosval et al., (2006) ha osservato che i soggetti con condotte bulimico-purgative (BN e AN bulimico-purgativa) mostrano una media più elevata di errori di commissione rispetto ai controlli sani e ai pazienti con AN restrittiva, anche se la differenza raggiunge la significatività statistica nel solo gruppo con AN bulimico-purgativa.

Un altro interessante strumento di indagine dell'inibizione motoria è lo Stop Signal Task (Verbruggen & Logan, 2008).

L'unico studio che ha utilizzato lo SST nel campo dei disturbi alimentari (Galimberti et al., 2011) ha riportato che le pazienti BN compiono un maggior numero di errori direzionali rispetto ai controlli sani e ai sottotipi AN (restrittiva e bulimico-purgativa), pur avendo dei tempi di reazione simili ai controlli sani. Le pazienti AN invece, indipendentemente dal sottotipo diagnostico, riportano un maggiore SSRT indicativo di una difficoltà nel controllo inibitorio

Infine, altri studi che hanno utilizzato misure alternative di indagine dell'impulsività/disinibizione hanno trovato che le pazienti BN sono caratterizzate da uno scarso controllo inibitorio rispetto ai controlli sani, ma tale differenza non è sempre confermata (Southgate et al., 2008) e pertanto non è possibile sostenere una certa compromissione della capacità di inibizione delle risposte nella bulimia nervosa (Van der Eynde et al., 2011).

Abilità visuo-spaziali

Lo strumento più frequentemente usato per l'indagine delle abilità visuo-spaziali è il test della Figura Complessa di Rey-Osterrieth (vedi descrizione dettagliata nella sezione dei metodi della ricerca) il quale fornisce informazioni sull'abilità di attenzione e di concentrazione, sulla coordinazione motoria fine, sulla percezione visuo-spaziale, sulla pianificazione, e sulla memoria non verbale (Shin et al., 2006).

Studi condotti con pazienti BN (Lopez et al., 2008c) hanno riportato una performance in questo test più scadente rispetto ai controlli sani, risultato confermato anche in un altro studio (Brand et al., 2007). Murphy et al., (2002) d'altra parte non hanno trovato invece nessuna differenza rispetto ai controlli.

Pendleton Jones et al., (1991), avevano valutato le abilità visuo-spaziali con il test della Figura Complessa di Rey, con il test delle Figure Aggrovigliate e con il Disegno con i cubi, ma anche in questo caso i pazienti BN non si sono differenziati in modo significativo dai controlli.

Coerenza centrale debole

Il concetto di coerenza centrale debole si riferisce ad uno stile cognitivo caratterizzato da un'elaborazione delle informazioni focalizzata sui dettagli e da una ridotta capacità di integrazione globale delle informazioni.

L'interesse di tale costrutto cognitivo nel campo dei disturbi alimentari è recente, e diversi studi hanno suggerito che le persone affette da DCA possano avere uno stile cognitivo indicativo di debole coerenza. I pochi studi pubblicati finora ancora una volta si sono concentrati sull'AN, anche se dati interessanti sono stati raccolti nell'ambito della BN. In particolare, uno studio di Lopez e colleghi (2008c) ha indagato la coerenza centrale in un campione di 42 pazienti con BN rispetto ad altrettante donne sane. In questo studio sono stati utilizzati il test della Figura complessa di Rey-Osterrieth (ROFT), il Disegno con i cubi – subtest della WAIS, il test delle figure Aggrovigliate, l'Homograph Reading Task (HRT) e il Sentence Completion Task (SCT).

I risultati hanno evidenziato una maggiore capacità delle pazienti BN rispetto ai controlli nella elaborazione locale ed una significativa difficoltà nella processazione globale, supportando quindi l'ipotesi di una debole coerenza centrale. Nel gruppo delle pazienti BN il livello di ansia correlava negativamente con tutte le misure della Figura Complessa di Rey, per cui ad un maggior livello di ansia era associato un più basso indice di coerenza centrale, mentre nessuna correlazione era emersa con la depressione o con i sintomi ossessivo compulsivi (Lopez et al., 2008c).

Alcuni studi sembrerebbero suggerire che le pazienti BN abbiano una minore difficoltà nell'elaborazione globale rispetto alle pazienti AN, ma comunque abbiano una performance peggiore rispetto ai controlli sani (Lopez et al., 2008c). Meno chiari invece sono i risultati sull'elaborazione locale o dei dettagli.

Sempre Lopez e colleghi (2009) hanno suggerito che la coerenza centrale debole possa essere una caratteristica cognitiva stabile e non legata allo stato di malattia e pertanto possa essere considerata un endofenotipo per i DCA. Nel loro studio infatti è emerso che la coerenza centrale debole permane in donne con una storia di DCA anche dopo la guarigione. Esistono comunque delle differenze, se pur minime, tra la performance delle pazienti guarite e quelle in fase acuta di malattia descritte in precedenti studi degli stessi autori (Lopez et al., 2008a; Lopez et al., 2008c). Le pazienti guarite e quelle con BN (quindi normopeso) hanno un profilo cognitivo intermedio tra i soggetti di controllo sani e quelli in fase acuta di AN, pertanto la perdita di peso potrebbe accentuare la tendenza a focalizzarsi sui dettagli e la difficoltà nell'integrazione globale (Lopez et al., 2009).

Un recente studio (Harrison et al., 2011) ha indagato la coerenza centrale in un gruppo di pazienti con DCA (50 AN e 48 BN) confrontate con un gruppo di pazienti guarite e con un gruppo di controllo sano. I risultati hanno indicato una compromissione della processazione globale solo nelle pazienti con AN acuta, mentre le pazienti con BN e le pazienti guarite hanno una performance simile a quella del gruppo di controllo.

Il gruppo DCA inoltre ha riportato un più basso indice di coerenza centrale (ICC) rispetto al gruppo di controllo, mentre nessuna differenza significativa è emersa tra le pazienti AN e le pazienti guarite. Mentre l'ICC delle pazienti guarite era significativamente più basso rispetto al gruppo di controllo.

Infine, nel compito di processazione del dettaglio le pazienti guarite hanno riportato uno stile di processazione delle informazioni dettagliate simile a quello delle pazienti in fase acuta e significativamente più compromesso rispetto al gruppo di controllo (Harrison et al. 2011).

Abilità decisionale (decision making)

Lo studio del decision making (ovvero la capacità di prendere una decisione) nell'ambito della BN trova il suo razionale nelle seguenti considerazioni (Guillaume et al., 2010): 1) da un punto di vista clinico il comportamento alimentare dei pazienti con BN è caratterizzato da un'immediata gratificazione (tentativo di riduzione della tensione e dell'ansia attraverso le crisi bulimiche, condotte purgative, dieta o iperattività), senza però considerare le conseguenze negative di tali condotte nel lungo termine; 2) da un punto di vista neuroanatomico, le aree principali coinvolte nel decision making sono implicate anche nei disturbi del comportamento alimentare (Kaye et al., 2009); 3) il sistema serotonergico probabilmente coinvolto nei DCA sembra modulare anche il decision making (Kaye et al., 2009; Rogers et al., 2003).

Inoltre, sempre da un punto di vista clinico, i pazienti con BN mostrano elevati livelli di impulsività, scarsa capacità di auto-controllo e hanno un'aumentata sensibilità alla ricompensa (Van der Eynde et al., 2011).

Nonostante tali premesse, lo studio della capacità decisionale nella BN è ad oggi solo all'inizio. Pochissimi studi, infatti, sono stati pubblicati sull'argomento e i risultati spesso contraddittori non permettono di definire con certezza la presenza di un'alterazione di tale abilità cognitiva nella BN.

Fatta eccezione per due studi (Brand et al., 2007; Van der Eynde et al., 2012), tutti gli studi pubblicati finora hanno impiegato l'Iowa Gambling Task (IGT).

Alcuni studi (Boeka et al., 2006; Brand et al., 2007) riportano una performance all'IGT o al Game Dice Task, significativamente inferiore nei soggetti con BN rispetto ai controlli sani, confermando quindi la presenza di una compromissione della capacità decisionale nella BN. Altri studi, inoltre, hanno mostrato che la performance cognitiva all'IGT dei pazienti BN è paragonabile a quella delle pazienti con anoressia nervosa (Liao et al., 2009; Brogan et al., 2010). Lo studio di Liao e colleghi (2009) è stato l'unico ad indagare anche l'"ipotesi del marcatore somatico" (Damasio, 1994) nella BN ma, i risultati ottenuti non supportano tale ipotesi, in quanto nonostante i pazienti BN abbiano una scarsa performance all'IGT, essi non mostrano un decremento nella risposta di conduttanza cutanea (SCR). La riduzione della SCR era invece presente nelle

pazienti con AN, anche se gli autori hanno ipotizzato che tale risultato potesse essere stato-dipendente, ovvero associato ad una più bassa temperatura nelle pazienti AN con conseguente minore conduttività cutanea.

Altri studi invece (Bosanac et al., 2007; Guillaume et al., 2010; Van der Eynde et al., 2012) non hanno riportato alcuna compromissione del decision making nella BN, mostrando una performance simile a quella dei gruppi di controllo. D'altra parte lo studio di Bosanac e colleghi (2007) non ha riportato i punteggi ottenuti dai campioni esaminati, pertanto tale limite metodologico non permette di dare una corretta interpretazione dei risultati.

Nello studio di Guillaume e colleghi (2010) sono stati esclusi dall'indagine, soggetti con depressione e con terapia farmacologica in atto, ipotizzando gli autori un effetto di questi fattori nella performance cognitiva.

Tabella 4. Studi sul funzionamento esecutivo nella BN.

	Soggetti	Età	BMI	Test neurocognitivi	Risultati
<i>Alvarez-Moya et al., (2009)</i>	BN= 15 GC= 15	BN= 33.6 ± 8.8 GC= 35.5 ± 13.8	BN= 26.3 ± 6.0 GC= non riportato	Wisconsin Card Sorting Test (% errori non-perseverativi) Stroop Color and Word Test	BN ≠ HC NS
<i>Ben-Tovim et al., (1989)</i>	BN= 19 GC= 38 AN= 17	BN= 26.9 ± 10.0 GC= 22.8 ± 4.5 AN= 25.2 ± 10.9	BN= 22.6 ± 4.7 GC= 21.3 ± 2.5 AN= 16.7 ± 2.6	Stroop Task	BN ≠ HC
<i>Ben-Tovim et al., (1991)</i>	BN= 27 GC alto DT*= 29 GC basso DT*= 37 AN= 22 *desiderio magrezza	BN= 26.8 ± 9.1 GC alto DT= 13.6 ± 1.1 GC basso DT= 14.0 ± 1.3 AN= 24.4 ± 10.1	BN= 23.3 ± 4.6 GC alto DT= 21.8 ± 5.7 GC basso DT= 19.7 ± 3.5 AN= 16.6 ± 2.5	Stroop Task	BN, AN ≠ HC
<i>Black et al., (1997)</i>	BN= 16 GC= 13	BN= 23.8 GC= 21.9 (SD non riportate)	BN= 23.0 GC= 21.2 SD non riportate	Stroop Test	NS
<i>Boeka et al., (2006)</i>	BN= 20 GC= 20	BN= 19.1 ± 1.2 GC= 18.9 ± 1.7	BN= 18.3 ± 3.0 GC= 17.2 ± 2.5	Iowa Gambling Task	BN ≠ HC
<i>Bostnac et al., (2007)</i>	BN= 13 AN (BMI ≤17.5)= 16 AN (BMI >18)= 12 GC= 16	BN= 28.3 ± 9.1 AN-UW= 28.9 ± 9.6 AN-WR= 28.9 ± 7.7 GC= 23.8 ± 6.1	BN= 23.5 ± 5.5 AN-UW= 15.2 ± 1.4 AN-WR= 20.5 ± 2.1 GC= 22.3 ± 2.8	Iowa Gambling Task	NS
<i>Brand et al., (2007)</i>	BN= 14 GC= 14	BN= 21.9 ± 3.3 GC= 21.6 ± 2.9	BN= 21.6 ± 3.8 GC= 21.3 ± 2.3	Game of Dice Task Trail Making Test Figura Complessa di Rey (delayed recall) Nelson's modified Card Sorting Test; Tower of Hanoi; Digit span; Stroop Colour Word Interference Test	BN ≠ HC TMT-B: BN ≠ HC BN ≠ HC NS
<i>Brogm et al., (2010)</i>	BN= 17 GC= 20 AN= 22	BN= 29.9 ± 6.4 GC= 27.8 ± 6.9 AN= 29.1 ± 7.4	BN= 31.9 ± 9.4 GC= 21.6 ± 1.4 AN= 16.0 ± 2.0	Iowa Gambling Task	BN, AN, Obesi ≠ HC

	Obesi= 18	Obesi= 52.1 ± 11.6	Obesi= 36.2 ± 5.0		
<i>Claes et al., (2006)</i>	BN= 22 GC= 83 ANR= 20 ANBP= 14	BN= 22.7 ± 5.8 GC= 20.1 ± 3.1 ANR= 23.0 ± 6.6 ANBP= 21.7 ± 6.8	BN= NR GC= NR ANR= NR ANBP= NR	Stop-go-task	NS
<i>Cooper et al., (1992)</i>	BN= 36 GC= 18	BN= 24.3 ± 6.2 GC= 22.1 ± 3.5	BN= 21.8 ± 2.2 GC= 20.9 ± 1.5	Stroop colour naming task	NS
<i>Darcy et al., (2012)</i>	BN= 23 BN Nas= 31 GC= 22	BN= 16.3 ± 1.2 BN Nas= 15.4 ± 1.8 GC= 15.4 ± 1.9	BN= 109.1 ± 18.22* BN Nas= 108.3 ± 16.01* GC= 105.7 ± 12.8* *median body weight	Wisconsin Card Sorting Test Brixton Spatial Anticipation Task Trail Making Test Color Word Interference Task Verbal Fluency (switching) Stroop colour naming task	NS NS NS NS NS NS
<i>Davidson et al., (2002)</i>	BN= 17 GC= 18	BN= 25.5 ± 6.4 GC= 24.9 ± 6.1	BN= 21.2 ± 3.2 GC= 21.1 ± 2.0	Stroop colour naming task	NS
<i>Fairburn et al., (1991)</i>	BN= 24 GC-F= 50 GC-M= 24	BN= 21.3 ± 3.8 GC-F= 20.0 ± 1.1 GC-M= 23.4 ± 3.6	BN= 22.6 ± 3.1 GC-F= 20.9 ± 1.6 GC-M= 22.6 ± 2.2	Stroop Colour naming task	BN ≠ HC
<i>Ferraro et al., (1997)</i>	BN= 23 GC= 28	BN= range 18-41 GC= range 18-41	BN= non riportato GC= non riportato	Wisconsin Card Sorting Test Free Recall	BN ≠ HC BN ≠ HC
<i>Galderisi et al., (2011)</i>	BN= 83 GC= 77	BN= 24.0 ± 4.3 GC= 23.8 ± 3.4	BN= 21.5 ± 3.7 GC= 21.5 ± 2.6	Symbol-Digit Modalities Test Wisconsin Card Sorting Test SOPT-W (perseverazioni) SOPT-D (pianificazione)	BN ≠ HC NS NS NS
<i>Galimberti et al., (2012)</i>	BN= 16 GC= 40 ANR= 24 ANBP= 12	BN= 25.3 ± 5.8 GC= 25.9 ± 8.4 ANR= 26.7 ± 9.6 ANBP= 27.1 ± 8.9	BN= 20.4 ± 3.6 GC= 19.2 ± 1.6 ANR= 14.3 ± 1.2 ANRBP= 15.0 ± 1.6	Stop Signal Task -SSRT -direction errors "go" trials -mean correct RT on "go" trials Intra/Extra Dimensional Shift Task	AN ≠ BN, HC BN ≠ HC NS NS

<i>Guillaume et al., (2010)</i>	BN= 38 AN= 49 GC= 83	BN= 23 [18-36] AN= 23.3 [18-46] GC= 28 [19-60]	BN= 21.3 [17-33] AN= 15.4 [12-17] GC= 20.2 [18-24]	Iowa Gambling Task	NS
<i>Harrison et al., (2011)</i>	ED (48 BN + 50 AN) ANrec= 35 GC= 89	ED= 27.1 ± 9 ANrec= 29.0 ± 10.6 GC= 28.5 ± 9.9	BN= 20.9 ± 2.4 AN= 15.4 ± 1.8 ANrec= 21.2 ± 1.8 GC= 21.6 ± 1.9	Fragmented Picture Task Figura Complessa di Rey ICC Group Embedded Figures Test	AN ≠ BN, HC BN, AN, ANrec ≠ HC ED ≠ HC
<i>Jones-Chesters et al., (1998)</i>	BN= 16 GC= 16	BN= 25.3 ± 7.7 GC= 26.6 ± 7.5	BN= 23.8 ± 3.0 GC= 22.1 ± 2.8	Stroop Task	BN ≠ HC
<i>Kemps et al., (2010)</i>	BN= 13 GC= 13	BN= 22.2 ± 3.9 GC= 20.8 ± 3.4	BN= 23.6 ± 2.6 GC= 22.4 ± 3.4	Stroop Task Matching Familiar Figures Test Excluded letter fluency Haylings sentence completion test	BN ≠ HC BN ≠ HC BN ≠ HC BN ≠ HC
<i>Kim et al., (2010)</i>	BN= 28 GC= 34 AN= 40	BN= 23.0 ± 3.2 GC= 22.6 ± 3.6 AN= 22.7 ± 7.2	BN= 20.7 ± 2.6 GC= 21.5 ± 1.7 AN= 16.7 ± 2.6	TMT-A TMT-B Finger Tapping Test (controllo motorio)	AN, BN ≠ HC BN ≠ HC BN, AN ≠ HC
<i>Liao et al., (2009)</i>	BN= 26 GC= 51 AN= 29	BN= 27.8 ± 6.1 GC= 29.4 ± 9.6 AN= 28.5 ± 9.2	BN= 25.3 ± 4.7 GC= 23.1 ± 3.9 AN= 15.5 ± 1.3	Iowa Gambling Task	BN ≠ HC AN ≠ HC
<i>Lohken et al., (2006)</i>	BN= 30 GC= 30	BN= 19.1 ± 1.4 HC= 19.4 ± 1.0	BN= 22.1 ± 4.2 GC= 22.2 ± 2.5	Modified Emotional Stroop color Naming task	BN ≠ HC
<i>Lopez et al., (2008)</i>	BN= 42 GC= 42	BN= 27.0 ± 7.2 GC= 26.3 ± 6.4	BN= 21.7 ± 2.4 GC= 21.9 ± 2.7	Figura Complessa di Rey Disegno cubi segm/unsegm Sentence Completion Task Embedded Figure Test Homograph Reading Test	BN ≠ HC NS BN ≠ HC BN > HC BN ≠ HC

<i>McKay et al., (1986)</i>	BN= 30 GC= 30	BN= 20.2 ± 5.0 GC= 21.5 ± 7.7	BN= non riportato GC= non riportato	Luria-Nebraska Neuropsychological Battery: - scale Motor - scale Memory - scale Tactile - scale Visual - scale Arithmetic	BN ≠ HC NS NS NS NS
<i>Mobbs et al., (2008)</i>	BN= 18 GC= 18	BN= 25.1 ± 3.9 GC= 24.3 ± 3.4	BN= 20.4 ± 2.6 GC= 21.0 ± 1.6	Modified affective shifting task -response time -discrimination -decision bias	NS BN ≠ HC BN ≠ HC
<i>Murphy et al., (2002)</i>	BN= 16 GC= 16 AN= 16	BN= 22.0 ± 4.5 GC= 25.3 ± 2.6 AN= 22.3 ± 4.4	BN= 20.1 ± 2.3 GC= 22.0 ± 2.6 AN= 14.8 ± 1.2	Figura Complessa di Rey Trail Making Test Symbol-Digits Modalities Test Conditional-Associative Learning Paradigm	BN > AN NS NS AN ≠ BN, HC
<i>Pendleton Jones et al., (1991)</i>	BN= 38 GC= 39 AN= 30 ANrec= 20	BN= 24.1 ± 4.0 GC= 24.9 ± 4.4 AN= 24.4 ± 5.3 ANrec= 26.0 ± 6.2	BN= 94.0 ± 7.3 GC= 98.2 ± 7.5 AN= 59.4 ± 6.6 ANrec= 87.8 ± 11.2 % Ideal Body Weight	Battery: -Visuospatial (Block Design- WAIS; Embedded Figures, Figura Complessa di Rey) -Focusing/execution (TM-A e B, Digit Symbol WAIS, Talland Letter	AN ≠ HC BN, AN ≠ HC
<i>Roberts et al., (2010)</i>	BN= 30 GC= 88 ANR= 35 ANBP= 33 ANrec= 30	BN= 26.4 ± 6.8 GC= 28.4 ± 8.5 ANR= 23.7 ± 6.4 ANBP= 25.6 ± 7.6 ANrec= 32.1 ± 11.6	BN= 21.7 ± 2.9 GC= 22.1 ± 1.8 ANR= 17.9 ± 2.18 ANBP= 17.8 ± 3.0 ANrec= 20.7 ± 1.8	Wisconsin Card Sorting Test Trail Making Test Brixton Task Haptic Illusion	BN, AN ≠ HC NS ANBP ≠ HC BN ≠ HC
<i>Rozval et al., (2006)</i>	BN= 79 GC= 59 ANR= 18 ANBP= 17	BN= 25.0 ± 6.4 GC= 24.3 ± 6.2 ANR= 24.6 ± 10.2 ANBP= 25.6 ± 7.7	BN= 21.3 ± 1.9 GC= 21.9 ± 2.2 ANR= 17.1 ± 1.5 ANBP= 16.7 ± 1.7	Go/No-Go Task -errori di commissione -errori di omissione	BN, ANBP ≠ HC, ANR NS
<i>Tchamurta et al., (2001)</i>	BN= 15 GC= 28	BN= 25.1 ± 7.1 GC= 28.2 ± 5.6	BN= 20.0 ± 2.3 GC= 22.3 ± 2.1	Perceptual set task: - perceptual illusions	BN, AN ≠ HC

