

## **Impatto di interventi psicofarmacologici, psicoterapeutici e combinati sulla flessibilità cognitiva nei disturbi mentali.**

Con flessibilità cognitiva si intende un costrutto psicologico che rientra all'interno del concetto più ampio di "Funzioni Esecutive" e indica la capacità di modificare e adattare il proprio comportamento in risposta ad un ambiente che cambia (Canas et al., 2003; Armbruster et al., 2012). La letteratura suggerisce che una maggiore flessibilità cognitiva sia associata ad una maggiore capacità di apprendimento, di fronteggiare gli eventi negativi e stressanti della vita (Genet & Siemer, 2011), nonché ad una migliore qualità della vita (Davis et al., 2010). Al contrario, una ridotta flessibilità cognitiva può comportare una tendenza a perseverare in comportamenti disfunzionali e disadattivi. Il *reversal learning* o apprendimento inverso, una componente della flessibilità cognitiva, è compromesso dallo stress cronico (Blackburn-Munro G. & Blackburn-Munro R., 2001). I pazienti con depressione maggiore presentano un deficit di flessibilità cognitiva (Stange et al., 2017), più evidente nell'esecuzione di compiti che richiedono l'elaborazione di stimoli carichi emotivamente, piuttosto che neutri (Murphy et al., 2012). Una ridotta flessibilità cognitiva, associata a una ridotta connettività funzionale tra le aree dello striato e della corteccia prefrontale laterale, è stata evidenziata anche coloro che soffrono di disturbo ossessivo-compulsivo che tendono a rimanere bloccati in specifici schemi di pensiero o di comportamento (Gruner et al., 2017; Vaghi et al., 2017). Persone con disturbi dell'alimentazione presentano comportamenti alimentari disfunzionali e rituali quotidiani rigidi che suggeriscono una scarsa flessibilità cognitiva (Tchanturia et al., 2012; Perpina et al., 2017). Alcuni autori, infatti, hanno evidenziato la presenza del deficit cognitivo in pazienti affetti da anoressia nervosa (AN) e Binge Eating Disorder (BED) utilizzando il Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Tchanturia et al., 2012; Aloï et al., 2015). Il WCST risulta lo strumento neuro-cognitivo più utilizzato in letteratura per la valutazione della flessibilità cognitiva (Tchanturia et al., 2012; Miles et al., 2021). Tuttavia, altri task e questionari self report sono stati utilizzati come il Probabilistic Reversal Learning (PRL), l'Object Alternation Task (OAT), l'Intradimensional/ Extradimensional Shift Task (IED) e il Cognitive Flexibility Inventory (CFI) (Johnco et al., 2014; Shin et al., 2014; Snyder et al., 2015; Caudek et al., 2020). Ancora pochi dati sono disponibili sulla flessibilità cognitiva nel disturbo borderline di personalità; recentissimi lavori indicano comunque una compromissione di questo costrutto anche in questa condizione (Aslan et al., 2023).

Nonostante la letteratura concordi nell'evidenziare la presenza del deficit cognitivo in vari campioni clinici, ancora poco si sa su quale sia il trattamento più efficace nell'incremento della flessibilità cognitiva. La terapia cognitivo-comportamentale (CBT) può essere un intervento utile per migliorare il funzionamento esecutivo. In pazienti affetti da depressione o da disturbo di panico, la CBT è risultata efficace nell'incrementare la flessibilità cognitiva (Nagata et al., 2018; Murata et al., 2019). Tuttavia, gli studi condotti sul ruolo della CBT nell'incremento della flessibilità cognitiva sono contrastanti, e prevalentemente condotti su campioni non clinici. Inoltre, le poche ricerche condotte su pazienti hanno utilizzato i soli questionari self-report per l'indagine

della flessibilità cognitiva (Nagata et al., 2018; Murata et al., 2019). La letteratura suggerisce una scarsa corrispondenza tra gli strumenti self-report e i test neuropsicologici in pazienti con AN (Lounes et al., 2011). Una recente meta-analisi sottolinea che i questionari self report non possono essere considerati sostituti validi dei test neuropsicologici negli adulti sani (Howlett et al., 2021). Ad ogni modo, i questionari self report potrebbero essere un'utile misura complementare per indagare i livelli di flessibilità cognitiva percepita (Johnco et al., 2014).