	AN= 15	AN= 28.1 ± 7.3	AN= 14.1 ± 2.2	- fluctuations	
<i>Tchannuria et al., (2004)</i>	BN= 19 GC= 35 AN= 34	BN= 26.5 ± 5.7 GC= 24.8 ± 4.7 AN= 26.7 ± 7.9	BN= 21.8 ± 2.1 GC= 21.8 ± 2.7 AN= 13.7 ± 1.4	Trail Making Task (computer version) Brixton Test Haptic Illusion Test Cat Bat Task	AN ≠ BN, HC AN ≠ BN, HC BN, AN ≠ HC BN ≠ HC, AN
<i>Tchannuria et al., (2012)</i>	BN= 82 GC= 199 AN= 171 ANrec= 90	BN= 27.3 ± 8.3 GC= 27.7 ± 8.8 AN= 25.4 ± 8.2 ANrec= 30.7 ± 11.1	BN= 21.3 ± 2.4 GC= 21.9 ± 1.9 AN= 15.2 ± 1.9 ANrec= 20.5 ± 1.6	Wisconsin Card Sorting Test	BN, AN ≠ HC
<i>Tchannuria et al., (2011)</i>	BN= 69 GC= 216 AN= 215 ANrec= 72 EDNOS= 29	BN= 27.7 ± 7.8 GC= 27.0 ± 7.9 AN= 26.9 ± 8.2 ANrec= 30.2 ± 10.1 EDNOS= 26.5 ± 7.1	BN= 21.0 ± 2.1 GC= 21.9 ± 1.8 AN= 15.0 ± 1.7 ANrec= 20.5 ± 1.6 EDNOS= 17.5 ± 1.5	Brixton Spatial Anticipation Test	AN, EDNOS ≠ HC, BN, ANrec
<i>Van der Eynde et al., (2012)</i>	BN= 40 BNnas= 30 GC= 65	BN= 28.3 ± 8.1 BNnas= 27.5 ± 6.0 GC= 24.0 ± 2.6	BN= 25.2 ± 7.2 BNnas= 23.8 ± 6.4 GC= 22.2 ± 3.3	Game of Dice Task Go/No-Go Task Stroop test	NS NS NS

3.4. Funzioni esecutive nell'anoressia nervosa

Molti studi hanno riportato dei significativi deficit associati al funzionamento esecutivo nell'AN (Cooper & Fairburn, 1992; Szmukler et al., 1992; Green et al., 1996; Tchanturia et al., 2004; Fassino et al., 2002), anche se non c'è un accordo unanime e altri studi non hanno trovato delle alterazioni rilevanti (Touyz et al., 1986; Palazidou et al., 1990; Bradley et al., 1997; Mathias & Kent, 1998).

Una serie di studi ha evidenziato la scarsa abilità di set shifting delle pazienti con AN sia nel dominio percettivo che nel dominio cognitivo (Tchanturia et al., 2001; Tchanturia et al., 2002; Tchanturia et al., 2004; Holliday et al., 2005; Tchanturia et al., 2012).

Una rassegna sistematica sull'abilità di set shifting nei DCA misurata da una varietà di test neuropsicologici (Roberts et al., 2007) ha confermato la presenza di tale deficit nell'AN. Anche Fassino et al., (2002) ha riportato dei deficit nell'abilità di astrazione e di flessibilità nelle pazienti con AN restrittiva e ha suggerito una correlazione tra il disturbo dell'immagine corporea e le abilità di astrazione.

Le alterazioni cognitive inoltre sono state osservate anche in pazienti AN guarite (Green et al., 1996; Tchanturia et al., 2002; Tenconi et al., 2010) e nelle sorelle non affette di pazienti AN (Holliday et al., 2005; Tenconi et al., 2010; Rozenstein et al., 2011) suggerendo, com'è stato precedentemente riportato, che l'inflessibilità cognitiva possa essere un potenziale endofenotipo per gli studi genetici dell'AN. Inoltre, la mancanza di flessibilità nell'AN non sembra essere del tutto spiegata dalla gravità della malattia, valutata in termini di indice di massa corporeo o di durata di malattia (Tenconi et al., 2011; Tchanturia et al., 2011). Anche se uno studio di Roberts et al. (2010) riporta che la scarsa set shifting è associata con una più lunga durata di malattia e con una maggiore gravità dei rituali legati al cibo, ma non con l'indice di massa corporeo.

Difficoltà nella memoria di lavoro sono state riportate da Kemps et al., (2006).

Kingston et al., (1996) hanno riportato dei deficit nell'attenzione, nelle abilità visuo-spaziali e mnestiche; solo l'attenzione migliorerebbe con l'aumento ponderale, mentre gli altri due deficit tendono a persistere anche dopo il miglioramento.

Diversi studi (Lopez et al., 2008d; Tenconi et al., 2010; Harrison et al., 2011) hanno trovato una coerenza centrale debole, anche se i risultati su una maggiore abilità nella processazione locale sembrano essere meno chiari.

Una scarsa inibizione motoria misurata con il paradigma dello Stop Signal è stata osservata nell'AN (Galimberti et al., 2012), mentre altri studi che hanno impiegato il test go/no-go non hanno riportato alcuna difficoltà rispetto ai controlli sani (Claes et al., 2006), anche se è stato osservato che il sottotipo AN con comportamenti bulimico-purgativi insieme alla BN commettevano un maggior numero di errori (Rosval et al., 2006).

Uno studio (Oberndorfer et al., 2010) ha evidenziato una minore attivazione della corteccia prefrontale mediale (MPFC) nelle pazienti AN in remissione durante l'esecuzione delle prove più difficili dello stop signal (quando il segnale di stop compare più tardi dallo stimolo primario), suggerendo una modulazione domanda-specifica del circuito di controllo inibitorio di queste pazienti.

Le pazienti AN mostrano una scarsa abilità nei processi decisionali (Tchanturia et al., 2007; Brogan et al., 2010) nella fase acuta di malattia e tale deficit non sembra essere correlato né con l'età, né con l'indice di massa corporeo (Cavedini et al., 2004). Uno studio successivo (Cavedini et al., 2006) ha mostrato che la performance dell'IGT era predittiva dell'esito di trattamento. Secondo Tchanturia et al., (2007) le pazienti guarite dall'AN avrebbero una capacità decisionale paragonabile a quella dei controlli sani.

Uno studio di Guillaume et al., (2010) non ha invece osservato nessuna differenza nella prestazione dell'IGT tra pazienti AN, BN (pazienti eutimici e senza terapia farmacologica ed) e controlli sani.

3.5. Funzioni esecutive nel binge eating disorder

Pochissimi studi hanno indagato le funzioni esecutive nel binge eating disorder (BED), disturbo caratterizzato dalla presenza di crisi bulimiche almeno due giorni alla settimana senza comportamenti di compensazione finalizzati al controllo del peso.

Studi condotti con lo Stroop test per indagare il controllo inibitorio non hanno trovato nessun aumento dell'effetto di interferenza nei pazienti BED rispetto ai controlli sani (Duchesne et al., 2010). A nostra conoscenza non sono noti studi che abbiano utilizzato il paradigma del go/no-go o dello stop signal con pazienti BED.

Studi che hanno indagato la flessibilità cognitiva con il WCST non hanno mostrato risultati significativi (Duchesne et al., 2010).

Studi condotti con il Trail Making test per la valutazione dell'attenzione, dello spostamento di attenzione e di velocità motoria, hanno mostrato risultati contrastanti; in uno studio i pazienti BED impiegavano più tempo nell'esecuzione della parte B del test (Svaldi et al., 2010), mentre un altro studio non ha confermato questo dato (Duchesne et al., 2010).

Non sono noti studi che abbiano indagato le abilità visuo-spaziali e di pianificazione o il deficit di coerenza centrale.

Per quanto riguarda l'abilità decisionale, i pochi studi pubblicati (Svaldi et al., 2010) hanno riportato una significativa compromissione rispetto ai controlli sani, ma non rispetto ai soggetti con obesità (Davies et al., 2010; Danner et al., 2012).

CAPITOLO 4

LA RICERCA

4.1. Scopi

Gli scopi del presente studio sono:

- Indagare le principali funzioni esecutive in un campione di pazienti con BN rispetto ad un gruppo di pazienti con AN e ad un gruppo di controlli sani (GC);
- Indagare la relazione tra le variabili neuropsicologiche e le variabili cliniche;
- Esplorare le differenze tra la diagnosi attuale e la diagnosi lifetime in relazione al funzionamento cognitivo.

4.2. Materiali e Metodi

Campione

Il campione dello studio è costituito da 62 pazienti con diagnosi di BN o BN non altrimenti specificata (NAS; in cui manca un criterio diagnostico per una diagnosi piena) in fase acuta, 143 pazienti con diagnosi di AN (o AN-NAS) in fase acuta, 50 pazienti AN guarite (recupero del peso e presenza del ciclo mestruale) e 204 controlli sani.

Le pazienti, reclutate sono afferite in modo continuativo al Centro Regionale per i Disturbi del Comportamento Alimentare dell’Azienda Ospedaliera di Padova da luglio 2005 a novembre 2012.

In Tabella 5 sono riassunte le caratteristiche socio-demografiche di tutti i partecipanti dello studio.

Tabella 4 Caratteristiche socio-demografiche del campione

	BN (n=62) <i>Media ± DS</i>	AN (n=143) <i>Media ± DS</i>	AN remissione (n=50) <i>Media ± DS</i>	GC (n=204) <i>Media ± DS</i>
Età	24.9 ±5.7	23.7 ±7.2	27.5± 5.3	25.9±5.2
IMC	21.8±4.6	16.6 ± 1.8	20.7 ± 2.1	21.7 ±3.2
Scolarità	13.8± 2.5	13.3 ±2.9	15.4 ± 2.3	15.7±2.7
Età di esordio	16.8±3.1	18.3±5.1	17.7±2.9	-
Durata malattia (mesi)	43.7±51.5	32.2±45.9	22.9±25.1	-

I criteri di inclusione dello studio sono i seguenti: diagnosi di BN e di AN secondo i criteri del DSM-IV (APA, 1994); età superiore ai 14 anni; consenso informato per l’uso dei dati firmato dalle pazienti o dai genitori nel caso di pazienti di età inferiore ai 18 anni.

I criteri di esclusione sono: presenza di malattie neurologiche o sistemiche indipendenti dal disturbo del comportamento alimentare, lesioni cerebrali traumatiche, la presenza di una comorbilità in Asse I (fatta eccezione dei disturbi ansiosi e depressivi), abuso di alcool o di sostanze psicotrope; uso di farmaci psicoattivi ad eccezione degli antidepressivi (SSRI).

Il gruppo dei controlli sani è costituito da donne senza diagnosi lifetime di un disturbo del comportamento alimentare reclutati dalla popolazione generale.

I criteri di esclusione per il gruppo di controllo sono i seguenti: indice di massa corporea (IMC) inferiore a 18; presenza di un familiare di primo grado con diagnosi lifetime di disturbo alimentare; lesioni cerebrali traumatiche, presenza di patologie psichiatriche, neurologiche o sistemiche; abuso di alcool o di sostanze psicotrope e l'uso di farmaci psicoattivi.

Tutti i soggetti che hanno partecipato allo studio sono stati informati dell'uso anonimo dei dati e a tutti è stato richiesto il consenso informato scritto.

Valutazione clinica

A tutti i partecipanti (pazienti BN, pazienti AN e gruppo di controllo) sono stati somministrati:

- l'*Intervista Clinica Strutturata per il DSM-IV* (SCID; First et al., 1995) nella sua sezione per i disturbi del comportamento alimentare;
- il *Questionario per i Disturbi dell'Alimentazione* (QDA; Santonastaso, 1995), strumento self report per la raccolta delle informazioni cliniche e sociodemografiche, quali storia del peso, storia medica e clinica, esperienze traumatiche, familiarità psichiatrica e relazioni personali e familiari;
- l'*Eating Disorder Inventory* (EDI; Garner et al., 1983) per la valutazione della psicopatologia alimentare attraverso le seguenti sottoscale: desiderio di magrezza, consapevolezza enterocettiva, bulimia, insoddisfazione corporea, paure maturative, perfezionismo e sfiducia interpersonale;
- l'*Hopkins Symptoms Checklist* (SCL-90; Derogatis et al., 1974) per la valutazione della sintomatologia psichiatrica generale. Indaga le seguenti dimensioni: somatizzazione (SOM), ossessività-compulsività (OC), sensibilità interpersonale (IS), depressione (DEP), ansia (ANX), collera-ostilità (HOS), fobie (PHOB).

- il *Tridimensional Personality Questionnaire* (TPQ; Cloninger, 1987) per l'indagine degli aspetti del temperamento quali: la ricerca di novità, l'evitamento del danno, la dipendenza dalle gratificazioni e la persistenza;
- lo *State Trait Anxiety Inventory* (STAI; Spielberger et al., 1970) per la valutazione dell'ansia di "stato" (stato emotivo relativo al momento contingente) e di "tratto" (caratteristica più stabile di personalità dell'individuo).

Valutazione cognitiva

A tutti i partecipanti dello studio è stata somministrata la seguente batteria di test neuropsicologici per la valutazione delle principali funzioni esecutive:

Wisconsin Card Sorting Test

Test che indaga l'abilità di astrazione e la flessibilità cognitiva (WCST; Bergh, 1948). L'esecuzione del WCST presuppone il coinvolgimento di molteplici operazioni cognitive tra cui l'astrazione, l'attenzione e la concentrazione, l'abilità di problem solving, la capacità di modificare le strategie in base alle richieste della situazione e la memoria di lavoro (Laiacina et al., 2000).

Al soggetto vengono presentati 4 cartoncini con disegnate delle figure diverse per uno o più caratteristiche di colore, forma o numero (vedi figura 2). Il soggetto ha a disposizione 128 cartoncini con figure analoghe a tre dei modelli per qualcuno dei caratteri. Il soggetto deve mettere ogni cartoncino sotto il modello con cui ritiene condivida qualche caratteristica; dopo ogni scelta l'esaminatore informa il partecipante se l'assegnazione è stata "giusta" oppure "sbagliata". Inizialmente vengono dichiarate corrette le assegnazioni effettuate secondo il criterio del colore e, dopo 10 risposte corrette consecutive, per forma ed infine per numero (nel corso della prova il soggetto non viene avvertito del cambiamento del criterio). Il test termina quando vengono completate le sei categorie (colore, forma, numero, colore, forma, numero) o fino all'esaurimento dei 128 cartoncini. Il partecipante deve scoprire il criterio di

classificazione corretta, attraverso le risposte “giusto” o “sbagliato” dell’esaminatore e comprendere quindi che il criterio cambia dopo una serie di risposte corrette.

Nel presente studio sono stati considerati i seguenti indici: numero di categorie completate, numero di risposte e di errori perseverativi, numero di errori non perseverativi. Inoltre, è stato utilizzato come misura di efficienza globale, il cosiddetto “global score” (Global score = [no. delle prove – (no. delle categorie completate x 10)]; Laiacona et al., 2000).

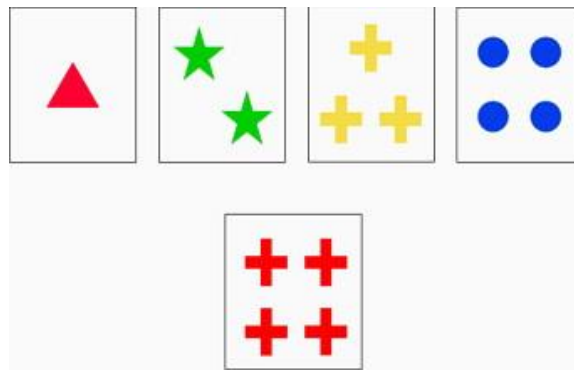


Figura 2. Wisconsin Card Sorting Test

Iowa Gambling Task (IGT)

Test che indaga la capacità decisionale (“decision making”) in una condizione simile alla vita quotidiana in una situazione di ambiguità, include esplicitamente delle ricompense e delle punizioni, vi sono dei vantaggi ma anche dei rischi (Bechara et al., 1994). Nella versione computerizzata, utilizzata anche nel presente studio, al soggetto vengono presentati sul monitor 4 mazzi di carte (vedi figura 3 e 4). L’obiettivo della prova è quello di massimizzare il profitto partendo da un capitale di 2000 dollari. Il partecipante è libero di cambiare la scelta del mazzo in qualsiasi momento e quante volte vuole, e non può sapere quanto dura il compito o quante carte deve selezionare. Le carte selezionate dal soggetto possono portare ad un guadagno o ad una perdita, in base alla tabella delle vincite e delle perdite sconosciuta al partecipante. Dei quattro mazzi,

due sono “cattivi” o svantaggiosi (A e B) in quanto portano elevate vincite immediate, ma anche elevate perdite, portando ad una perdita nel lungo termine; gli altri due mazzi invece sono “buoni” o vantaggiosi (C e D) in quanto portano vincite più contenute nell’immediato, determinando un guadagno netto maggiore nel lungo termine.

Nella valutazione della performance all’IGT viene considerato il numero di carte totali selezionate dai mazzi vantaggiosi (C e D) e da quelli svantaggiosi (A e B) ed il punteggio netto (net-score; CD-AB). E’ stato inoltre considerato l’indice di apprendimento (Iowa Learning) calcolato come la differenza tra il totale della performance nelle ultime 40 selezioni e il totale della performance nelle prime 40 selezioni



Figura 3. IGT: versione computerizzata

	"Bad" decks		"Good" decks	
	A	B	C	D
Gain per card	\$100	\$100	\$50	\$50
Loss per 10 cards	\$1250	\$1250	\$250	\$250
Net per 10 cards	-\$250	-\$250	+\$250	+\$250

Figura 4. IGT: schema delle vincite e delle perdite

La performance all’IGT del campione sarà analizzata anche sulla base dell’*Expectancy-Valence Model (EV)* modello cognitivo di apprendimento ideato da Busemeyer & Stout (2002). Il partecipante integra le vincite e le perdite esperite in ciascuna selezione in una singola reazione affettiva chiamata “valenza”. Le aspettative sulla valenza prodotta da ciascun mazzo derivano da un processo di apprendimento adattivo.

Secondo l’EV model la presa di decisione implica l’interazione tra tre parametri: motivazionale, apprendimento e coerenza delle scelte.

Il primo parametro, motivazionale, w indica l'attenzione alle vincite e alle perdite. Si ipotizza che dopo aver fatto una scelta, a seconda della vincita o della perdita, il partecipante attribuisca un peso differente a ciascuna delle due eventualità; il significato attribuito alle due possibilità viene definito "valenza" ($v(t)$) ed è la combinazione dell'esperienza di ricompensa e dell'esperienza di perdita. Tale parametro varia da 0 a 1; una corretta scelta decisionale andrebbe fatta assegnando ugual peso alle vincite e alle perdite ($w=0.5$).

Il secondo parametro, a , è il *tasso di apprendimento* ed indica la capacità di aggiornare o, al contrario, di mantenere le proprie aspettative nei confronti delle scelte nel corso del gioco. Tale parametro varia da 0 a 1; valori alti sono indicativi di aggiustamenti rapidi, di una più elevata discontinuità rispetto gli esiti passati ed un'influenza maggiore dei risultati recenti. Valori bassi invece sono indicativi di lenti cambiamenti e di una maggiore persistenza nel cambiamento delle scelte.

Il terzo parametro, c , indica la coerenza della scelta nel corso del compito e si assume che essa si modifichi con l'esperienza (maggiore è l'esperienza e maggiore dovrebbe essere la coerenza nelle selezioni). Quando il valore di questo parametro è elevato, le scelte convergono verso il mazzo a cui è attribuita la massima aspettativa, quando è basso le scelte sono incoerenti ed indipendenti dalle aspettative.

Stop Signal Task (SST)

Test che indaga la capacità di inibizione delle risposte automatiche ed apprese. Nel presente studio è stato impiegato il paradigma di Verbruggen & Logan (2008) comprendente il software STOP-IT e il programma di analisi dei dati ANALIZE-IT.

Il test è costituito da tre blocchi sperimentali di 64 prove, anticipati da un blocco di pratica di 32 prove. Ogni blocco è costituito dal 75% di prove con solo lo stimolo primario (no signal trial) e dal 25% di prove con il segnale sonoro di stop che segue lo stimolo primario (stop-signal trial). Al soggetto viene chiesto di rispondere il più velocemente possibile in modo corretto allo stimolo primario e di non rispondere nel caso in cui sentano il segnale sonoro di stop (inibendo quindi la risposta). Gli stimoli primari sono costituiti da un quadrato o da un cerchio che compaiono al centro del

monitor e devono essere discriminati dal partecipante attraverso la selezione del tasto “A” per il quadrato e “L” per il cerchio. Lo stimolo scompare dopo 1,250 ms oppure non appena viene data la risposta. Ciascuna prova è intervallata da 2000 ms e durante tale intervallo compare un punto di fissazione (+) per 250 ms, per mantenere lo stato di attenzione del soggetto. Il segnale di stop è costituito da un suono di 750 Hz della durata di 75 ms che compare inizialmente dopo 250 ms dallo stimolo primario (*stop signal delay* o *SSD* iniziale=250 ms) e che viene continuamente aggiustato in modo stocastico nel corso dell’esperimento, in base alla singola prestazione del soggetto alla prova: se il soggetto risponde correttamente all’inibizione, l’SSD aumenta progressivamente di 50 ms rendendo il processo più difficile arrivando ad un massimo di 550 ms, mentre se il soggetto fallisce nell’inibizione l’SSD diminuisce progressivamente di 50 ms arrivando ad un minimo di 50 ms (Tian et al., 2011). In questo modo si permette a tutti i soggetti di inibire con successo la propria risposta in circa il 50% delle prove [$p(\text{respond}/\text{signal})=0.05$], indipendentemente dai tempi di reazione e di inibizione (Brand et al., 2003). Al termine di ogni blocco vengono fornite al soggetto le seguenti informazioni relative alla sua performance: numero di risposte sbagliate nelle prove senza segnale (compito primario), numero di risposte mancanti nelle prove senza segnale, tempo di reazione medio delle prove senza segnale (SS-RT), percentuale di risposte correttamente soppresse alle prove stop-signal (compito secondario). Alla conclusione dell’intero test il programma di analisi processa per ciascun soggetto le seguenti variabili: 1) la media delle probabilità di rispondere alle prove stop signal [$p(r/s)$]; 2) il tempo medio del ritardo in cui viene emesso il segnale di stop rispetto al segnale stimolo (SSD); 3) il tempo di reazione medio al segnale di stop o *stop signal reaction time* (SSRT) cioè il tempo in cui il soggetto riesce ad inibire le risposte; 4) il tempo di reazione medio al segnale primario in presenza del segnale di stop o *signal respond reaction time* (sr-rt); 5) il tempo di reazione medio alle prove senza segnale o *no signal-reaction time* (ns-rt); 6) la percentuale media di risposte corrette nelle prove senza segnale (*no-signal trial*); 7) la percentuale media di risposte mancate nelle prove *no-signal*.

Le variabili considerate nel presente studio sono l'SSRT e la percentuale media di risposte corrette nelle prove senza segnale.

Test della Figura Complessa di Rey-Osterrieth (ROFT)

Test che valuta differenti funzioni cognitive come la percezione, l'abilità visuo-spaziale, la pianificazione e la memoria implicita visuo-spaziale (Osterrieth, 1944). Al soggetto viene chiesto di copiare e di ricordare, dopo un intervallo di tre minuti (senza preavviso), una figura geometrica complessa (vedi Figura 5). Il punteggio della performance è valutato dall'accuratezza e dal collocamento dei 18 dettagli della figura. Attraverso la Figura Complessa di Rey è inoltre possibile calcolare l'*Indice di Coerenza Centrale (ICC)* che risulta dall'indice dell'ordine di costruzione (numero di elementi globali e locali disegnati nell'iniziale prova di copia del disegno) e dall'indice di stile (il grado di continuità nel processo di disegno; metodo di Booth descritto da Lopez et al., 2008a).

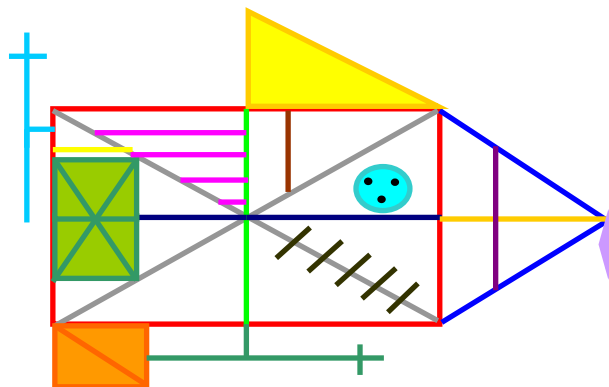


Figura 5 Figura Complessa di Rey-Osterrieth

Edinburgh Handedness Inventory

Test per la valutazione della lateralizzazione emisferica (Oldfield, 1971) attraverso l'indagine dell'uso dominante di quattro parti del corpo umano: mano, piede, occhio e

orecchio. Il range dei punteggi va da -100 (totale dominanza emisferica destra) a +100 (totale dominanza emisferica sinistra).

Memoria con interferenza a 10'' e a 30''

Test che valuta la capacità della memoria di lavoro (working memory) durante l'esecuzione di un compito distraente che impedisce la reiterazione subvocalica (Peterson & Peterson, 1959). Al soggetto vengono mostrate tre lettere su un cartoncino che dovrà leggere a voce alta e cercare di memorizzare. Gli viene poi chiesto di contare di due in due partendo da un numero che sarà sempre diverso, e poi gli viene richiesto di ricordare la tripletta di lettere che aveva letto e memorizzato precedentemente (vedi in figura 6).

	Stimolo	N di partenza	Risposta	Lettere e posizioni corrette	Solo lettere
Prova	S D F	15			
10 sec.	F G L	8			
10 sec.	P M T	21			
10 sec.	C R B	93			
30 sec.	Z L R	6			
30 sec.	Q V S	91			
30 sec.	D N C	87			

Figura 6. Memoria con interferenza a 10'' e 30''

Disegno con i cubi della WAIS-R

E' un subtest della Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-R; Wechsler, 1981) che valuta l'abilità visuo-spaziale, la capacità di problem solving e la coerenza centrale. Al soggetto viene richiesto di riprodurre nove disegni geometrici complessi utilizzando dei cubi colorati (2 facce rosse, 2 bianche e 2 bianche e rosse) (vedi Figura 7). Il punteggio

si formula sulla base della correttezza dell'esecuzione del compito e sulla velocità di esecuzione.



Figura 7. Disegno con i cubi - WAIS

4.3. Analisi statistica

Per l'analisi dei dati è stato impiegato il pacchetto statistico SPSS versione 17 (Statistical Product and Service Solution software; Inc, Chicago, IL).

Tutte le variabili sono state testate per la normalità; gli indici del WCST non avevano una distribuzione normale pertanto è stata utilizzata una trasformazione logaritmica per la normalizzazione delle variabili del test. Dopo la normalizzazione sono stati impiegati dei test parametrici per il confronto dei test indipendenti. Un'eccezione è stata la variabile ordinale "numero di categorie" al WCST che ha richiesto l'utilizzo di una statistica non parametrica (test di Kruskal Wallis). L'analisi univariata è stata utilizzata per il confronto tra i gruppi, inserendo la scolarità e l'età come covariate (ANCOVA). Per le variabili nominali è stato impiegato il chi quadrato. Per l'analisi delle correlazioni è stato utilizzato il coefficiente di correlazione di Spearman.

4.4. Risultati

Caratteristiche del campione

In Tabella 5 sono riportate le differenze tra le pazienti BN, le pazienti AN, le pazienti AN guarite e il GC in relazione alle caratteristiche demografiche e cliniche.

Il gruppo delle pazienti AN ha un'età media significativamente inferiore rispetto ai controlli sani e alle pazienti AN guarite, mentre le pazienti BN non si differenziano dagli altri gruppi.

Le pazienti AN e BN hanno inoltre una scolarità media più bassa rispetto sia al GC, sia alle pazienti AN guarite. L'età al momento della valutazione neuropsicologica e la scolarità sono state inserite nelle successive analisi come covariate.

Come ci si attende le pazienti AN hanno un IMC significativamente inferiore rispetto agli altri tre gruppi. Non è invece emersa alcuna differenza tra i gruppi DCA e l'età di esordio e la durata di malattia.

Tabella 5 Caratteristiche socio-demografiche dei campioni esaminati

	BN (n=62)	AN (n=143)	AN remissione (n=50)	GC (n=204)	F (3,455)
	<i>Media ± DS</i>	<i>Media ± DS</i>	<i>Media ± DS</i>	<i>Media ± DS</i>	
Età	24.9 ±5.7	23.7 ±7.2	27.5± 5.3	25.9±5.2	6.59*
IMC	21.8±4.6	16.6 ± 1.8	20.7 ± 2.1	21.7 ±3.2	90.35*
Scolarità	13.8± 2.5	13.3 ±2.9	15.4 ± 2.3	15.7±2.7	25.05*
Esordio malattia	16.8±3.1	18.3±5.1	17.7±2.9	-	2.55 ¹
Durata malattia (mesi)	43.7±51.5	32.2±45.9	22.9±25.1	-	3.12 ¹

*P<0.005

¹ F(2,242)

Performance neuropsicologica: differenze tra i gruppi

La Tabella 7 riporta i punteggi riportati dai gruppi BN, AN, AN in remissione e GC ai test neuropsicologici.

Nel WCST le pazienti BN, AN e AN in remissione completano un minor numero di categorie rispetto al GC, inoltre le pazienti AN rispetto agli altri gruppi riportano un punteggio più elevato al WCST Global indicativo di una peggiore performance globale. Nessuna differenza tra i gruppi è emersa in relazione alle risposte perseverative, agli errori perseverativi e agli errori non perseverativi.

Per quanto riguarda la Figura Complessa di Rey non è emersa nessuna differenza tra i gruppi in relazione alla copia, all'Indice di Coerenza Centrale (ICC) e alla memoria differita, anche se le pazienti BN tendono ad avere una peggiore performance nella prova di memoria rispetto al GC ($p=0.08$).

I gruppi riportano inoltre punteggi simili al test di memoria con interferenza a 10" e a 30" e allo Stop Signal Task, mentre al test Disegno con i Cubi della WAIS le pazienti AN (sia quelle in fase acuta, sia quelle guarite) hanno un punteggio significativamente più basso rispetto ai controlli sani.

Il gruppo dei pazienti DCA ha una percentuale di soggetti mancini significativamente superiore rispetto a quella dei controlli sani (12% vs 5%; $\chi^2=6.75$; $p=0.009$). Tale differenza rimane significativa anche considerando separatamente i gruppi diagnostici (BN= 14%; AN= 12%; GC= 5%; $\chi^2=6.85$; $p=0.03$).

Tabella 7. Performance neuropsicologica nei gruppi BN, AN, AN in remissione e controlli sani

	BN	AN	AN remissione	GC	
	<i>media ± DS</i>	<i>media ± DS</i>	<i>media ± DS</i>	<i>media ± DS</i>	
WCST	<i>n=61</i>	<i>n=143</i>	<i>n=49</i>	<i>n=200</i>	<i>F(3,447)</i>
Numero categorie	5.2±1.3	4.9±1.7	5.2±1.4	5.6±1.0	17.86**
Global score	47.1±33.5	52.0±36.4	50.4±39.5	36.9±28.3	2.76*
Risposte perseverative	17.9±14.8	17.4±14.7	16.1±12.9	12.8±10.4	1.54
Errori perseverativi	15.9±12.2	15.6±12.1	14.1±9.8	11.5±8.5	1.61
Errori non perseverativi	13.9±10.7	16.7±13.9	14.5±9.8	11.6±9.4	1.54
Figura di Rey	<i>n=62</i>	<i>n=143</i>	<i>n=50</i>	<i>n=203</i>	<i>F(3,452)</i>
Copia	29.2±3.8	29.1±4.1	28.8±3.3	29.8±3.4	0.65
Memo	17.5±5.4	18.8±5.2	18.8±5.1	19.9±4.9	2.29
ICC	1.1±0.4	1.1±0.4	1.3±0.4	1.2±0.4	0.64
	<i>n=43</i>	<i>n=103</i>	<i>n=23</i>	<i>n=163</i>	<i>F(3,326)</i>
Disegno cubi	35.1±7.8	33.1±8.7	31.9±9.3	38.4±7.4	5.05**
	<i>n=49</i>	<i>n=111</i>	<i>n=37</i>	<i>n=201</i>	<i>F(3,392)</i>
Memo 10"	7.7±1.7	7.9±1.5	8.0±1.2	8.1±1.4	0.43
Memo 30"	7.4±1.5	7.4±1.8	7.2±1.9	7.4±1.6	0.62
Stop Signal	<i>n=28</i>	<i>n=72</i>	<i>n=8</i>	<i>n=73</i>	<i>F(3,175)</i>
SSRT	251.5±64.5	277.1±56.3	266.1±104.7	249.0±45.8	1.70
% risposte corrette no signal trial	94.9±7.5	96.7±3.8	96.9±3.2	96.8±5.2	1.03

*p<0.05; **p<0.005

Il 36% delle pazienti BN e il 26% delle pazienti AN assumeva al momento della valutazione neuropsicologica una terapia con SSRI. Nessuna differenza è emersa in relazione ai test cognitivi tra le pazienti in fase acuta di malattia con terapia farmacologica e quelle senza terapia.

Performance all'Iowa Gambling Task

La Tabella 8 mostra i punteggi ottenuti dai gruppi in relazione all'esecuzione dell'IGT. In particolare, sono state confrontate: il numero delle carte svantaggiose (AB), il numero delle carte vantaggiose (CD), il punteggio netto (*net-score*) determinato dalla differenza tra il numero delle carte vantaggiose e il numero delle carte svantaggiose (CD-AB) e il punteggio netto ottenuto in ciascun blocco.

Tutti gruppi DCA (BN, AN e AN guarite) rispetto al GC selezionano un maggior numero di carte svantaggiose, un minor numero di carte vantaggiose ed ottengono un minore net score totale.

L'Iowa learning, parametro indicativo dell'apprendimento durante il compito, è risultato essere più basso nel gruppo delle pazienti AN rispetto al GC, mentre nessuna differenza è stata trovata con i restanti gruppi. Il Grafico 1 mostra la media dei punteggi netti, e la media delle carte svantaggiose e vantaggiose per ciascun gruppo.

Al primo blocco (0-20) i gruppi non si differenziano tra loro, mentre al secondo blocco (21-40) le pazienti AN riportano un punteggio inferiore rispetto ai controlli sani, mentre i gruppi BN e AN guarite non si differenziano dai controlli. Al terzo blocco (41-60) insieme alle pazienti AN anche le pazienti BN e le pazienti AN guarite hanno un minore punteggio netto rispetto al GC, differenza che rimane significativa anche per il quarto blocco (61-80). Nell'ultimo dei cinque blocchi (81-100) le pazienti AN continuano ad avere un punteggio netto inferiore rispetto al GC, mentre non c'è differenza significativa tra i controlli e le pazienti BN e AN guarite. Il Grafico 2 mostra il profilo di performance nei cinque blocchi per ciascun gruppo.

Tabella 8. Risultati nell'Iowa Gambling Task

Variabili IGT	BN (n= 62) <i>media ± DS</i>	AN (n=144) <i>media ± DS</i>	AN remissione (n=49) <i>media ± DS</i>	GC (n=203) <i>media ± DS</i>	F (3,451)
Mazzi AB	46.0±13.8	47.8±13.9	45.1±13.8	38.2±13.3	10.16**
Mazzi CD	53.9±13.8	51.1±12.5	54.7±13.8	61.7±13.3	10.22**
Net score	7.9±27.6	4.2±24.8	9.6±27.6	23.5±26.5	10.24**
IGT learning	5.7±16.1	3.4±19.3	5.0±16.6	10.6±14.4	3.98*
Blocco 0-20	-1.8±6.4	-2.3±6.4	-2.1±5.1	-1.3±5.9	0.67
Blocco 21-40	1.9±7.5	1.4±7.2	2.4±6.5	4.4±6.9	2.72*
Blocco 41-60	2.1±8.3	2.6±8.0	3.4±7.9	7.0±7.2	7.42**
Blocco 61-80	2.7±9.0	1.5±8.3	3.0±8.2	6.9±8.7	7.64**
Blocco 81-100	2.7±9.0	1.5±8.3	3.0±8.9	6.9±8.7	7.64**

*P<0.05; **P<0.005

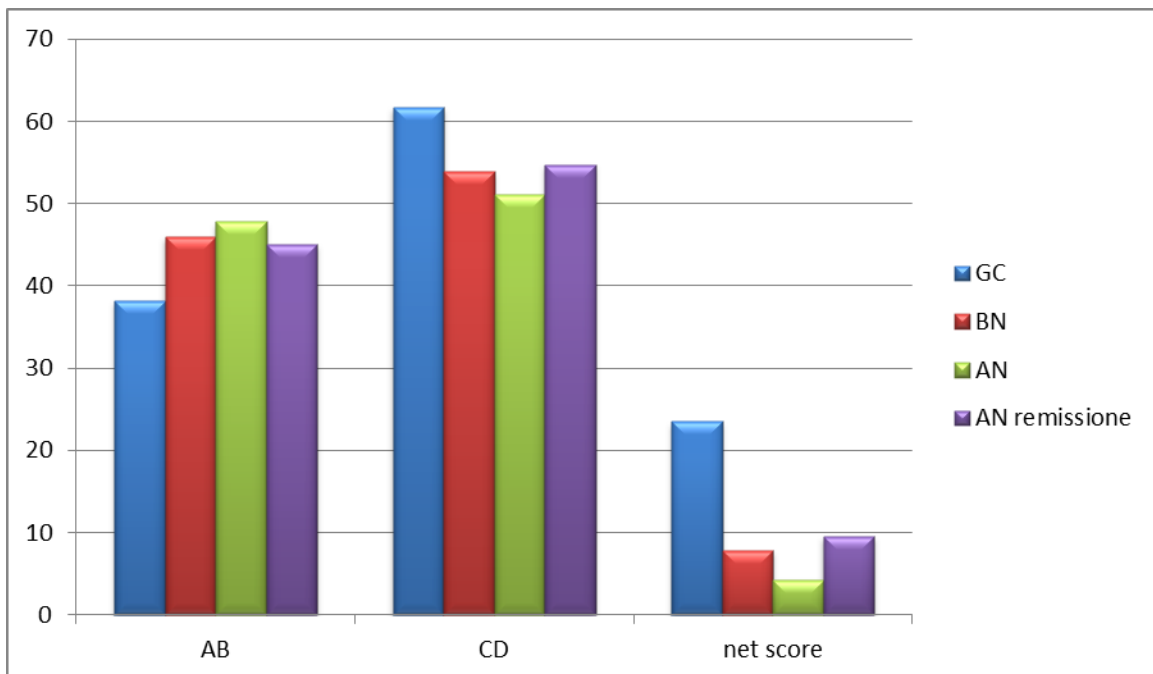


Grafico 1. Mazzi vantaggiosi, mazzi svantaggiosi e punteggio netto nei quattro gruppi

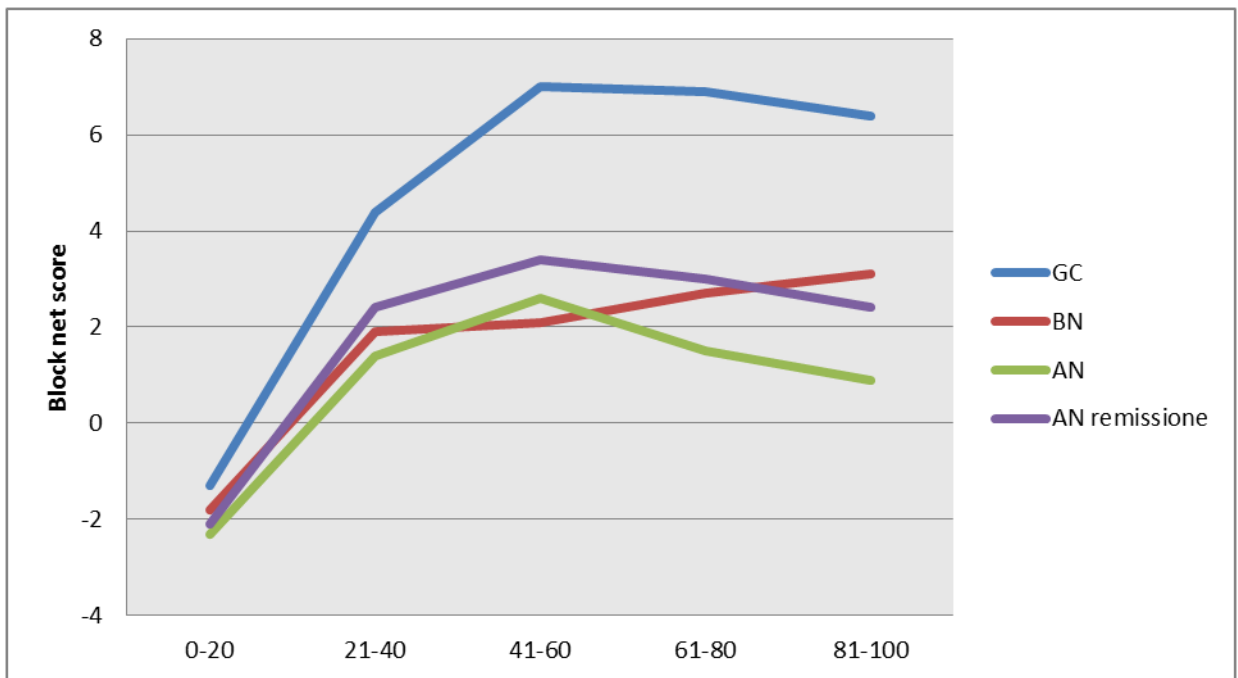


Grafico 2. Profilo di performance all'IGT per ciascun gruppo

Deficit all'IGT

In accordo con i criteri stabiliti da Bechara et al., (2001) secondo i quali una prova all'IGT è da considerarsi deficitaria quando il punteggio netto è inferiore a 10, è emerso che il 62% delle pazienti AN, il 60% delle pazienti BN e il 57% delle pazienti AN guarite hanno una performance deficitaria, rispetto al 31% dei controlli sani e tale differenza è statisticamente significativa ($\chi^2=38.72$; $p=0.000$).