Uno studio condotto su un campione clinico di 44 pazienti con ansia e depressione in comorbidità, non ha rilevato cambiamenti significativi nella flessibilità cognitiva dopo 11 sessioni di CBT settimanale. Per quanto a nostra conoscenza, non ci sono studi che abbiano indagato l'impatto della CBT sulla flessibilità cognitiva in pazienti con disturbi dell'alimentazione o con disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo. Su questi campioni è stata indagata prevalentemente l'efficacia della Cognitive Remediation Therapy (CRT), una terapia riabilitativa di terza onda, che consiste di specifici esercizi di training cognitivo articolati in 3 moduli (cognitive flexibility, planning e working memory) (Tchanturia et al., 2010). La CRT si è rivelata uno strumento utile per l'incremento della flessibilità, con un effect size medio-grande, in pazienti psicotici e con disturbi dell'alimentazione (Wykes et al., 2007; Tchanturia et al., 2013). Ad ogni modo, gli studi sulla CRT nell'AN consistono prevalentemente in studi di casi singoli, serie di casi e valutazioni qualitative (Tchanturia et al., 2017). Una recente meta-analisi, condotta su soli 8 studi, ha evidenziato come la Cognitive Remediation (CR) nei pazienti con depressione riesca a migliorare il funzionamento esecutivo ( $g = 0,30$ ), sebbene non sia stata data un'attenzione specifica alla flessibilità cognitiva. Inoltre, una meta-analisi successiva (Legemaat et al., 2022) ha evidenziato che non c'erano risultati significativi della CR sul funzionamento cognitivo dei pazienti con depressione al follow up a 3 mesi dopo la fine del trattamento. Uno studio controllato randomizzato, condotto su 17 pazienti con disturbo da accumulo assegnati a 24 sessioni di CR o di training di rilassamento, ha evidenziato che l'intervento riabilitativo apportava miglioramenti alle capacità attentive, ma con scarsi effetti sul funzionamento esecutivo (Di Mauro et al., 2014). La CR potrebbe essere utilizzata come intervento aggiuntivo alla CBT. A questo proposito, una ricerca condotta su 11 pazienti anziani con disturbo da accumulo, ha evidenziato che una terapia di riabilitazione cognitiva combinata con una terapia comportamentale della durata di 24 sessioni, riduce significativamente la gravità della sintomatologia di accumulo in questi pazienti. Tuttavia, nello studio non sono stati riportati dati sul funzionamento esecutivo, per cui non si conosce l'effetto della terapia combinata sulla flessibilità cognitiva (Ayers et al., 2014).

Non è ancora chiaro neanche il ruolo della terapia psicofarmacologica, e in particolare l'uso di farmaci antidepressivi, nel modificare la flessibilità cognitiva. In volontari sani, Escitalopram ha ridotto la sensibilità al rinforzo rispetto al placebo sia nel compito Sequential Model-Based/Model-Free che nel compito Probabilistic Reversal Learning (Langley et al., 2023). Questi risultati suggeriscono che un ruolo dell'inibizione della ricaptazione della serotonina nell'apprendimento del rinforzo in individui sani. La minore sensibilità al rinforzo in risposta alla somministrazione cronica di antidepressivi serotoninergici può riflettere l'effetto "blunting" spesso riportato dai pazienti con depressione maggiore trattati farmacologicamente. Uno studio condotto su 66

soggetti sani ha evidenziato un effetto duplice della somministrazione di Escitalopram, in dose acuta e clinicamente rilevante (20mg): riduzione della flessibilità cognitiva ma, allo stesso tempo, miglioramento della capacità di inibizione di risposta di fronte a segnali di stop (Skandali et al., 2018). Alcuni risultati suggeriscono che l'effetto diretto della vortioxetina sui recettori 5-HT può contribuire agli effetti positivi sui deficit di flessibilità cognitiva (Wallace et al. 2014). In generale, si può concludere che occorra un maggiore approfondimento sull'impatto dei farmaci antidepressivi sulla flessibilità cognitiva e che sarebbe anche utile valutare gli effetti di un intervento combinato di farmacoterapia e psicoterapia; le due modalità hanno verosimilmente differenti meccanismi di azione, potenzialmente sinergici come dimostrato dai superiori risultati della combinazione rispetto agli interventi singoli in diverse condizioni. Incrementare la flessibilità cognitiva in pazienti deficitari potrebbe avere importanti implicazioni nella pratica clinica, riducendo i tratti perfezionistici e la rigidità cognitiva e comportamentale, alla base di condotte disfunzionali, (Nazarzadeh et al., 2015) e incrementando l'aderenza e la motivazione al trattamento, nonché gli esiti degli interventi.