Expectancy Valence Model

La performance all'IGT dei gruppi è stata inoltre analizzata secondo l'Expectancy Valence Model (vedi Tabella 9).

In relazione al parametro w è emerso che la media ottenuta dal GC è indicativa di una uguale attribuzione di importanza alle vincite e alle perdite, e quindi di una adeguata e funzionale scelta decisionale; rispetto al GC i gruppi BN, AN e AN guarite riportano dei punteggi significativamente più bassi, e quindi una maggiore attenzione alle perdite rispetto alle vincite.

Il GC inoltre ha un punteggio più elevato rispetto ai tre gruppi DCA anche in relazione al parametro *a*, indicando quindi una maggiore capacità di apprendimento del compito e capacità di aggiustamento sulla base dell'andamento del compito.

Nessuna differenza tra i gruppi è infine emersa in relazione al parametro *c* ovvero coerenza della scelta.

Tabella 9. Medie dei parametri dell'Expectancy Valence Model nei gruppi

	BN	AN	AN remissione	GC	χ^2
A	0.3±0.4	0.3±0.4	0.3±0.3	0.4±0.4	7.91*
W	0.3±0.3	0.4±0.3	0.4±0.3	0.5±0.3	16.16**
C	0.8±1.8	0.7±1.7	0.5±1.9	0.7±1.7	ns

*p<0.05; **p<0.005

Correlazioni tra variabili cognitive e variabili cliniche nella Bulimia Nervosa

Nella BN non è emersa alcuna correlazione tra la performance neuropsicologica, l'età di esordio e la durata di malattia.

L'IMC è risultato correlare negativamente con il parametro *a* dell'IGT ($r=-0.31$; $p=0.02$).

Esplorando le correlazioni con le variabili della psicopatologia alimentare dell'EDI si è trovato che la consapevolezza enterocettiva correla con il Disegno con i Cubi ($r=-0.42$; $p=0.001$) e con l'Iowa learning ($r=-0.28$; $p=0.04$), il perfezionismo correla negativamente con lo SSRT ($r=-0.46$; $p=0.02$), e positivamente con gli errori non perseverativi del WCST ($r=0.32$; $p=0.02$) mentre l'inefficacia correla con il parametro *c* dell'IGT ($r=0.41$; $p=0.04$).

Si è inoltre trovata una correlazione significativa tra l'ossessività/compulsività dell'SCL e la prova di copia del Rey ($r=0.29$; $p=0.03$). Infine, per quanto riguarda le variabili

temperamentali misurate con il TPQ si è trovata una correlazione significativa tra l'evitamento del danno ed il parametro w dell'IGT ($r=-0.29$; $p=0.04$) e tra la persistenza e lo SSRT ($r=-0.43$; $p=0.03$).

Correlazioni tra i test neuropsicologici nella Bulimia Nervosa

Dall'analisi delle correlazioni tra i test neuropsicologici somministrati alle pazienti BN è emerso che la prova di copia del test di Rey correla positivamente con il punteggio netto dell'IGT ($r=0.31$; $p=0.01$) e con il Disegno con i cubi ($r=0.44$; $p=0.003$), mentre correla negativamente con la memoria con interferenza a 10'' ($r=-0.30$; $p=0.03$). La prova di memoria del test di Rey correla negativamente con il test Edinburgh ($r=-0.29$; $p=0.02$). La memoria con interferenza a 30'' correla positivamente con il parametro a dell'IGT ($r=0.46$; $p=0.002$) e negativamente con il parametro c ($r=-0.31$; $p=0.04$).

Ulteriori analisi esplorative

Oltre all'analisi della varianza tra i gruppi è stata condotta un'ulteriore analisi esplorativa attraverso la standardizzazione (trasformazione in punti Z) dei punteggi originali ottenuti nei test neuropsicologici, utilizzando la media e la deviazione standard del GC. In questo modo è stato possibile identificare i soggetti con un significativo deficit nelle varie performance cognitive. In questo contesto sono stati considerati deficitari i punteggi con $DS \leq 1.5$.

I gruppi BN, AN e AN guarite rispetto al GC hanno una più alta percentuale di soggetti con un punteggio deficitario al WCST Global. Una più alta percentuale di pazienti BN e AN in fase acuta ha un punteggio deficitario per gli errori perseverativi del WCST. Una più alta percentuale di pazienti AN in fase acuta ha un punteggio deficitario negli errori non perseverativi. Un maggior numero di pazienti BN ha un deficit nella prova di memoria della Figura Complessa di Rey. Infine, le pazienti AN (sia in fase acuta che guarite) si differenziano dal GC per un maggior numero di casi deficitari nel test Disegno con i cubi e nel parametro SSRT dello Stop Signal (ma non le AN guarite) (vedi tabella 10).

Tabella 10. Percentuale di soggetti con deficit nella performance cognitiva

Test	BN	AN	AN remissione	GC	χ^2
	%	%	%	%	
WCST	<i>n=61</i>	<i>n=143</i>	<i>n=49</i>	<i>n=200</i>	
Global	30	32	33	14	18.11**
errori perseverativi	26	22	16	11	12.28*
errori non perseverativi	8	22	12	10	13.75**
Rey	<i>n=62</i>	<i>n=143</i>	<i>n=50</i>	<i>n=203</i>	
Copia	11	14	10	7	4.72
Memoria	21	13	10	6	11.36*
ICC	26	27	16	20	4.05
Memo 10''	<i>n=49</i>	<i>n=111</i>	<i>n=37</i>	<i>n=201</i>	
Memo 30''	25	17	16	16	1.86
	10	14	19	13	1.51
Disegno cubi	<i>n=43</i>	<i>n=103</i>	<i>n=23</i>	<i>n=163</i>	
	16	28	35	9	21.68**
Stop signal SSRT	<i>n=28</i>	<i>n=72</i>	<i>n=8</i>	<i>n=73</i>	
	0	18	12	6	10.27*

* $p < 0.05$; ** $p < 0.005$

Performance neurocognitiva e diagnosi lifetime

Le pazienti sono state ulteriormente classificate sulla base della diagnosi lifetime al fine di indagare l'impatto della diagnosi sul funzionamento neuropsicologico. I gruppi sono formati da 135 pazienti che nel corso della loro vita hanno avuto esclusivamente una diagnosi di anoressia nervosa restrittiva (AN-R), 18 pazienti con una diagnosi lifetime di bulimia nervosa senza una storia di anoressia nervosa (BN), e 112 pazienti con una storia di anoressia nervosa con condotte bulimiche e/o purgative o con una storia di bulimia nervosa con pregressa AN (AN+BN) (vedi Grafico 3).

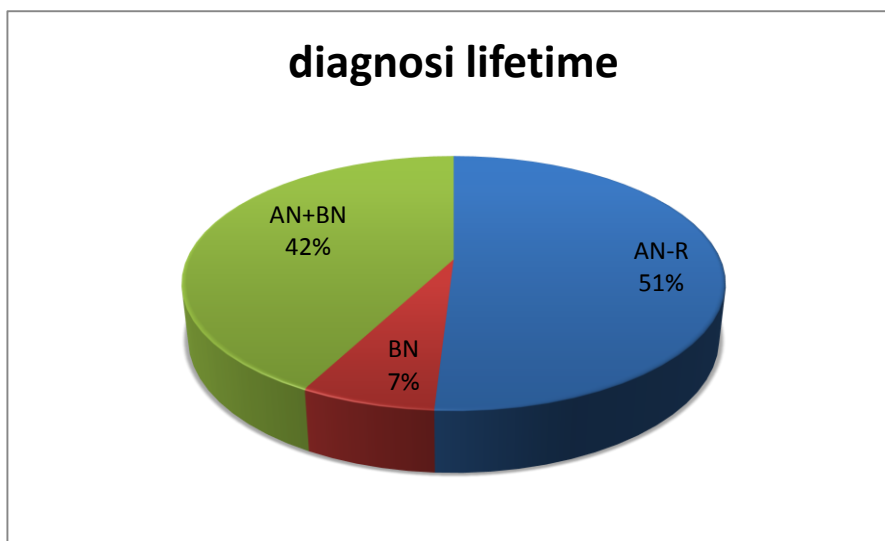


Grafico 3. Suddivisione del campione per diagnosi lifetime

In Tabella 11 sono riportate le caratteristiche cliniche e demografiche dei gruppi dei pazienti suddivisi per diagnosi lifetime e del gruppo i controllo.

Tabella 11. Caratteristiche demografiche e cliniche del campione suddiviso per diagnosi lifetime

	BN (n=18) <i>media ± DS</i>	AN-R (n=135) <i>media ± DS</i>	AN+BN (n=112) <i>media ± DS</i>	GC (n=204) <i>media ± DS</i>	F (3,465)
Età	24.8±6.2	23.8±7.2	26.1±6.1	25.9±5.2	4.40**
IMC	25.1±7.2	17.4±2.6	19.5±3.1	21.6±3.2	60.91**
Scolarità	13.0±1.7	13.5±3.0	14.4±2.5	15.7±2.7	20.51**
Età esordio	16.2±3.8	18.4±5.1	17.5±3.4	-	2.74
Durata malattia (mesi)	60.3±70.7	22.9±33.4	41.2±47.5	-	9.36**

*p<0.05; **P<0.005

Le pazienti del gruppo AN-R, al momento della valutazione neuropsicologica, hanno un'età significativamente più bassa rispetto al gruppo di controllo e rispetto al gruppo AN+BN; il GC ha una scolarità superiore rispetto a tutti i gruppi DCA. L'età e la scolarità sono state inserite come covariate nelle analisi statistiche relative alla performance neuropsicologica.

I gruppi si differenziano tutti tra loro in relazione all'IMC: in particolare il gruppo AN-R ha un IMC più basso rispetto a tutti gli altri gruppi, anche il gruppo AN+BN ha un IMC inferiore rispetto al gruppo BN e al GC e infine il gruppo BN ha un IMC superiore a tutti gli altri gruppi. (Tabella 12)

Per quanto riguarda le dimensioni del WCST il gruppo AN-R e il gruppo AN+BN completano un minor numero di categorie e hanno una performance globale significativamente più scarsa rispetto al gruppo BN e al GC, mentre nessuna differenza tra i gruppi è stata trovata in relazione alla media delle risposte perseverative, degli errori perseverativi e degli errori non perseverativi.

Nessuna differenza tra i gruppi è stata trovata nella prova di copia e di memoria del test Figura Complessa di Rey, e nell'indice di coerenza centrale e nel test memoria con interferenza a 10" e a 30".

Nell'IGT le pazienti AN-R e le pazienti AN+BN hanno ottenuto un punteggio netto significativamente più basso rispetto al GC e al gruppo BN.

Le pazienti AN-R riportano un punteggio più basso al test Disegno con i Cubi della WAIS rispetto agli altri gruppi e inoltre hanno un SSRT significativamente più allungato (indicativo di una scarsa performance) rispetto al gruppo AN+BN e al GC. Nessuna differenza tra i gruppi è stata trovata nella percentuale di risposte corrette al compito senza il segnale (Tabella 12).

Tabella 12. Performance neuropsicologica e diagnosi lifetime

	BN	AN-R	AN +BN	GC	
	<i>media ± DS</i>	<i>media ± DS</i>	<i>media ± DS</i>	<i>media ± DS</i>	
WCST	<i>n=18</i>	<i>n=135</i>	<i>n=110</i>	<i>n=200</i>	<i>F(3,457)</i>
Numero categorie	5.4±1.2	5.1±1.6	5.1±1.5	5.6±1.0	16.40**
Global score	41.2±30.9	50.0±35.6	50.5±34.7	36.9±28.3	2.60*
Risposte perseverative	17.6±16.1	16.7±14.1	17.3±14.2	12.8±10.4	1.39
Errori perseverativi	15.3±12.8	14.9±11.4	15.4±11.6	11.5±8.5	1.57
Errori non perseverativi	11.4±8.2	15.3±12.1	16.0±13.2	11.6±9.4	1.98
Figura di Rey	<i>n=18</i>	<i>n=135</i>	<i>n=112</i>	<i>n=203</i>	<i>F(3,462)</i>
Copia	29.6±3.8	28.9±3.9	29.4±3.8	29.8±3.4	0.47
Memo	16.6±5.0	18.6±5.4	18.8±5.2	19.9±4.9	1.95
ICC	1.1±0.4	1.1±0.4	1.2±0.4	1.2±0.4	0.20
Disegno cubi	<i>n=17</i>	<i>n=97</i>	<i>n=61</i>	<i>n=163</i>	<i>F(3,332)</i>
	34.1±8.2	33.3±8.8	34.0±8.2	38.4±7.4	3.70*
Iowa Gambling Task	<i>n=18</i>	<i>n=135</i>	<i>n=111</i>	<i>n=203</i>	<i>F(3,461)</i>
Net score	14.5±27.4	7.0±25.2	5.3±27.1	23.5±26.5	10.60**
Memo 10"	<i>n=18</i>	<i>n=106</i>	<i>n=78</i>	<i>n=201</i>	χ^2
Memo 30"	7.3±2.1	7.9±1.4	7.9±1.4	8.1±1.4	5.46
	7.3±1.5	7.4±1.9	7.4±1.5	7.4±1.6	0.50
Stop Signal	<i>n=15</i>	<i>n=58</i>	<i>n=36</i>	<i>n=73</i>	<i>F(3,176)</i>
SSRT	264.1±33.2	283.0±62.8	245.9±72.4	249.0±45.8	3.66*
% risposte corrette no signal trial	95.2±5.2	96.7±3.8	95.3±7.6	96.8±5.2	0.77

*<0.05; **P<0.005

In tabella 13 sono riportate le percentuali dei soggetti con un punteggio deficitario ai test cognitivi per ciascuna diagnosi lifetime. Tra le pazienti BN, AN-R e AN+BN vi è una più alta percentuale di punteggi deficitari al WCST Global e negli errori perseverativi. Tra le pazienti AN-R e AN+BN c'è la più alta frequenza di deficit in

relazione agli errori non perseverativi. Una percentuale maggiore di pazienti BN hanno un deficit nella prova di memoria. Nessuna differenza è emersa in relazione alla prova di copia del Rey, nell'ICC e nella memoria con interferenza a 10" e a 30". Le pazienti AN-R hanno la più alta percentuale di deficit nel SSRT dello stop signal e tutti e 3 i gruppi DCA, rispetto ai controlli sani, hanno una più alta percentuale di deficit nel disegno con i cubi. In sintesi, le pazienti con BN sembrano avere dei deficit nei domini dell'inflessibilità e della perseverazione e dell'abilità visuo-spaziale.

Tabella 13. Percentuale di soggetti con deficit nei soggetti con diagnosi lifetime

Test	BN (n=18)	AN-R (n=130)	AN+BN (n=107)	GC (n=204)	χ^2
	%	%	%	%	
WCST					
Global	22	31	34	14	19.24**
errori perseverativi	28	21	22	11	9.68*
errori non perseverativi	0	19	17	10	10.27*
Rey					
Copia	11	14	11	7	4.42
Memoria	28	15	11	6	11.98**
ICC	22	18	22	20	2.66
Memo 10"	28	18	17	16	1.51
Memo 30"	6	16	13	13	1.74
Disegno cubi	29	30	19	9	20.37**
Stop signal SSRT	0	19	9	6	8.88*

*p<0.05; **p<0.005

La tabella 14 riporta uno schema riassuntivo delle differenze nella performance neuropsicologica tra i gruppi con una diagnosi attuale (BN, AN, AN remissione, controlli sani) versus i gruppi con una diagnosi lifetime (BN, AN-R, AN+BN, controlli sani).

L'aspetto più rilevante che viene evidenziato da tale confronto è che le alterazioni nella diagnosi lifetime riguardano esclusivamente i gruppi in cui è presente l'AN-R o nella forma con crisi bulimiche e/o condotte purgative

o nella BN con una pregressa AN, mentre nessuna alterazione è emersa considerando solo le pazienti che hanno avuto nel corso della loro vita una diagnosi di BN senza una pregressa AN

Tabella 14. Diagnosi attuale vs diagnosi lifetime

	Diagnosi attuale	Diagnosi lifetime
WCST		
Numero di categorie	BN, AN, AN remissione < GC	ANR, AN+BN < GC
Global Score	AN < GC	ANR, AN+BN < GC
Errori perseverativi	NS	NS
Risposte perseverative	NS	NS
Errori non perseverativi	NS	NS
Figura Complessa di Rey		
Copia	NS	NS
Memoria	NS	NS
ICC	NS	NS
Memoria interferenza 10"	NS	NS
Memoria interferenza 30"	NS	NS
Disegno Cubi	AN, AN remissione < GC	ANR < GC
Stop Signal Task		
SSRT	NS	ANR < AN+BN, GC
% risposte corrette no signal trial	NS	NS
Iowa Gambling Task		
Net score	BN, AN, AN remissione < GC	ANR, AN+BN < GC

4.5. Discussione

Lo studio dei correlati neurocognitivi nei DCA negli ultimi anni è stato oggetto di un crescente interesse per le possibili implicazioni nella patogenesi, nel mantenimento e nell'outcome della malattia. L'interazione tra aspetti genetici, psicologici e ambientali costituisce le fondamenta del modello eziopatogenetico complesso dei DCA, ma finora il ruolo specifico dei fattori coinvolti ed i possibili meccanismi patofisiologici sottostanti non sono ancora noti.

La letteratura scientifica ha rivolto gran parte del suo interesse all'AN, probabilmente per la maggiore gravità da un punto di vista sia psichiatrico che medico e per la sua tenace resistenza al trattamento psicoterapico. La grave e prolungata malnutrizione nelle pazienti con AN ha indotto gli studiosi ad interrogarsi sulle possibili implicazioni a carico del funzionamento cognitivo. Inoltre, l'osservazione delle caratteristiche fenotipiche centrali dell'AN, quali il perfezionismo, la rigidità e l'ossessività hanno portato gli studiosi ad indagare i possibili substrati biologici e neurocognitivi della malattia, arrivando ad identificare dei deficit soprattutto in relazione alla flessibilità cognitiva (Holliday et al., 2005; Tchanturia et al., 2004; Steinglass et al., 2006; Roberts et al., 2010; Tenconi et al., 2010), alla coerenza centrale (Lopez et al., 2008a,b; tenconi et al., 2010) e all'abilità decisionale (Cavedini et al., 2004; Cavedini et al., 2006; Tchanturia et al., 2007).

Lo studio delle caratteristiche cognitive nella BN è invece relativamente più recente; un'esaustiva rassegna della letteratura sul funzionamento neurocognitivo nella fase acuta della BN sottolinea che la ricerca in questo campo è ancora in una fase esplorativa e le evidenze finora riportate sono ambigue e non conclusive (Van der Eynde et al., 2011).

La BN è un disturbo con una componente genetica e di familiarità, tende ad avere un decorso cronico con periodi di remissione alternati a fasi di recrudescenza, è caratterizzata da una forte impulsività e condivide dei tratti tipici dell'AN come l'ossessività e il perfezionismo. Inoltre, nei DCA è molto frequente il passaggio da una diagnosi all'altra e secondo un approccio transdiagnostico meccanismi comuni sono

coinvolti nella persistenza della BN, dell'AN e dei disturbi alimentari atipici (Fairburn & Harrison, 2003).

La presente ricerca nasce da un filone di studio più ampio sugli aspetti cognitivi, familiari e perinatali nell'AN. I risultati di questo complesso protocollo di ricerca supportano l'ipotesi di un modello neuroevolutivo dell'AN in cui precoci fattori avversi di tipo ambientale, come le complicanze gravidiche e perinatali (Favaro et al., 2006), possono interferire nelle traiettorie del neurosviluppo provocando un deficit neuroevolutivo che rimane silente fino all'adolescenza e alla prima età adulta, epoca in cui le alterazioni a carico del sistema nervoso centrale, interagendo con i processi maturativi, aumenterebbero il rischio di sviluppare un DCA.

In quest'ottica ci si potrebbe interrogare se le alterazioni cognitive descritte in letteratura e che sembrano non essere associati soltanto allo stato di malattia (denutrizione, sintomatologia alimentare e psichiatrica) possano essere anch'essi una conseguenza di un trauma neuroevolutivo.

Lo scopo del presente studio è stato quello di indagare il funzionamento neurocognitivo nella BN, in riferimento alle principali funzioni esecutive: flessibilità cognitiva, abilità visuo-spaziali e coerenza centrale, controllo inibitorio ed abilità decisionale. La nostra ipotesi è che anche nella BN ci siano delle alterazioni cognitive che possono caratterizzare la malattia, se pur in modo meno marcato rispetto all'AN.

La performance di un gruppo di pazienti con BN è stata confrontata con quella di un gruppo di pazienti con AN, sia in fase acuta di malattia sia in remissione, e con un gruppo di controlli sani.

La flessibilità cognitiva o set shifting è stata indagata attraverso il WCST, strumento neuropsicologico ampiamente usato in letteratura e che integra molteplici misurazioni dei processi esecutivi.

I risultati del nostro studio sembrano confermare in parte gli studi che hanno riportato una scarsa set shifting nella BN (Ferraro et al., 1997; Alvarez-Moya et al., 2009; Tchanturia et al., 2012; Roberts et al., 2010). Le pazienti BN in fase acuta di malattia, insieme alle pazienti AN (sia in fase acuta che guarite) hanno completato un minor numero di categorie al WCST indicativo di una tendenza alla perseverazione. Inoltre,

un'elevata percentuale di pazienti BN ha riportato un punteggio deficitario nella performance globale del WCST e negli errori perseverativi. Sembrerebbe quindi che anche nella BN ci siano degli aspetti di inflessibilità, di rigidità cognitiva e di perseverazione, anche se la mancanza di significatività nelle altre dimensioni del WCST farebbe supporre che non siano così marcati come emerso invece in altri studi che avevano riportato una più scarsa performance generale (minor numero di categorie, maggior numero totale di errori), maggiore perseverazione (maggiori risposte ed errori perseverativi ed errori non perseverativi) e difficoltà concettuali (minore percentuale di risposte di livello concettuale) (Tchanturia et al., 2012).

Le difficoltà incontrate dalle pazienti BN nel modificare i propri atteggiamenti sul cibo e sulle strategie disfunzionali per controllare il peso (basti ricordare che le pazienti BN arrivano all'attenzione di un terapeuta dopo circa 5 anni dall'esordio del disturbo) potrebbero essere mediate in parte dall'inflessibilità cognitiva e, come si vedrà in seguito, anche da scarse abilità decisionali.

L'inflessibilità, presente anche nella BN e nell'AN in una fase di remissione non sembra essere imputabile ad una semplice conseguenza dello stato di denutrizione.

Altri studi però non hanno trovato alcuna compromissione nella BN (Mobbs et al., 2008; Galderisi et al., 2011; Darcy et al., 2012), suggerendo che il deficit di set shifting possa essere limitato solo alle pazienti con AN (Galderisi et al., 2011). I cambiamenti cerebrali strutturali e funzionali della corteccia prefrontale, inclusa la regione orbitofrontale, e dei gangli basali osservati nell'AN non sarebbero così evidenti nella BN; alterazioni funzionali e strutturali più sottili potrebbero riflettere un minor livello di alterazione neuropsicologica (Uher et al., 2002).

L'interesse verso il concetto di coerenza centrale è relativamente recente e pochi studi finora hanno indagato questo stile cognitivo nel campo dei disturbi alimentari. La coerenza centrale è stata definita come un possibile endofenotipo per i DCA (Lopez et al., 2009) e diversi studi confermano la presenza di una debole coerenza centrale nell'AN (Lopez et al., 2008b; Tenconi et al., 2010; Harrison et al., 2011) e, in misura minore, nella BN (Lopez et al., 2008c). Tuttavia sembrano esserci maggiori evidenze di

una difficoltà nella processazione globale e dati invece più ambigui sulla presenza di una maggiore capacità di processazione locale dei pazienti DCA (Lopez et al., 2008d).

La tendenza a “farsi catturare” dai dettagli potrebbe manifestarsi anche con alcuni tratti tipici dei DCA come il perfezionismo o l’attenzione quasi ossessiva per alcune parti del proprio corpo o nel bilanciare con minuziosi calcoli l’introito calorico e le energie in uscita ed il dispendio energetico (Lopez et al., 2008b). Infine, la difficoltà a vedere la situazione in un contesto più ampio impedirebbe alle pazienti di prevedere nel lungo termine le conseguenze negative dei loro comportamenti patologici relativi al cibo e al proprio corpo, incapaci di apprendere dall’esperienza (Lopez et al., 2008b).

I possibili substrati neurobiologici del deficit di coerenza centrale e la sua relazione con le altre alterazioni del funzionamento neurocognitivo nei DCA è ad oggi ancora sconosciuto.

Il presente studio non ha però confermato la presenza di una debole coerenza centrale nella BN e nemmeno nell’AN e ha mostrato uno stile di processazione delle informazioni simile a quello dei controlli sani.

Nessuna differenza inoltre è stata trovata tra le pazienti BN in fase acuta ed i controlli in relazione alle abilità percettive, visuo-spaziali e di pianificazione indagate con il test della Figura Complessa di Rey-Osterrieth (ROFT) e il test Disegno con i cubi. Un maggior numero di pazienti BN ha però riportato un punteggio deficitario nella prova di memoria del Rey, indicativo di una maggiore difficoltà rispetto ai controlli sani nella memoria visuo-spaziale.

Un altro studio (Murphy et al., 2002) non aveva trovato una compromissione delle abilità percettive e visuo-spaziali misurate con il ROFT nelle pazienti BN, mentre altri studi (Lopez et al., 2008c) avevano trovato un punteggio più basso nell’accuratezza della prova di copia del ROFT e nella prova di memoria (Brand et al., 2007). Le possibili cause di una ridotta performance non erano state però approfondite dagli autori i quali si erano limitati ad ipotizzare una semplice mancanza di cura o interesse per il compito, una mancanza di pianificazione o un eccesso di impulsività, concludendo la necessità di replicare i risultati dello studio per avere maggiore chiarezza (Lopez et al., 2008c).

Nel nostro studio le pazienti AN, sia quelle in fase acuta che guarite, hanno mostrato invece una scarsa performance al test Disegno con i cubi. Questo dato confermerebbe l'ipotesi che le difficoltà visuo-spaziali e di pianificazione sono indipendenti dallo stato di malattia (Tenconi et al., 2010) e potrebbero essere delle alterazioni antecedenti che aumenterebbero la vulnerabilità al disturbo e che potrebbero contribuire al suo mantenimento. Le difficoltà nella percezione e nella funzione visuo-spaziale potrebbero influire o mediare in età adolescenziale sui processi cognitivi di costruzione del proprio schema corporeo e dell'immagine corporea, spesso alterati nei DCA.

Le pazienti BN hanno riportato un tempo di reazione allo stop signal (SSRT) simile a quello del GC, non evidenziando quindi nessuna alterazione in questa funzione esecutiva. Questo risultato è in accordo con lo studio di Galimberti et al. (2012), l'unico finora che ha utilizzato il paradigma dello stop signal nella BN. I pazienti AN hanno invece mostrato dei tempi più allungati, indicativi di una maggiore difficoltà di inibizione, anche se tale dato non è risultato statisticamente significativo.

Nessuna relazione inoltre è emersa tra il parametro SSRT e l'impulsività/compulsività (scala ossessioni-compulsioni dell'EDI e comportamenti impulsivi e compulsivi quali tentativi di suicidio, abuso di sostanze, skin picking), a supporto dell'ipotesi che l'impulsività nella BN non è necessariamente associata ad una compromissione dell'inibizione motoria (Claes et al., 2006; Galimberti et al., 2012), ma probabilmente è connessa ad aspetti temperamentali e di personalità.

Anche precedenti studi che avevano utilizzato il paradigma go/no-go non avevano trovato nessuna alterazione in questa funzione esecutiva (Claes et al., 2006; Rosval et al., 2006; Van der Eynde et al., 2012).

Anche la memoria di lavoro sembra essere preservata nella BN, così come nell'AN e nessuna differenza è stata trovata rispetto ai controlli sani.

Lo studio della memoria di lavoro è quasi completamente inesplorato nel campo dei disturbi alimentari e gli unici studi pubblicati sulla bulimia nervosa (Brand et al., 2007; Galderisi et al., 2011) non hanno trovato nessuna alterazione.

E' importante osservare che vi sono diversi limiti intrinseci allo studio di questa funzione esecutiva sia in relazione al tipo di test, sia rispetto alla stretta associazione della memoria di lavoro con altre funzioni esecutive, tra cui il controllo inibitorio.

Goldberg (2010) in un passo del suo libro "La sinfonia del cervello" (pag.126) ha fatto un'interessante osservazione sulla differenza tra la valutazione della memoria di lavoro in un contesto sperimentale e il modo in cui essa viene utilizzata nella vita reale.

Durante la somministrazione di un test è lo sperimentatore che chiede al soggetto di ricordare determinate parole, spostando il processo decisionale dal soggetto allo sperimentatore, escludendo in questo modo il coinvolgimento dei lobi frontali e il compito mnemonico non sembra più essere un compito di memoria di lavoro. Pertanto la discrepanza tra il modo in cui la memoria viene esaminata e il modo in cui essa realmente funziona potrebbe in parte spiegare la confusione presente in letteratura.

Un test che invece ha una buona valenza ecologica è l'Iowa Gambling Task, compito che simula in tempo reale la presa di decisione in una condizione di incertezza con relativi rischi. Inoltre l'abilità decisionale è stata considerata una funzione esecutiva "calda" (Chan et al., 2008), in cui c'è un importante componente emozionale.

Dall'analisi è emerso che le pazienti BN hanno una performance deficitaria rispetto ai controlli sani, mentre nessuna differenza significativa è emersa tra i tre gruppi clinici.

Le pazienti BN, così come le pazienti AN e AN guarite hanno infatti selezionato più frequentemente le carte dai mazzi svantaggiosi, attratte da una gratificazione immediata (elevata vincita) senza però valutare lo svantaggio nel lungo termine (elevate perdite o punizioni).

L'analisi del profilo di performance per ognuno dei cinque blocchi ha mostrato che nel primo blocco non c'è nessuna differenza tra tutti gruppi esaminati, coerentemente con l'ipotesi di Bechara & Damasio (1997) secondo la quale anche i soggetti sani nella prima parte del test sarebbero attratti dalle elevate vincite dei mazzi vantaggiosi. Nel corso del compito però, mentre il gruppo di controllo mostra un apprendimento del compito con lo spostamento della scelta verso i mazzi vantaggiosi, le pazienti BN, AN e AN guarite non riescono ad elaborare una strategia decisionale funzionale e mostrano una maggiore difficoltà ad apprendere lo scopo finale del gioco.

Inoltre la maggior parte delle pazienti BN, così come le pazienti AN e AN guarite, raggiunge la soglia per un IGT deficitario (net score ≤ 10), anche se l'utilità clinica di questo cut-off è ancora da stabilire.

E' importante notare che il deficit nella decision making permane anche nelle pazienti AN guarite, dato invece che contrasta quanto trovato da Tchanturia et al., (2007) che riportano una performance migliore nelle pazienti AN guarite rispetto alle pazienti in fase acuta di malattia.

Sembrerebbe quindi che il deficit decisionale non sia associato allo stato di malattia, ma ad un aspetto più stabile associato ai DCA, anche se non è ancora chiaro se sia una conseguenza della malattia che permane anche dopo la guarigione piuttosto che un tratto precedente l'esordio.

I dati del nostro studio confermano quindi risultati di precedenti studi che avevano trovato una scarsa abilità decisionale nella bulimia nervosa (Boeka et al., 2006; Brand et al., 2007; Liao et al., 2009; Brogan et al., 2010). Secondo alcuni autori (Brogan et al., 2010) i pazienti con DCA hanno una comune incapacità di modulare le ricompense e le punizioni in una prospettiva a lungo termine. Tale difficoltà potrebbe essere associata alla mancanza di una *reversal learning* (inversione di apprendimento) necessaria per una funzionale performance all'IGT. Nella fase iniziale del compito infatti l'ordine fisso delle carte induce alla preferenza per i mazzi più rischiosi che portano ad una iniziale elevata vincita, ma nel corso del compito il soggetto apprende che deve modificare la selezione invertendo quindi il criterio di scelta verso i mazzi vantaggiosi (piccola vincita ma anche piccola perdita e quindi vantaggio nel lungo termine). Gli autori suggeriscono quindi che gli individui con disturbi alimentari nella fase iniziale del disturbo sono attratti dalla gratificazione immediata del calo di peso, delle crisi bulimiche o dei comportamenti purgativi e non riescano poi ad invertire tale apprendimento in considerazione degli effetti negativi di tali comportamenti.

Già Cavedini et al. (2002; 2004) nei primi studi sulla decision making nel disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) e nell'anoressia nervosa avevano considerato le similarità tra la scarsa performance all'IGT e i comportamenti patologici messi in atto da questi pazienti nella vita reale. Le pazienti AN neutralizzerebbero la paura di aumentare di

peso attraverso la progressiva riduzione dell'introito calorico; il rifiuto del cibo, insieme agli altri comportamenti caratteristici del disturbo porterebbero ad una ricompensa immediata come ad es. la riduzione dell'ansia provocata dal controllo del peso e delle forme corporee. Allo stesso tempo le pazienti AN ignorerebbero le conseguenze negative delle loro scelte come il progressivo declino delle loro condizioni mediche e psichiche (Cavedini et al., 2004). Lo stesso pattern di comportamento caratterizzerebbe il DOC, in cui le compulsioni dei pazienti rappresenterebbero un'immediata ricompensa, (rappresentata dalla riduzione dell'ansia), che però portano nel lungo termine ad un evidente malfunzionamento nella vita personale e sociale dell'individuo. Tale "*miopia*" nel riconoscere e valutare le conseguenze negative potrebbe essere applicabile anche al comportamento alimentare delle pazienti BN; queste ultime infatti sembrano non vedere le conseguenze negative dei loro comportamenti (dieta, crisi bulimiche, iperattività, vomito e/o altri metodi purgativi e relative complicanze mediche) rimanendo invece ancorate alla gratificazione immediata derivante dal controllo dell'ansia relativa al cibo, al peso e alle forme corporee.

Come è noto le pazienti BN sono caratterizzate da un'elevata impulsività (Waxman, 2009) e anche una analisi preliminare del nostro studio ha confermato rispetto ai controlli la presenza di un più alto punteggio nella scala delle ossessioni-compulsioni dell'EDI e di una maggiore frequenza di comportamenti impulsivi e compulsivi. Non è stata però trovata nessuna correlazione significativa tra il punteggio dell'IGT e le varie dimensioni dell'impulsività considerate. Pertanto non è possibile interpretare la scarsa abilità decisionale nella BN come un semplice effetto del discontrollo degli impulsi, così come era stato riportato anche da Brand et al. (2007).

Nel presente studio la performance all'IGT è stata analizzata anche sulla base di un complesso modello cognitivo, l'Expectancy Valence Model (EV) (Busemeyer & Stout, 2002), per un maggiore approfondimento del profilo decisionale nei DCA. Secondo tale modello i partecipanti al gioco sono guidati nelle loro scelte da tre parametri che misurano rispettivamente: l'attenzione al peso delle vincite e delle perdite (w), la capacità di apprendimento nel corso del compito (a) e la coerenza nella scelta delle carte in relazione alle proprie aspettative (c).

Le pazienti BN, ma anche le pazienti AN e AN guarite, nelle loro scelte sembrano dare un maggior peso alle perdite piuttosto che alle vincite; si potrebbe ipotizzare che la paura delle punizioni e la scarsa sensibilità per le vincite siano almeno in parte responsabili della scarsa performance mostrata dalle pazienti. Inoltre, tutte le pazienti DCA hanno riportato un basso punteggio del parametro a , come se facessero più fatica rispetto ai controlli sani, ad apprendere e a modificare le loro scelte nel corso del compito, “ancorate” nella selezione di carte sbagliate e incapaci di aggiornare le loro scelte. Tale risultato sembrerebbe indicativo anche di una tendenza alla perseverazione e alla difficoltà di set-shifting.

A nostra conoscenza in letteratura non è ancora stato applicato questo modello nel campo dei DCA e potrebbe dare delle importanti informazioni sui processi cognitivi che guidano le pazienti nelle loro scelte al fine di applicarlo anche in un contesto di trattamento.

Secondo l'ipotesi del marcatore somatico, una scarsa performance all'IGT è associata ad un malfunzionamento dei marcatori somatici (Damasio, 1994; 1996; 1999). I marcatori somatici sono considerati una sorta di segnale “guida” che assistono l'individuo nel processo decisionale attraverso la rappresentazione mentale delle varie possibilità di scelta e attraverso un complesso processo di interazione tra emozione e cognizione. I pazienti con lesioni alla corteccia orbitofrontale ventromediale mancano di tali marcatori necessari per segnalare le scelte rischiose, come evidenziato dalla mancanza di una risposta di conduttanza cutanea (SCR) anticipatoria presente invece nei controlli non clinici (Bechara et al., 1996; Bechara et al., 1997).

L'unico studio che finora ha indagato la risposta di conduttanza cutanea nella bulimia nervosa non ha però trovato nessun decremento nella SCR anticipatoria nonostante una scarsa performance all'IGT, non confermando quindi l'ipotesi del marcatore somatico (Liao et al., 2009).

Alcuni studiosi hanno provato a suggerire che un'alterata decision making nella BN possa essere associata a delle alterazioni funzionali dei sistemi serotonergico e dopaminergico, coinvolti anche nella regolazione dell'assunzione del cibo (Bailer & Kaye, 2003); tali anomalie potrebbero contribuire a modificazioni funzionali delle

regioni della corteccia prefrontale dorsolaterale ed orbitofrontale (quest'ultima coinvolta specificatamente nell'abilità decisionale).

Il nostro studio ha confermato che i soggetti con DCA hanno un livello di mancinità significativamente superiore rispetto ai controlli sani. La mancanza di differenza tra le pazienti con bulimia e quelle con anoressia farebbe ipotizzare la presenza di un tratto condiviso piuttosto che un aspetto caratterizzante una specifica diagnosi.

Questo risultato è stato trovato per la prima volta in letteratura da Tenconi et al. (2010), i quali hanno riportato che le pazienti con una diagnosi lifetime di anoressia nervosa presentavano una percentuale di mancinità significativamente maggiore rispetto ai controlli e rispetto anche alle percentuali riportate in altri studi con donne sane (Vuoksimaa et al., 2009). Altri studi (Denny, 2009; van der Hoorn et al., 2010) suggerendo che il mancinità possa essere associato ad un maggior rischio di patologie psichiatriche con esordio in età evolutiva.

Si ritiene che la preferenza manuale sia in parte determinata da fattori genetici per circa il 25% della varianza (Medland et al., 2009), e in parte da fattori prenatali o da fattori ambientali molto precoci (Ramadhani et al., 2006; Vuoksimaa et al., 2009).

Questo risultato, potrebbe essere compatibile con l'ipotesi del neurosviluppo (Connan et al., 2003; Favaro et al., 2006; Strober et al., 2007). Un'alterazione delle traiettorie del neurosviluppo infatti potrebbe essere la causa sia dell'elevata frequenza di mancinità, sia di un anomalo sviluppo o lateralizzazione delle funzioni cerebrali coinvolte nello sviluppo del disturbo alimentare (Smeets & Kosslyn, 2001; Uher et al., 2005). Inoltre, alcuni studi hanno suggerito una migliore performance nei compiti visuo-spaziali in soggetti destrimani rispetto ai soggetti mancini (Lezak et al., 2004), in linea con l'ipotesi di una disfunzione nelle funzioni somatosensoriali lateralizzate che sono implicate nelle rappresentazioni visive dell'immagine corporea (Smeets and Kosslyn, 2001; Grunwald et al., 2001). In accordo con queste ipotesi, il presente studio ha trovato che nelle pazienti AN (ma non in quelle BN) e nei controlli sani c'è una correlazione positiva significativa tra il punteggio all'Edinburgh e la memoria del Rey-Osterreth Figure Test (maggiore è il valore positivo verso una totale dominanza sinistra migliore è la performance nella memoria visuo-spaziale).

Un aspetto di novità e di grande interesse riguarda il dato sulla differenza nella performance cognitiva tra la diagnosi attuale e la diagnosi lifetime. Per valutare questo aspetto abbiamo diviso le pazienti che nella loro storia di malattia avevano avuto solo la BN senza una storia di AN (BN/-AN), le pazienti con una diagnosi lifetime solo di AN restrittiva (AN-R) e le pazienti con AN lifetime con condotte bulimiche e/o purgative o pazienti BN con una pregressa AN (AN + BN) e sulla base di tale suddivisione è stata rifatta l'analisi dei dati.

Galderisi et al. (2011) non trovano nessuna significativa influenza della presenza di una precedente storia di AN nella performance di pazienti BN, mentre in un altro studio (Lopez et al., 2008c) le pazienti BN con una diagnosi lifetime di AN rispetto a quelle senza avevano una migliore prestazione nei compiti che richiedevano una maggiore processazione locale, anche se gli autori concludevano che la scarsa numerosità del campione limitava possibili generalizzazioni.

La presente ricerca estende però la differenziazione ai diversi sottotipi diagnostici ed è emerso che i pazienti che hanno avuto unicamente la BN non riportano alcuna alterazione rispetto ai controlli in nessuno dei compiti, compreso l'IGT che nella prima analisi aveva avuto una robusta significatività.

Se quindi al gruppo dei pazienti BN vengono sottratti i soggetti con una diagnosi lifetime di AN, la loro performance non si differenzia da quella dei controlli sani. I deficit vengono invece confermati nell'AN-R e in parte nella AN+BN. Bisogna ricordare che la numerosità del gruppo con sola BN è molto piccola e pertanto non è possibile al momento generalizzare i dati e un possibile sviluppo futuro sarà quello di aumentare il campione per rivalutare i risultati. Tuttavia, l'osservazione dei valori medi dei pazienti con sola BN fa intuire che i deficit in realtà ci siano, ma manca il potere statistico per poterlo confermare. Sarebbe quindi che anche nei pazienti con sola BN ci siano perseverazioni e difficoltà visuo-spaziali in misura maggiore rispetto ai controlli sani, ma sono presenti solo in una percentuale di pazienti e quindi non è una caratteristica comune a tutti i pazienti.

Questi dati pongono importanti ed interessanti punti interrogativi sulla questione se l'alterazione del funzionamento esecutivo sia specifico dell'AN e si manifesti nella BN

quando associata ad una storia di AN oppure se sia un possibile marcatore anche della BN.

L'AN come è stato evidenziato nei precedenti capitoli rispetto alla BN si caratterizza per una più marcata compromissione cerebrale strutturale e funzionale e per una maggiore componente genetica e biologica. Questi fattori attraverso meccanismi ancora sconosciuti potrebbero essere la causa delle alterazioni neurocognitive che quindi non sarebbero una conseguenza della malattia, ma un fattore precedente che potrebbe aumentare il rischio di sviluppare un DCA.

Tale differenziazione del profilo cognitivo sarebbe un'ulteriore conferma che la BN e la AN nonostante alcune sovrapposizioni sintomatologiche siano due entità diagnostiche separate. L'attuale approccio transdiagnostico ha proposto una teoria dei DCA che non considera le diverse diagnosi dei DCA come entità separate ma, come appartenenti ad un unico gruppo con delle importanti implicazioni per il trattamento psicoterapico che quindi non è più differenziato a seconda della diagnosi.

Alterazioni cognitive sono state trovate anche in altre patologie psichiatriche come la schizofrenia (Evans et al., 1997; Wobrock et al., 2009), il disturbo ossessivo-compulsivo (Okasha et al., 2000) e il disturbo bipolare (Sachs et al., 2007); inoltre deficit nella flessibilità cognitiva sono stati trovati anche in parenti di primo grado di pazienti con schizofrenia (Sitskoorn et al., 2004) e disturbo bipolare (Bora et al., 2009). Questi risultati suggeriscono che i deficit esecutivi non siano specifici dei DCA, ma possono essere un marcatore neurocognitivo generico.

La ricerca sugli aspetti neurocognitivi potrebbe aiutare non solo a comprendere in modo più approfondito l'eziopatogenesi, le caratteristiche di personalità, la comorbidità e le diagnosi lifetime nei DCA (Tchanturia et al., 2012), ma potrebbe dare un importante contributo anche da un punto di vista clinico. Un esempio di tale applicazione è la Cognitive Remediation Therapy (CRT), modulo di supporto alla terapia cognitivo-comportamentale classica, sviluppato per l'AN (Davies & Tchanturia, 2005; Tchanturia et al., 2008) che si focalizza sui sottostanti processi piuttosto che sui contenuti cognitivi attraverso l'esercitazione con semplici compiti cognitivi per implementare la flessibilità cognitiva, la meta-cognizione e la consapevolezza del proprio stile di pensiero. Risultati

preliminari mostrano un miglioramento dell'IMC, dei livelli di depressione e una riduzione del drop-out nelle pazienti AN a cui era stata somministrata la CRT (Tchanturia et al., 2008; Whitney et al., 2008). I nostri risultati e i dati della letteratura supportano la possibilità di un eventuale adattamento della CRT anche per quei pazienti con BN che hanno una scarsa set shifting.

Pregi e limiti dello studio

Il presente studio ha molteplici punti di forza ma anche alcuni limiti degni di considerazione.

Un importante punto di forza è costituito dalla numerosità complessiva del campione. Tutti i soggetti che hanno partecipato allo studio, sia i pazienti che i controlli sani, sono stati sottoposti ad una accurata valutazione diagnostica attraverso un'intervista clinica strutturata che ha permesso in modo affidabile di ottenere o di escludere una diagnosi di disturbo alimentare. Inoltre per tutti i controlli sono state raccolte informazioni anche sulla familiarità psichiatrica nei parenti di primo grado, in modo da escludere la presenza di un disturbo alimentare o comunque psichiatrico.

Un ulteriore punto di forza è costituito dal fatto che questo lavoro si colloca in un contesto di ricerca ancora relativamente inesplorato e ricco di punti interrogativi e pertanto potrebbe dare il suo contributo ad una maggiore conoscenza dei fattori cognitivi associati alla BN. A nostra conoscenza inoltre è il primo studio che ha considerato anche l'impatto della diagnosi lifetime sul funzionamento cognitivo, i cui risultati mettono in discussione l'ipotesi di una teoria transdiagnostica dei DCA.

Un altro pregio è costituito dal fatto di essere stato il primo a valutare la questione della lateralizzazione emisferica anche nei soggetti con BN, replicando i risultati di un nostro precedente studio (Tenconi et al., 2010).

Tra i limiti metodologici, il più importante è costituito dalle caratteristiche del gruppo di controllo in relazione alla scolarità e all'età al momento della valutazione neuropsicologica (superiori rispetto ai pazienti). Da un punto di vista statistico tale limite è stato superato, considerando la scolarità e l'età come delle covariate. Nel proseguimento di questo lavoro ci si è proposti di reclutare soggetti sani più giovani e

con una scolarità inferiore in modo tale da rendere più attendibile il confronto tra i gruppi.

In relazione al confronto tra le diagnosi lifetime, la numerosità del gruppo dei pazienti che hanno avuto nella loro storia di malattia la BN senza una diagnosi di AN, è ancora troppo piccola per poter fare delle generalizzazioni; pertanto questo dato deve essere replicato con una maggiore numerosità.

Un altro limite è rappresentato dal fatto che i pazienti BN e AN del presente studio sono stati reclutati nell'ambito di un contesto clinico ambulatoriale e pertanto potrebbero non essere del tutto rappresentativi di tutti i casi presenti nella popolazione generale. Inoltre, i dati si riferiscono ad un campione esclusivamente femminile.

Il nostro studio non ha valutato la comorbilità psichiatrica attraverso l'Intervista Clinica Strutturata per il DSM-IV, pertanto non è possibile escludere con certezza che i risultati ottenuti siano specifici dei DCA o dovuti alla presenza di un altro disturbo psichiatrico come la depressione (Austin et al., 2001) o il disturbo ossessivo-compulsivo (Savage et al., 1999; Henry, 2006), d'altra parte, l'utilizzo della SCL-90 per la valutazione della sintomatologia psichiatrica generale ridurrebbe tale rischio.

4.6. Conclusioni

Anche la BN in fase acuta è caratterizzata da debole flessibilità e scarsa abilità decisionale. Inoltre, alcune pazienti BN hanno deficit perseverativi e difficoltà visuo-spaziali in percentuale maggiore rispetto ai controlli, ma non è possibile sostenere che sia una caratteristica comune a tutti i pazienti. Le pazienti BN non sembrano avere problemi nel controllo motorio e nelle funzioni esecutive generali (errori non perseverativi), probabilmente per una loro maggiore capacità di mantenere l'attenzione. La presenza di una scarsa performance nelle pazienti BN e nelle pazienti AN in fase di remissione supportano l'ipotesi che le alterazioni non siano solo delle conseguenze dello stato nutrizionale e del basso peso. Le difficoltà visuo-spaziali e una scarsa flessibilità possono rappresentare non solo degli importanti fattori di predisposizione e di mantenimento per la BN, ma potrebbero interferire anche con il trattamento e l'esito della malattia.

Bibliografia

- Abrams, R., & Taylor, M.A. (1980). A comparison of unipolar and bipolar depressive illness. *American Journal of Psychiatry*, 137:1084-7.
- Allen, K.L., Byrne, S.M., Hii, H., van Eekelen, A., Mattes, E., & Foster, J.K. (2012). Neurocognitive functioning in adolescents with eating disorders: A population-based study. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1-21.
- Alvarez-Moya, E.M., Jiménez-Murcia, S., Moragas, L., Gómez-Peña, M., Aymamí, M.N., Ochoa, C., Sánchez-Díaz, I., Menchón, J.M., & Fernández-Aranda, F. Executive functioning among female pathological gambling and bulimia nervosa patients: preliminary findings. (2009). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15:302-6.
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition (DSM-IV). Washington, D.C. (traduzione italiana Masson, Milano, 1996).
- Anderlueh, M.B., Tchanturia, K., Rabe-Hesketh, S. & Treasure, J. (2003). Childhood obsessive-compulsive traits in adult woman with eating disorders: defining a broader eating disorder phenotype. *American Journal of Psychiatry*, 160:242-247.
- Anderson, K.E., & Savage, C.R. (2004). Cognitive and neurobiological findings in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 27:37-47.
- Anderson, V.A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Catroppa, C. (2001). Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. *Developmental Neuropsychology*, 20:385-406.
- Arcelus, J., Mitchell, A.J., Wales, J., & Nielsen, S. (2011). Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Archives of General Psychiatry*, 68:724-31.
- Austin, M.P., Mitchell, P., & Goodwin, G.M. (2001). Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry*, 178:200-6.

- Austin, M.P., Mitchell, P., Wilhelm, K., Parker, G., Hickie, I., Brodaty, H., Chan, J., Eyers, K., Milic, M., & Hadzi-Pavlovic, D. (1999). Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychological Medicine*, 29:73-85.
- Austin, M.P., Ross, M., Murray, C., O'Carroll, R.E., Ebmeier, K.P., & Goodwin, G.M. (1992). Cognitive function in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 25:21-9
- Baddeley, A. (1992). *La memoria umana*. Il Mulino, Bologna.
- Baddeley, A., & Hitch, G. (1974). Working memory. In Bower, G.H. (Ed). *Recent advances in learning and motivation* (vol. 8). New York: Academic.
- Baddeley, A., & Wilson B. (1988). Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. *Brain and Cognition*, 7:212-30.
- Bailer, U.F., & Kaye, W.H. (2003). A review of neuropeptide and neuroendocrine dysregulation in anorexia and bulimia nervosa. *Current Drug Targets CNS and Neurological Disorders*, 2:53-9.
- Bannon, S., Gonsalvez, C.J., Croft, R.J., & Boyce, P.M. (2002). Response inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 110:165-74.
- Barkeley, R.A. (1997). *ADHD and the nature of selfcontrol*. The Guilford Press Publ, New York.
- Beats, B.C., Sahakian, B.J., & Levy, R. (1996). Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychological Medicine*, 26:591-603.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., & Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50:7-15.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A.R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*, 275:1293-5.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A.R. (1996) Failure to respond autonomically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 6:215-25.

- Bell, L. (2002). Does concurrent psychopathology at presentation influence response to treatment for bulimia nervosa? *Eating and Weight Disorders*, 3:168-81.
- Ben-Tovim, D.I., & Walker, M.K. (1991). Further evidence for the stroop test as a quantitative measure of psychopathology in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 10:609–613.
- Ben-Tovim, D.I., Walker, M.K., Fok, D., Yap, E. (1989). An adaptation of the stroop test for measuring shape and food concerns in eating disorders: A quantitative measure of psychopathology? *International Journal of Eating Disorders*, 8:681–687.
- Berg, E.A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *Journal of General Psychology*, 39:15-22.
- Berman, K.F., Doran, A.R., Pickar, D., & Weinberger, D.R. (1993). Is the mechanism of prefrontal hypofunction in depression the same as in schizophrenia? Regional cerebral blood flow during cognitive activation. *British Journal of Psychiatry*, 162:183-92.
- Black, C.M., Wilson, G.T., Labouvie, E., & Heffernan, K. (1997) Selective processing of eating disorder relevant stimuli: does the Stroop Test provide an objective measure of bulimia nervosa? *International Journal of Eating Disorders*, 22:329-33.
- Boeka, A.G., & Lokken, K.L. (2006) The Iowa gambling task as a measure of decision making in women with bulimia nervosa. *Journal of International Neuropsychological Society*, 12:741-5.
- Boghi, A., Sterpone, S., Sales, S., D'Agata, F., Bradac, G.B., Zullo, G., & Munno, D. (2011). In vivo evidence of global and focal brain alterations in anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 192:154-9.
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113:1-20.

- Borkowska, A., & Rybakowski, J.K. (2001). Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disorders*, 3:88-94.
- Bosanac, P., Kurlender, S., Stojanovska, L., Hallam, K., Norman, T., McGrath, C., Burrows, G., Wesnes, K., Manktelow, T., & Olver, J. (2007). Neuropsychological study of underweight and "weight-recovered" anorexia nervosa compared with bulimia nervosa and normal controls. *International Journal of Eating Disorders*, 40:613-21.
- Bradley, S.J., Taylor, M.J., Rovet, J.F., Goldberg, E., Hood, J., Wachsmuth, R., Azcue, M.P., & Pencharz, P.B. (1997). Assessment of brain function in adolescent anorexia nervosa before and after weight gain. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19:20-33.
- Brand, M., Franke-Sievert, C., Jacoby, G.E., Markowitsch, H.J., & Tuschen-Caffier, B. Neuropsychological correlates of decision making in patients with bulimia nervosa. *Neuropsychology*, 21:742-50.
- Braun, D.L., Sunday, S.R., & Halmi, K.A. (1994). Psychiatric comorbidity in patients with eating disorders. *Psychological Medicine*, 24:859-67.
- Brogan, A., Hevey, D., & Pignatti, R. (2010). Anorexia, bulimia, and obesity: shared decision making deficits on the Iowa Gambling Task (IGT). *Journal of International Neuropsychological Society*, 16:711-5.
- Brooks, S.J., Barker, G.J., O'Daly, O.G., Brammer, M., Williams, S.C., Benedict, C., Schiöth, H.B., Treasure, J., & Campbell, I.C. (2011). Restraint of appetite and reduced regional brain volumes in anorexia nervosa: a voxel-based morphometric study. *BMC Psychiatry*, 17:179.
- Brown, R.G., Scott, L.C., Bench, C.J., Dolan, R.J. (1994) Cognitive function in depression: its relationship to the presence and severity of intellectual decline. *Psychological Medicine*, 24:829-47.
- Bulik, C.M., Sullivan, P.F., & Kendler, K.S. (1998). Heritability of binge-eating and broadly defined bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*, 44:1210-8.

- Bulik, C.M., Sullivan, P.F., Joyce, P.R., & Carter, F.A. (1995). Temperament, character, and personality disorder in bulimia nervosa. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 183:593-598.
- Busemeyer, J.R., & Stout, J.C. (2002). A contribution of cognitive decision models to clinical assessment: decomposing performance on the Bechara gambling task. *Psychological Assessment*, 14:253-62.
- Butler, R.W., Jenkins, M.A., Sprock, J., & Braff, D.L. (1992). Wisconsin Card Sorting Test deficits in chronic paranoid schizophrenia. Evidence for a relatively discrete subgroup? *Schizophrenia Research*, 7:169-76.
- Cabrera, A.R., McNally, R.J., & Savage, C.R. (2001). Missing the forest for the trees? Deficient memory for linguistic gist in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 31:1089-94.
- Calero-Elvira, A., Krug, I., Davis, K., Lopez, C., Fernandez-Aranda, F., & Treasure J. (2009). Meta-analysis on drugs in people with eating disorders. *European Eating Disorders Review*, 17:243-59.
- Castellanos, F.X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3:617-28.
- Castro-Fornieles, J., Bargalló, N., Lázaro, L., Andrés, S., Falcon, C., Plana, M.T., & Junqué, C. (2009). A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, 43:331-40.
- Cavallaro, R., Cavedini, P., Mistretta, P., Bassi, T., Angelone, S.M., Ubbiali, A., Bellodi, L. (2003). Basal-corticofrontal circuits in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: a controlled, double dissociation study. *Biological Psychiatry*, 54:437-43.
- Cavedini, P., Bassi, T., Ubbiali, A., Casolari, A., Giordani, S., Zorzi, C., & Bellodi, L. (2004). Neuropsychological investigation of decision-making in anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 127:259-66.

- Cavedini, P., Riboldi, G., D'Annunzi, A., Belotti, P., Cisima, M., & Bellodi, L. (2002). Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia*, 40:205-11.
- Cavedini, P., Zorzi, C., Bassi, T., Gorini, A., Baraldi, C., Ubbiali, A., & Bellodi, L. (2006). Decision-making functioning as a predictor of treatment outcome in anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 145:179-87
- Cella, M., Dymond, S., & Cooper, A. (2010). Impaired flexible decision-making in Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 124:207-10.
- Chamberlain, S.R., Blackwell, A.D., Fineberg, N.A., Robbins, T.W., & Sahakian, B.J.(2005).The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29:399-419.
- Chan, R.C., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E.Y. (2008). Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23:201-16.
- Christ, S.E., Kester, L.E., Bodner, K.E., & Miles, J.H. (2011). Evidence for selective inhibitory impairment in individuals with autism spectrum disorder. *Neuropsychology*, 25:690-701.
- Chugani, D.C., Muzik, O., Rothermel, R., Behen, M., Chakraborty, P., Mangner, T., da Silva, E.A., & Chugani, H.T. (1997). Altered serotonin synthesis in the dentatothalamocortical pathway in autistic boys. *Annals of Neurology*, 42:666-9.
- Claes, L., Nederkoorn, C., Vandereycken, W., Guerrieri, R., & Vertommen, H. (2006). Impulsiveness and lack of inhibitory control in eating disorders. *Eating Behaviors*, 7:196-203.
- Cloninger, C.R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Archives of General Psychiatry*, 44:573-88.
- Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. (2005). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Human Brain Mapping*, 25:409-23.

- Collier, D.A., Arranz, M.J., Li, T., Mupita, D., Brown, N., & Treasure, J. (1997). Association between 5-HT2A gene promoter polymorphism and anorexia nervosa. *Lancet*, 350:412.
- Connan, F., Campbell, I.C., Katzman, M., Lightman, S.L., & Treasure, J. (2003). A neurodevelopmental model for anorexia nervosa. *Physiology & Behavior*, 79:13-24.
- Cooper, M.J., & Fairburn, C.G. (1992). Selective processing of eating, weight and shape related words in patients with eating disorders and dieters. *British Journal of Clinical Psychology*, 31(Pt 3):363-5.
- Crow, T.J., Done, D.J., & Sacker, A. (1995). Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245:61-9.
- Crow, S.J., Peterson, C.B., Swanson, S.A., Raymond, N.C., Specker, S., Eckert, E.D., & Mitchell J.E. (2009). Increased mortality in bulimia nervosa and other eating disorders. *American Journal of Psychiatry*, 166:1342-6.
- Damasio, A.R. (1994). *L'errore di Cartesio*. Adelphi, Milano.
- Damasio, A.R. (1996) The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transaction of the Royal Society of London*, 351:1413-20.
- Danner, U.N., Ouwehand, C., van Haastert, N.L., Hornsveld, H., & de Ridder, D.T. (2012). Decision-making impairments in women with binge eating disorder in comparison with obese and normal weight women. *European Eating Disorders Review*, 20:56-62.
- Danner, U.N., Sanders, N., Smeets, P.A., van Meer, F., Adan, R.A., Hoek, H.W., & van Elburg, A.A. (2012). Neuropsychological weaknesses in anorexia nervosa: set-shifting, central coherence, and decision making in currently ill and recovered women. *International Journal of Eating Disorders*, 45:685-94.
- Darcy, A.M., Fitzpatrick, K.K., Colborn, D., Manasse, S., Datta, N., Aspen, V., Shields, C.S., Le Grange, D., & Lock, J. (2012). Set-shifting among adolescents with bulimic spectrum eating disorders. *Psychosomatic Medicine*, 74:869-72.

- Davidson, E.J., & Wright, P. (2002). Selective processing of weight- and shape-related words in bulimia nervosa: use of a computerised Stroop test. *Eating Behaviors*, 3:261-73.
- Davies, C., Patte, K., Curtis, C., & Reid, C. (2010). Immediate pleasures and future consequences. A neuropsychological study of binge eating and obesity. *Appetite*, 54:208-13.
- Davies, H., & Tchanturia, K. (2005). Cognitive Remediation Therapy as an intervention for acute Anorexia Nervosa: A Case Report. *European Review of Eating Disorders*, 13:311–316.
- Denny, K. (2009). Handedness and depression: evidence from a large population survey. *Laterality*, 14:246-55.
- Derogatis, L.R., Lipman, R.S., & Covi, L. (1973). SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale--preliminary report. *Psychopharmacology Bulletin*, 9:13-28.
- Devlin, B., Bacanu, S.A., Klump, K.L., Bulik, C.M., Fichter, M.M., Halmi, K.A., Kaplan, A.S., Strober, M., Treasure, J., Woodside, D.B., Berrettini, W.H., & Kaye, W.H. (2002). Linkage analysis of anorexia nervosa incorporating behavioral covariates. *Human Molecular Genetics*, 11:689-96.
- Diamond A. (2013). Executive functions. *Annual Review Psychology*, 64:135-68.
- Dobson, K.S., & Dozois, D.J. (2004). Attentional biases in eating disorders: a meta-analytic review of Stroop performance. *Clinical Psychological Review*, 23:1001-22.
- Duchesne, M., Mattos, P., Fontenelle L.F., Veigam H., Rizo, L., & Appolinario, J.C. (2004). Neuropsychology of eating disorders: a systematic review of the literature. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26:107-17.
- Duncan, C.C., Kaye, W.H., Perlstein, W.M., Jimerson, D.C., & Mirsky, A.F. (1985). Cognitive processing in eating disorders: an ERP analysis. *Psychophysiology*, 22: 588.
- Eckert, E.D., Halmi, K.A., Marchi, P., Grove, W., & Crosby, R. (1995). Ten-year follow-up of anorexia nervosa: clinical course and outcome. *Psychological Medicine*, 25: 143-56.

- Elliott R. (2003). Executive functions and their disorders. *British Medical Bulletin*, 65:49-59.
- Enzmann, D.R., & Lane, B. (1977). Cranial computed tomography findings in anorexia nervosa. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1:410-4.
- Evans, C.E., Bowman, C.H., & Turnbull, O.H. (2005). Subjective awareness on the Iowa Gambling Task: the key role of emotional experience in schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27:656-64.
- Evans, J.J., Chua, S.E., McKenna, P.J., & Wilson, B.A. (1997). Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27:635-46.
- Fairburn, C.G., & Beglin, S.J. (1990). Studies of the epidemiology of bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 147:401-8.
- Fairburn, C.G., & Harrison, P.J. (2003). Eating disorders. *Lancet*. 361:407-16.
- Fairburn, C.G., Cooper, Z., & Shafran, R. (2003). Cognitive behaviour therapy for eating disorders: a "transdiagnostic" theory and treatment. *Behaviour Research and Therapy*, 41:509-28.
- Fairburn, C.G., Cooper, Z., Doll, H.A., Norman, P., & O'Connor, M. (2000). The natural course of bulimia nervosa and binge eating disorder in young women. *Archives of General Psychiatry*, 57:659-65.
- Fairburn, C.G., Norman, P.A., Welch, S.L., O'Connor, M.E., Doll, H.A., & Peveler, R.C. (1995). A prospective study of outcome in bulimia nervosa and the long-term effects of three psychological treatments. *Archives of General Psychiatry*, 52:304-12.
- Fairburn, C.G., Welch, S.L., Doll, H.A., Davies, B.A., & O'Connor, M.E. (1997). Risk factors for bulimia nervosa. A community-based case-control study. *Archives of General Psychiatry*, 54:509-17.
- Fassino, S., Pieró, A., Daga, G.A., Leombruni, P., Mortara, P., & Rovera, G.G. (2002). Attentional biases and frontal functioning in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 31:274-83.

- Favaro, A., & Santonastaso, P. (1998). Impulsive e compulsive self-injurious behavior in bulimia nervosa: prevalence and psychological correlates. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 186: 157-165.
- Favaro, A., Caregaro, L., Tenconi, E., Bosello, R., & Santonastaso, P. (2009). Time trends in age at onset of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70:1715-21.
- Favaro, A., Ferrara, S., & Santonastaso, P. (2003). The spectrum of eating disorders in young women: a prevalence study in a general population sample. *Psychosomatic Medicine*, 65:701-8.
- Favaro, A., Tenconi, E., & Santonastaso, P. (2006). Perinatal factors and the risk of developing anorexia and bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 63: 82-88.
- Ferraro, F.R., Wonderlich, S., & Jovic, Z. (1997). Performance variability as a new theoretical mechanism regarding eating disorders and cognitive processing. *Journal of Clinical Psychology*, 53:117-21.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon M., & Williams, J. B. (1995). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder*. New York: Biometric Research Department.
- Fox, C.F. (1981). Neuropsychological correlates of anorexia nervosa. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 11:285-290.
- Friedman, J.I., Harvey, P.D., Coleman, T., Moriarty, P.J., Bowie, C., Parrella, M., White, L., Adler, D., & Davis, K.L. (2001). Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *American Journal of Psychiatry*, 158:1441-8.
- Friedman, N.P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference cognitive functions: A latent variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133:101–135.

- Friedman, N.P., Miyake, A., Corley, R.P., Young, S.E., Defries, J.C., & Hewitt, J.K. (2006). Not all executive functions are related to intelligence. *Psychological Science*, 17:172-9.
- Frith, U. (1989). *Autism: Explaining the enigma*. Frith U & Basil Blackell Publ, Oxford.
- Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, 39:147-65.
- Fuster, J. M. (1997). *The prefrontal cortex* (3rd ed.). Raven Press, New York.
- Gadalla, T. & Piran, N. (2007). Co-occurrence of eating disorders and alcohol use disorders in woman: a meta-analysis. *Archives of Women's Mental Health*, 10: 133-40.
- Galimberti, E., Martoni, R.M., Cavallini, M.C., Erzegovesi, S., & Bellodi, L. (2012). Motor inhibition and cognitive flexibility in eating disorder subtypes. *Progress Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 36:307-12.
- Gambini, O., Abbruzzese, M., & Scarone, S. (1993). Smooth pursuit and saccadic eye movements and Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 48:191–200
- Garfinkel, P.E, Moldofsky, H., & Garner, D.M. The heterogeneity of anorexia nervosa. Bulimia as a distinct subgroup. *Archives of General Psychiatry*, 37:1036-40.
- Garfinkel, P.E., & Garner, D.M. (1982). *Anorexia nervosa: a multidimensional perspective*. Brunner Mazel: New York.
- Garner, D.M., Olmstead, M.P., & Polivy, J. (1983). Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *International Journal of Eating Disorders*, 2: 15-34.
- Gaudio, S., Nocchi, F., Franchin, T, Genovese, E., Cannatà, V., Longo, D., & Fariello, G. (2011). Gray matter decrease distribution in the early stages of Anorexia Nervosa restrictive type in adolescents. *Psychiatry Research*, 191:24-30.
- Gershon, E.S., & Goldin, L.R. (1986). Clinical methods in psychiatric genetics. I. Robustness of genetic marker investigative strategies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 74:113-8.
- Gilbert, S.J., & Burgess, P.W. (2008). Executive function. *Current Biology*, 18:R110-4.

- Gillberg, I.C., Rastam, M., Wentz, E., & Gillberg, C. (2007). Cognitive and executive functions in anorexia nervosa ten years after onset of eating disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29:170-8.
- Glahn, D.C., Cannon, T.D., Gur, R.E., Ragland, J.D., & Gur, R.C. (2000). Working memory constrains abstraction in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 47:34-42.
- Goldberg, E. (2009). *La sinfonia del cervello*. (pp 126). Ed. Ponte delle Grazie, Milano.
- Goldberg, S.C., Halmi, K.A., Casper, R., Eckert, E., & Davis, J.M. (1977). Pretreatment predictors of weight change in anorexia nervosa. In R.A. Vigersky (Ed.), *Anorexia Nervosa* (pp.31-41). New York: Raven Press.
- Goldberg, T.E., Gold, J.M., Greenberg, R., Griffin, S., Schulz, S.C., Pickar, D., Kleinman, J.E., & Weinberger, D.R. (1993). Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *American Journal Psychiatry*, 150:1355-62.
- Gorwood, P., Adès, J., Bellodi, L., Cellini, E., Collier, D.A, Di Bella, D., Di Bernardo, M., Estivill, X., Fernandez-Aranda, F., Gratacos, M., Hebebrand, J., Hinney, A., Hu, X., Karwautz, A., Kipman, A., Mouren-Siméoni, M.C., Nacmias, B., Ribasés, M., Remschmidt, H., Ricca, V., Rotella, C.M., Sorbi, S., Treasure, J. (2002). The 5-HT(2A) -1438G/A polymorphism in anorexia nervosa: a combined analysis of 316 trios from six European centres. *Molecular Psychiatry*, 7:90-4.
- Gottesman, I.I., & Gould, T.D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160:636-45.
- Green, M.W., Elliman, N.A., Wakeling, A., & Rogers, P.J. (1996). Cognitive functioning, weight change and therapy in anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, 30:401-10.
- Grunwald, M., Ettrich, C., Assmann, B., Dähne, A., Krause, W., Busse, .F, & Gertz, H.J. (2001). Deficits in haptic perception and right parietal theta power changes

- in patients with anorexia nervosa before and after weight gain. *International Journal of Eating Disorders*, 29:417-28.
- Guillaume, S., Sang, C.N., Jaussent, I., Raingeard, I., Bringer, J., Jollant, F., & Courtet, P. (2010). Is decision making really impaired in eating disorders? *Neuropsychology*, 24:808-12.
- Halmi, K.A., Dekirmenjian, H., Davis, J.M., Casper, R., & Goldberg, S. Catecholamine metabolism in anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 35:458-60.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23:56-62.
- Hamsher, Kde S., Halmi, K.A., & Benton, A.L. (1981). Prediction of outcome in anorexia nervosa from neuropsychological status. *Psychiatry Research*, 4:79-88.
- Happé, F., & Frith, U. (2006). The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36:5-25.
- Harrison, A., Tchanturia, K., & Treasure, J. (2011). Measuring state trait properties of detail processing and global integration ability in eating disorders. *World Journal of Biological Psychiatry*, 12:462-72.
- Hartman, M., Steketee, M.C., Silva, S., Lanning, K., & Andersson, C. (2003). Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: the role of working memory. *Schizophrenia Research*, 63:201–217.
- Harvey, P.D., Lombardi, J., Leibman, M., White, L., Parrella, M., Powchik, P., & Davidson, M. (1996). . Cognitive impairment and negative symptoms in geriatric chronic schizophrenic patients: a follow-up study. *Schizophrenia Research*, 22:223-31.
- Head, D., Bolton, D., & Hymas, N. (1989). Deficit in cognitive shifting ability in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 25:929-37.
- Hebebrand, J., Casper, R., Treasure, J., & Schweiger, U. (2004). The need to revise the diagnostic criteria for anorexia nervosa. *Journal of Neural Transmission*, 111:827-40.

- Heinrichs, R.W. (1990). Variables associated with Wisconsin Card Sort Test performance in neuropsychiatric patients referred for assessment. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 3:107–112.
- Henry, J.D. (2006). A meta-analytic review of Wisconsin Card Sorting Test and verbal fluency performance in obsessive-compulsive disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, 11:156-76.
- Herzog, D.B., Dorer, D.J., Keel, P.K., Selwyn, S.E., Ekeblad, E.R., Flores, A.T., Greenwood, D.N., Burwell, R.A., & Keller, M.B. (1999). Recovery and relapse in anorexia and bulimia nervosa: a 7.5-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38:829-37.
- Hill, E.L. (2004). Evaluating the theory of executive dysfunction in autism. *Developmental Review*, 24:189–233.
- Hinney, A., Remschmidt, H., & Hebebrand, J. (2000). Candidate gene polymorphisms in eating disorders. *European Journal of Pharmacology*, 410:147-159.
- Hoek, H.W., & van Hoeken, D. (2003). Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 34: 383-396.
- Holland, A.J., Sicotte, N., & Treasure, J. (1988). Anorexia nervosa: evidence for a genetic basis. *Journal of Psychosomatic Research*, 32:561-71.
- Holliday, J., Tchanturia, K., Landau, S., Collier, D., & Treasure, J. (2005). Is impaired set-shifting an endophenotype of anorexia nervosa? *American Journal of Psychiatry*, 162:2269-75.
- Huas, C., Godart, N., Caille, A., Pham-Scottez, A., Foulon, C., Divac, S.M., Lavoisy, G., Guelfi, J.D., Falissard, B., & Rouillon, F. (2013). Mortality and its predictors in severe bulimia nervosa patients. *European Eating Disorders Review*, 21:15-9.
- Hudson, J.I., Pope, H.G. Jr, Jonas, J.M., Yurgelun-Todd, D., & Frankenburg, F.R. (1987). A controlled family history study of bulimia. *Psychological Medicine*, 17:883-90.
- Hughes, C., Kumari, V., Soni, Q., Das, M., Binneman, B., Drozd, S., O'Neil, S., Mathew, V., & Sharma, T. (2002). Longitudinal study of symptoms and

- cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 123:243–55.
- Huizinga, M., Dolan, C.V., & van der Molen, M.W. (2006). Age-related change in executive function: developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*, 44:2017-36.
- Jacobi, C., Hayward, C., de Zwaan, M., Kraemer, H.C., & Agras, W.S. (2004). Coming to terms with risk factors for eating disorders: application of risk terminology and suggestions for a general taxonomy. *Psychological Bulletin*, 130:19-65.
- Jimerson, D.C., Lesem, M.D., Kaye, W.H., & Brewerton, T.D. (1992). Low serotonin and dopamine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid from bulimic patients with frequent binge episodes. *Archives of General Psychiatry*, 49:132-8.
- Joos, A.A., Perlov, E., Büchert, M., Hartmann, A., Saum, B., Glauche, V., Freyer, T., Weber-Fahr, W., Zeeck, A., & Tebartz van Elst, L. (2011). Magnetic resonance spectroscopy of the anterior cingulate cortex in eating disorders. *Psychiatry Research*, 191:196-200.
- Jurado, M.B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, 17:213-33.
- Kane, M.J., & Engle, R.W. (2000). Working-memory capacity, proactive interference, and divided attention: limits on long-term memory retrieval. *Journal of Experimental Psychology, Learning, Memory and Cognition*, 26:336-58.
- Kane, M.J., & Engle, R.W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: an individual-differences perspective. *Psychonomic Bulletin & Review*, 9:637-71.
- Katzman, D.K., Christensen, B., Young, A.R., & Zipursky, R.B. (2001). Starving the brain: structural abnormalities and cognitive impairment in adolescents with anorexia nervosa. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 6:146-52.
- Kaye, W., Gendall, K., & Strober, M. (1988). Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*, 44:825-38.

- Kaye, W.H., Devlin, B., Barbarich, N., Bulik, C.M., Thornton, L., Bacanu, S.A., Fichter, M.M., Halmi, A., Kaplan, A.S., Strober, M., Woodside, D.B., Bergen, A.V., Crow, S., Mitchell, J., Rotondo, A., Mauri, M., Cassano, G., Keel P., Plotnicov, K., Pollice, C., Klump, K.L., Lilenfeld, L.R., Ganjei, J.K., Quadflieg, N., & Berrettini, W.H. (2004). Genetic analysis of bulimia nervosa: methods and samples description. *International Journal of Eating Disorders*, 5: 556-570.
- Kaye, W.H., Ebert, M.H., Gwirtsman, H.E., & Weiss, S.R. (1984). Differences in brain serotonergic metabolism between nonbulimic and bulimic patients with anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 141:1598-601.
- Kaye, W.H., Frank, G.K., Meltzer, C.C., Price, J.C., McConaha, C.W., Crossan, P.J., Klump, K.L., & Rhodes, L. (2001). Altered serotonin 2A receptor activity in women who have recovered from bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 158:1152-5.
- Kaye, W.H., Fudge, J.L., & Paulus, M. (2009). New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews Neuroscience*, 10:573-84.
- Kaye, W.H., Greeno, C.G., Moss, H., Fernstrom, J., Fernstrom, M., Lilenfeld, L.R., Welltzin, T.E., & Mann, J.J. (1998). Alterations in serotonin activity and psychiatric symptomatology after recover from bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 55: 927-935.
- Keel P.K., Brown T.A., Holland L.A., & Bodell L.P. (2012). Empirical classification of eating disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8:381-404
- Keel, P.K., Dorer, D.J., Eddy, K.T., Franko, D., Charatan, D.L., & Herzog D.B. (2003). Predictors of mortality in eating disorders. *Archives of General Psychiatry*, 60:179-83.
- Keel, P.K., Mitchell, J.E., Miller, K.B., Davis, T.L., & Crow, S.J. (1999) Long-term outcome of bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 56:63-9.
- Kemper, T.L., & Bauman, M. (1998). Neuropathology of infantile autism. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 57:645-52.

- Kemps, E., Tiggemann, M., Wade, T., Ben-Tovim, D., & Breyer, R. (2006). Selective working memory deficits in anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*, 14:97 - 103.
- Kerns, J.G., Nuechterlein, K.H., Braver, T.S., Barch, D.M. (2008). Executive functioning component mechanisms and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64:26-33.
- Keski-Rahkonen, A., Hoek, H.W., Linna, M.S., Raevuori, A., Sihvola, E., Bulik, C.M., Rissanen, A., & Kaprio, J. (2009). Incidence and outcomes of bulimia nervosa: a nationwide population-based study. *Psychological Medicine*, 39:823-31.
- Kester, H.M., Sevy, S., Yechiam, E., Burdick, K.E., Cervellione, K.L., & Kumra, S. Decision-making impairments in adolescents with early-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 85:113-23.
- Kim, Y.R., Kim, J.E., & Kim, M.H. (2010). Impaired Set-Shifting Ability in Patients with Eating Disorders, Which Is Not Moderated by Their Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Genotype. *Psychiatry Investigation*, 7:298-301.
- Kimberg, D.Y., D'Esposito, M., & Farah, M.J. (1997) Cognitive Functions in the Prefrontal Cortex: Working Memory and Executive Control. *Current Directions in Psychological Science*, 6:185-192
- Kingston, K., Szmukler, G., Andrewes, D., Tress, B., Desmond, P. (1996). Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychological Medicine*, 26:15-28.
- Koren, D., Seidman, L.J., Harrison, R.H., Lyons, M.J., Kremen, W.S., Caplan, B., Goldstein, J.M., Faraone, S.V., & Tsuang, M.T. (1998). Factor structure of the Wisconsin Card Sorting Test: dimensions of deficit in schizophrenia. *Neuropsychology*, 12:289–302.
- Kuelz, A.K., Hohagen, F., & Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biological Psychology*, 65:185-236.

- Laiacona, M., Inzaghi, M.G., De Tanti, A., & Capitani, E. (2000). Wisconsin card sorting test: a new global score, with Italian norms, and its relationship with the Weigl sorting test. *Neurological Science*, 21:279-91.
- Lauer, C.J., Gorzewski, B., Gerlinghoff, M., Backmund, H., & Zihl, J. (1999). Neuropsychological assessments before and after treatment in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, 33:129-38.
- Lehto, J.E., Juujärvi, P., Kooistra, L., Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, 21:59–80.
- Lena, S.M., Fiocco, A.J., Leyenaar, .JK. (2004). The role of cognitive deficits in the development of eating disorders. *Neuropsychology Review*, 14:99-113.
- Lewis, S.J., Dove, A., Robbins, T.W., Barker, R.A., & Owen, AM. (2004). Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *European Journal of Neuroscience*, 19:755-60.
- Lezac, M., (1983). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford Univ. Press.
- Lezac, M.D. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford:Oxford University Press.
- Liao, P.C., Uher, R., Lawrence, N., Treasure, J., Schmidt, U., Campbell, I.C., Collier, D.A., & Tchanturia, K. (2009). An examination of decision making in bulimia nervosa. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31:455-61.
- Lilenfeld, L.R., Kaye, W.H., Greeno, C.G., Merikangas, K.R., Plotnicov, K., Pollice, C., Rao, R., Strober, M., Bulik, C.M., & Nagy, L. (1998). A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. *Archives of General Psychiatry*, 55:603-10.
- Logan, G.D., Cowan, W.B., & Davis, K.A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performormance*, 10:276-91.
- Lopez, C., Tchanturia, K., Stahl, D, & Treasure, J. (2008d). Central coherence in eating disorders: a systematic review. *Psychological Medicine*, 38:1393-404.

- Lopez, C., Tchanturia, K., Stahl, D., & Treasure, J. (2008a). Weak central coherence in eating disorders: a step towards looking for an endophenotype of eating disorders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31:117-25.
- Lopez, C., Tchanturia, K., Stahl, D., Booth, R., Holliday, J., & Treasure, J. (2008b). An examination of the concept of central coherence in women with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 41:143-52.
- Lopez, C.A., Tchanturia, K., Stahl, D., & Treasure, J. (2008c) Central coherence in women with bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 41:340-7.
- Lou, H.C., Henriksen, L., & Bruhn, P. (1984). Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Archives of Neurology*, 41:825-9.
- Luciana, M., & Nelson, C.A. (2002). Assessment of neuropsychological function through use of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery: performance in 4- to 12-year-old children. *Developmental Neuropsychology*, 22:595-624.
- Luria, A.R. (1966). *Higher cortical function in man*. Oxford, England: Basic Books.
- Mancuso, M., & Magnani, N. (2010). Funzioni esecutive, alterazioni comportamentali e disturbi psichiatrici. In: *Le funzioni esecutive. Valutazione e riabilitazione*. A cura di Cantagallo, A., Spintoni, G., Antonucci, G. Carocci Faber, (pag 102-104).
- Mataix-Cols, D., Junqué, C., Sánchez-Turet, M., Vallejo, J., Verger, K., & Barrios, M. (1999). Neuropsychological functioning in a subclinical obsessive-compulsive sample. *Biological Psychiatry*, 45:898-904.
- Mathias, J.L., & Kent, P.S. (1998). Neuropsychological consequences of extreme weight loss and dietary restriction in patients with anorexia nervosa. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20:548-64.
- Maxwell, J.K., Tucker, D.M., & Townes, B.D. (1984). Asymmetric cognitive function in anorexia nervosa. *International Journal of Neuroscience*, 24:37-44.

- Medland, S.E., Duffy, D.L., Wright, M.J., Geffen, G.M., Hay, D.A., Levy, F., van-Beijsterveldt, C.E., Willemsen, G., Townsend, G.C., White, V., Hewitt, A.W., Mackey, D.A., Bailey, J.M., Slutske, W.S., Nyholt, D.R., Treloar, S.A., Martin, N.G., & Boomsma, D.I. (2009). Genetic influences on handedness: data from 25,732 Australian and Dutch twin families. *Neuropsychologia*, 47:330-7
- Mitchell, J.E., Hatsukami, D., Eckert, E.D., & Pyle, R.L. (1985). Characteristics of 275 patients with bulimia. *American Journal of Psychiatry*, 142:482-5.
- Miyake, A., & Shah, P. (1999). Toward unified theories of working memory: emerging general consensus, unresolved theoretical issue, and future research directions. In Miyake, A., & Shah, P. (Eds.), *Models of working memory: mechanism of active maintenance and executive control* (pp.442-481). New York: Cambridge Univ. Press.
- Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A., & Wager, T.D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41:49-100.
- Mobbs, O., Van der Linden, M., d'Acremont, M., & Perroud, A. (2008). Cognitive deficits and biases for food and body in bulimia: investigation using an affective shifting task. *Eating Behaviors*, 9:455-61.
- Monchi, O., Petrides, M., Strafella, A.P., Worsley, K.J., & Doyon, J. (2006). Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Annals of Neurology*, 59:257-64.
- Monsell, S. (1996). Control of mental processes. In V. Bruce (Ed.), *Unsolved mysteries of the mind: tutorial essays in cognition* (pp.93-148). Hove, UK: Erlbaum.
- Morice, R., & Delahunty, A. (1996). Frontal/executive impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22:125-37.
- Moritz, S., Kloss, M., Jahn, H., Schick, M., & Handm I. (2003). Impact of comorbid depressive symptoms on nonverbal memory and visuospatial performance in obsessive-compulsive disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, 8:261-72.

- Morris, N., & Jones, D.M. (1990). Memory updating in working memory: The role of the central executive. *British Journal of Psychology*, 81:111–121.
- Mühlau, M., Gaser, C., Ilg, R., Conrad, B., Leibl, C., Cebulla, M.H., Backmund, H., Gerlinghoff, M., Lommer, P., Schnebel, A., Wohlschläger, A.M., Zimmer, C., & Nunnemann, S. (2007). Gray matter decrease of the anterior cingulate cortex in anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 164:1850-7.
- Murphy, R., Nutzinger, D.O., Paul, T., & Lelow, B. (2002). Dissociated conditional-associative learning in anorexia nervosa. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24:176-86.
- Must, A., Szabó, Z., Bódi, N., Szász, A., Janka, Z., & Kéri, S. (2006). Sensitivity to reward and punishment and the prefrontal cortex in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 90:209-15.
- Newman, P. J., & Sweet, J. J. (1986). The effects of clinical depression on the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 8:109–114.
- Norman, D.A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behavior. In: *Consciousness and self regulation*. Davidson, R.J. Schwartz, G.E., Shapiro D. Eds. Plenum press Publ, New York, pp 1-18.
- O'Brien, K.M. & Vincent, N.K. (2003). Psychiatric comorbidity in anorexia nervosa and bulimia nervosa: nature, prevalence, and causal relationship. *Clinical Psychology Review*, 23: 57-74.
- Oberndorfer, T.A., Kaye, W.H., Simmons, A.N., Strigo, I.A., & Matthews, S.C. (2011). Demand-specific alteration of medial prefrontal cortex response during an inhibition task in recovered anorexic women. *International Journal of Eating Disorders*, 44:1-8.
- O'Connor, N., & Hermelin, B. (1967). Auditory and visual memory in autistic and normal children. *Journal of Mental Deficiency Research*, 11:126-31.
- Okasha, A., Rafaat, M., Mahallawy, N., El Nahas, G., El Dawla, A.S., Sayed, M., & El Kholi, S. (2000). Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101:281-5.

- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9:97-113.
- Osterrieth, P. (1944). The test of copying a complex figure: a contribution to the study of perception and memory. *Archives de Psychologie*, 30:206-356.
- Ozonoff, S. & McEvoy, R.E. (1994) A longitudinal study of executive function and theory of mind development in autism. *Developmental. Psychopathology*, 6:415-431
- Ozonoff, S., & Jensen, J. (1999). Brief report: specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29:171-7.
- Palazidou, E., Robinson, P., & Lishman, W.A. (1990). Neuroradiological and neuropsychological assessment in anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, 20:521-7.
- Peebles, R., Wilson, J.L., & Lock, J.D. (2011). Self-injury in adolescent with eating disorders: correlates and provider bias. *The Journal of Adolescent Health*, 48: 310-3.
- Pendleton Jones, B.P., Duncan, C.C., Brouwers, P., Mirsky, A.F. (1991). Cognition in eating disorders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13:711-28.
- Pennington, B.F., & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37:51-87.
- Peterson, L. R., & Peterson, M. J. (1959). Short-term retention of individual verbal items. *Journal of Experimental Psychology*, 58: 193-198.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C. (1997). Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychological Medicine*, 27:1277-85.
- Qiu, A., Crocetti, D., Adler, M., Mahone, E.M., Denckla, M.B., Miller, M.I., & Mostofsky, S.H. (2009). Basal ganglia volume and shape in children with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 166:74-82.

- Rajender, G., Bhatia, M.S., Malhotra, S., Dunggulan, A.A., & Chaudhary, D. (2009). Recent research in neurobiology of Obsessive Compulsive Disorder and endophenotypes. *Dehli Psychiatry Journal*, 12:285-290.
- Ramadhani, M.K., Koomen, I., Grobbee, D.E., van Donselaar, C.A., Marceline van Furth, A., & Uiterwaal, C.S. (2006). Increased occurrence of left-handedness after severe childhood bacterial meningitis: support for the pathological left-handedness hypothesis. *Neuropsychologia*, 44:2526-32.
- Raskin, A., Friedman, A.S., & DiMascio, A. (1982). Cognitive and performance deficits in depression. *Psychopharmacology Bulletin*, 18:196-202.
- Reas, D.L., Williamson, D.A., Martin, C.K., & Zucker, N.L. (2000). Duration of illness predicts outcome for bulimia nervosa: a long-term follow-up study. *International Journal of Eating Disorders*, 27:428-34.
- Roberto, C.A., Mayer, L.E., Brickman, A.M., Barnes, A., Muraskin, J., Yeung, L.K., Steffener, J., Sy, M., Hirsch, J., Stern, Y., & Walsh, B.T. (2011). Brain tissue volume changes following weight gain in adults with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 44:406-11.
- Roberts, M.E., Tchanturia, K., & Treasure, J.L. (2010). Exploring the neurocognitive signature of poor set-shifting in anorexia and bulimia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, 44:964-70.
- Roberts, M.E., Tchanturia, K., & Treasure, J.L. (2012). Is attention to detail a similarly strong candidate endophenotype for anorexia nervosa and bulimia nervosa? *World Journal of Biological Psychiatry*, 23.
- Roberts, M.E., Tchanturia, K., Stahl, D., Southgate, L., & Treasure, J. (2007). A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorders. *Psychological Medicine*, 37:1075-84.
- Rogers, R.D., Tunbridge, E.M., Bhagwagar, Z., Drevets, W.C., Sahakian, B.J., & Carter C.S. (2003). Tryptophan depletion alters the decision-making of healthy volunteers through altered processing of reward cues. *Neuropsychopharmacology*, 28:153-62.

- Rosval, L., Steiger, H., Bruce, K., Israël, M., Richardson, J., & Aubut, M. (2006). Impulsivity in women with eating disorders: problem of response inhibition, planning, or attention? *International Journal of Eating Disorders*, 39:590-3.
- Royall, D.R., Lauterbach, E.C., Cummings, J.L., Reeve, A., Rummans, T.A., Kaufer, D.I., LaFrance, W.C. Jr., & Coffey, CE. (2002). Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 14:377-405.
- Rozenstein, M.H., Latzer, Y., Stein, D., & Eviatar, Z. (2011). Neuropsychological psychopathology measures in women with eating disorders, their healthy sisters, and nonrelated healthy controls. *Comprehensive Psychiatry*, 52:587-95.
- Russell, G.F.M. (1979). Bulimia Nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, 9:429-448.
- Russell, J., Jarrold, C., & Hood, B. (1999). Two intact executive capacities in children with autism: implications for the core executive dysfunctions in the disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29:103-12.
- Salmond, C.H., de Haan, M., Friston, K.J., Gadian, D.G., & Vargha-Khadem, F. (2003). Investigating individual differences in brain abnormalities in autism. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Science*, 358:405-13.
- Santonastaso, P. (1995). Q.D.A. Questionario per i Disturbi dell'Alimentazione. Manoscritto non pubblicato.
- Savage, C.R., Baer, L., Keuthen, N.J., Brown, H.D., Rauch, S.L., & Jenike, M.A. (1999). Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 45:905-16.
- Savard, R.J., Rey, A.C., & Post, R.M. (1980). Halstead-Reitan Category Test in bipolar and unipolar affective disorders. Relationship to age and phase of illness. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 168:297-304.

- Schäfer, A., Vaitl, D., & Schienle, A. (2010). Regional grey matter volume abnormalities in bulimia nervosa and binge-eating disorder. *Neuroimage*, 50:639-43.
- Seidman, L.J., Kremen, W.S., Koren, D., Faraone, S.V., Goldstein, J.M., & Tsuang, M.T. (2002). A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophrenia Research*, 53:31-44.
- Shah, A., & Frith, U. (1993). Why do autistic individuals show superior performance on the block design task?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34:1351-1364.
- Shallice, T., & Burgess, P.W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114:727-41.
- Shin, M.S., Park, S.Y., Park, S.R., Seol, S.H., & Kwon, .JS. (2006). Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Nature Protocols*, 1:892-9.
- Shibley, J.E., Kupfer, D.J., Spiker, D.G., Shaw, D.H., Coble, P.A., Neil, J.F., & Cofsky, J. (1981). Neuropsychological assessment and EEG sleep in affective disorders. *Biological Psychiatry*, 16:907-18.
- Shu, B.C., Lung, F.W., Tien, A.Y., Chen, B.C. (2001). Executive function deficits in non-retarded autistic children. *Autism*, 5:165-74
- Shurman, B., Horan, W.P., & Nuechterlein, K.H. (2005). Schizophrenia patients demonstrate a distinctive pattern of decision-making impairment on the Iowa Gambling Task. *Schizophrenia Research*, 72:215-24.
- Silberman, E.K., Weingartner, H., & Post, R.M. (1983). Thinking disorder in depression. *Archives of General Psychiatry*, 40:775-80.
- Sitskoorn, M.M., Aleman, A., Ebisch, S.J., Appels, M.C., & Kahn, R.S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 71:285-95.
- Smeets, M.A., Kosslyn, S.M. (2001). Hemispheric differences in body image in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 29:409-416.

- Smink, F.R., van Hoeken, D., & Hoek, H.W. (2012). Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Current Psychiatry Reports*, 14:406-14.
- Smith, K.A., Fairburn, C.G., & Cowen, P.J. (1999). Symptomatic relapse in bulimia nervosa following acute tryptophan depletion. *Archives of General Psychiatry*, 56:171-6.
- Smoski, M.J., Lynch, T.R., Rosenthal, M.Z., Cheavens, J.S., Chapman, A.L., & Krishnan, R.R. (2008). Decision-making and risk aversion among depressive adults. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 39:567-76.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., & Lushene, R.E. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Stein, D., Kaye, W.H., Matsunaga, H., Orbach, I., Har-Even, D., Frank, G., McConah, C.W., & Rao, R. (2002). Eating-related concerns, mood, and personality traits in recovered bulimia nervosa subjects: a replication study. *International Journal of Eating Disorders*, 32:225-229.
- Steinglass, J.E., Walsh, B.T., & Stern, Y. (2006). Set shifting deficit in anorexia nervosa. *Journal of International Neuropsychological Society*, 12:431-5.
- Steinhausen, H.C. (1999). Eating disorders. In: Steinhausen, H.C., Verhulst, F. (eds) *Risk and outcome in developmental psychopathology*. Oxford University Press, Oxford pp 210-230.
- Strober, M., Freeman, R., & Morrell, W. (1997). The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10–15 years in a prospective study. *International Journal of Eating Disorders*, 22:339–360.
- Strober, M., Freeman, R., Lampert, C., & Diamond, J. (2007). The association of anxiety disorders and obsessive compulsive personality disorder with anorexia nervosa: evidence from a family study with discussion of nosological and neurodevelopmental implications. *International Journal of Eating Disorders*, 40 Suppl:S46-51.

- Strober, M., Freeman, R., Lampert, C., Diamond, J., & Kaye, W. (2000). Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *American Journal of Psychiatry*, 157:393-401.
- Stuss, D.T., & Alexander, M.P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, 63:289-98.
- Stuss, D.T., & Benson, D.F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven.
- Stuss, D.T., Alexander, M.P., Floden, D., Binns, M.A., Levine, B., & McIntosh, A.R., et al., (2002). Fractionation and localization of distinct frontal lobe processes: evidence from local lesions in humans. In Stuss, D.T., & Knight, R.T. (Eds.). *Principles of frontal lobe function* (pp. 392-407). New York, NY: Oxford University Press.
- Stuss, D.T., Shallice, T., Alexander, M.P., & Picton, T.W. (1995). A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. *Annals of the New York Academy of Science*, 15:191-211.
- Suchan, B., Busch, M., Schulte, D., Grönemeyer, D., Herpertz, S., & Vocks, S. (2010). Reduction of gray matter density in the extrastriate body area in women with anorexia nervosa. *Behavioural Brain Research*, 206:63-7.
- Svaldi, J., Brand, M., & Tuschen-Caffier, B. (2010). Decision-making impairments in women with binge eating disorder. *Appetite*, 54:84-92.
- Swanson, S.A., Crow, S.J., Le Grange, D., Swendsen J., & Merikangas, K.R. (2011). Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Archives of General Psychiatry*, 68:714-23.
- Sweeney, J.A., Kmiec, J.A., & Kupfer, D.J. (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry*, 48:674-84.
- Szmukler, G.I., Andrewes, D., Kingston, K., Chen, L., Stargatt, R., & Stanley, R. (1992). Neuropsychological impairment in anorexia nervosa: before and after refeeding. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14:347-52.

- Tchanturia, K., Campbell, I.C., Morris, R., & Treasure, J. (2005). Neuropsychological studies in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 37 Suppl:S72-6.
- Tchanturia, K., Davies, H., Lopez, C., Schmidt, U., Treasure, J., & Wykes, T. (2008). Neuropsychological task performance before and after cognitive remediation in anorexia nervosa: a pilot case-series. *Psychological Medicine*, 38:1371-3
- Tchanturia, K., Davies, H., Roberts, M., Harrison, A., Nakazato, M., Schmidt, U., Treasure, J., & Morris, R. (2012). Poor cognitive flexibility in eating disorders: examining the evidence using the Wisconsin Card Sorting Task. *PLoS One*. 7:e28331.
- Tchanturia, K., Liao, P.C., Uher, R., Lawrence, N., Treasure, J., & Campbell, I.C. (2007). An investigation of decision making in anorexia nervosa using the Iowa Gambling Task and skin conductance measurements. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13:635-41.
- Tchanturia, K., Morris, R.G., Anderluh, M.B., Collier, D.A., Nikolaou, V., Treasure, J. (2004). Set shifting in anorexia nervosa: an examination before and after weight gain, in full recovery and relationship to childhood and adult OCPD traits. *Journal of Psychiatric Research*, 38:545-52.
- Tenconi, E., Santonastaso, P., Degortes, D., Bosello, R., Titton, F., Mapelli, D., & Favaro, A. (2010). Set-shifting abilities, central coherence, and handedness in anorexia nervosa patients, their unaffected siblings and healthy controls: exploring putative endophenotypes. *World Journal of Biological Psychiatry*, 11:813-23.
- Touyz, S.W., Beaumont, P.J.V., & Johnstone, L.C. (1986). Neuropsychological correlates of dieting disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 5: 1025-1034.
- Trace, S.E., Thornton, L.M., Root, T.L., Mazzeo, S.E., Lichtenstein, P., Pedersen, N.L., & Bulik, C.M. (2012). Effects of reducing the frequency and duration criteria for binge eating on lifetime prevalence of bulimia nervosa and binge eating

- disorder: implications for DSM-5. *International Journal of Eating Disorders*, 45:531-6.
- Trichard, C., Martinot, J.L., Alagille, M., Masure, M.C., Hardy, P., Ginestet, D., & Féline, A. (1995). Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychological Medicine*, 25:79-85.
- Uher, R., Murphy, T., Brammer, M.J., Dalgleish, T., Phillips, M.L., Ng, V.W., Andrew, C.M., Williams, S.C., Campbell, I.C., & Treasure, J. (2004). Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *American Journal of Psychiatry*, 161:1238-46.
- Uher, R., Murphy, T., Friederich, H.C., Dalgleish, T., Brammer, M.J., Giampietro, V., Phillips, M.L., Andrew, C.M., Ng, V.W., Williams, S.C., Campbell, I.C., & Treasure, J. (2005). Functional neuroanatomy of body shape perception in healthy and eating-disordered women. *Biological Psychiatry*, 58:990-7.
- Van den Eynde, F., Guillaume, S., Broadbent, H., Stahl, D., Campbell, I.C., Schmidt, U., & Tchanturia, K. (2011). Neurocognition in bulimic eating disorders: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124:120-40.
- Van den Eynde, F., Suda, M., Broadbent, H., Guillaume, S., Van den Eynde, M., Steiger, H., Israel, M., Berlim, M., Giampietro, V., Simmons, A., Treasure, J., Campbell, I., & Schmidt, U. (2012). Structural magnetic resonance imaging in eating disorders: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *European Eating Disorders Review*, 20:94-105.
- van der Hoorn, A., Oldehinkel, A.J., Ormel, J., Bruggeman, R., Uiterwaal, C.S., & Burger, H. (2010). Non-right-handedness and mental health problems among adolescents from the general population: The Trails Study. *Laterality*, 15:304-16.
- Verbruggen, F., & Logan, G.D. (2008). Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends in Cognitive Science*, 12:418-24.
- Vuoksima, E., Koskenvuo, M., Rose, R.J., & Kaprio, J. (2009). Origins of handedness: a nationwide study of 30,161 adults. *Neuropsychologia*, 47:1294-301.

- Wager, T.D., & Smith, E.E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 3:255-74.
- Wagner, A., Greer, P., Bailer, U.F., Frank, G.K., Henry, S.E., Putnam, K., Meltzer, C.C., Ziolkowski, S.K., Hoge, J., McConaha, C., & Kaye, W.H. (2006). Normal brain tissue volumes after long-term recovery in anorexia and bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*, 59:291-3.
- Wechsler, D. (1981). Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-R). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Whitney, J., Easter, A., & Tchanturia, K. (2008). The patients experiences in cognitive exercise intervention for anorexia nervosa: Qualitative findings. *International Journal of Eating Disorders*, 41:542–50.
- Wilder, K.E., Weinberger, D.R., & Goldberg, T.E. (1998). Operant conditioning and the orbitofrontal cortex in schizophrenic patients: unexpected evidence for intact functioning. *Schizophrenia Research*, 30:169-74.
- Willcutt, E.G., Doyle, A.E., Nigg, J.T., Faraone, S.V., & Pennington, B.F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, 57:1336-46.
- Wobrock, T., Ecker, U.K., Scherk, H., Schneider-Axmann, T., Falkai, P., & Gruber, O. (2009). Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia. *World Journal of Biological Psychiatry*, 10(4 Pt 2):442-51.
- Wolfe, J., Granholm, E., Butters, N., Saunders, E., & Janowsky, D. (1987) Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 13:83-92.
- Woodside, D.B., Bulik, C.M., Halmi, K.A., Fichter, M.M., Kaplan, A., Berrettini, W.H., Strober, M., Treasure, J., Lilienfeld, L., Klump, K., & Kaye, W.H. (2002). Personality, perfectionism, and attitudes toward eating in parents of individuals with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 31:290-9.
- Yáñez-Téllez, G., Romero-Romero, H., Rivera-García, L., Prieto-Corona, B., Bernal-Hernández, J., Marosi-Holczberger, E., Guerrero-Juárez, V., Rodríguez-

- Camacho, M., & Silva-Pereyra, J.F. (2012). Cognitive and executive functions in ADHD. *Actas Espanolas Psiquiatria*, 40:293-8.
- Ziegler, A., Hebebrand, J., Görg, T., Rosenkranz, K., Fichter, M., Herpertz-Dahlmann, B., Remschmidt, H., & Hinney, A. (1999). Further lack of association between the 5-HT2A gene promoter polymorphism and susceptibility to eating disorders and a meta-analysis pertaining to anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry*, 4:410-2.
- Zielinski, C.M., Taylor, M.A., & Juzwin, K.R. (1991). Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 4:110-26.
- Zilbovicius, M., Garreau, B., Samson, Y., Remy, P., Barthélémy, C., Syrota, A., & Lelord G. Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *American Journal of Psychiatry*, 152:248-52.
- Zoccolotti, P. (2010). Le funzioni esecutive: quadri clinici e ipotesi interpretative. In: *Le funzioni esecutive. Valutazione e riabilitazione*. A cura di Cantagallo, A., Spintoni, G., Antonucci, G. Carocci Faber, (pp 15-33).