### **Obiettivi del presente progetto**

- 1) Valutare le alterazioni della flessibilità cognitiva in un campione di pazienti con disturbi dell'umore, disturbi dell'alimentazione e dello spettro ossessivo-compulsivo rispetto a un gruppo di controlli sani.
- 2) Definire le alterazioni della flessibilità cognitiva nel disturbo borderline di personalità e individuare eventuali differenze con gli altri disturbi mentali, con speciale riferimento alla fascia dei giovani adulti.
- 3) Valutare l'impatto di interventi psicofarmacologici, psicoterapeutici e combinati sulla flessibilità cognitiva e, secondariamente, sulla compliance al trattamento.

### **Compiti dell'assegnista**

- a) Revisione di letteratura
- b) Sviluppo del protocollo di ricerca
- c) Invio al Comitato Etico Area Vasta
- d) Somministrazione testistica con programmi informatici per valutare le funzioni cognitive

## Bibliografia

- Aloi, M., Rania, M., Caroleo, M., Bruni, A., Palmieri, A., Cauteruccio, M. A., ... & Segura-García, C. (2015). Decision making, central coherence and set-shifting: a comparison between binge eating disorder, anorexia nervosa and healthy controls. *BMC psychiatry*, 15(1), 1-10.
- Armbruster, D. J., Ueltzhöffer, K., Basten, U., & Fiebach, C. J. (2012). Prefrontal cortical mechanisms underlying individual differences in cognitive flexibility and stability. *Journal of cognitive neuroscience*, 24(12), 2385-2399.
- Aslan IH, Grant JE, Chamberlain SR. (2023). Cognition in adults with borderline personality disorder. *CNS Spectr*, 28(6):674-679.
- Ayers, C. R., Saxena, S., Espejo, E., Twamley, E. W., Granholm, E., & Wetherell, J. L. (2014). Novel treatment for geriatric hoarding disorder: an open trial of cognitive rehabilitation paired with behavior therapy. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(3), 248-252.
- Blackburn-Munro, G., & Blackburn-Munro, R. E. (2001). Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *Journal of neuroendocrinology*, 13(12), 1009-1023.
- Canas, J.J., Quesada, J.F., Antolí, A. & Fajardo, I., 2003, Cognitive flexibility and adaptability to environmental changes in dynamic complex problem-solving tasks. *Ergonomics*, 46, 482.
- Caudek, C., Sica, C., Marchetti, I., Colpizzi, I., & Stendardi, D. (2020). Cognitive inflexibility specificity for individuals with high levels of obsessive-compulsive symptoms. *Journal of Behavioral and Cognitive Therapy*, 30(2), 103-113.
- Davis, J.C. et al. (2010) The independent contribution of executive functions to health-related quality of life in older women. *BMC Geriatr*. 10, 16
- Dajani DR, Uddin LQ (2015) Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends Neurosci* 38:571–578.
- DiMauro, J., Genova, M., Tolin, D. F., & Kurtz, M. M. (2014). Cognitive remediation for neuropsychological impairment in hoarding disorder: A pilot study. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 3(2), 132-138.
- Doss MK, Považan M, Rosenberg MD, Sepeda ND, Davis AK, Finan PH, Smith GS, Pekar JJ, Barker PB, Griffiths RR, Barrett FS. Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2021 Nov 8;11(1):574.
- Genet, J. J., & Siemer, M. (2011). Flexible control in processing affective and non-affective material predicts individual differences in trait resilience. *Cognition and emotion*, 25(2), 380-388.
- Gruner P, Pittenger C. Cognitive inflexibility in obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience*. 2017; 345:243–55.
- Howlett, C. A., Wewege, M. A., Berryman, C., Oldach, A., Jennings, E., Moore, E., ... & Moseley, G. L. (2021). Same room-different windows? A systematic review and meta-analysis of the relationship between self-report and neuropsychological tests of cognitive flexibility in healthy adults. *Clinical Psychology Review*, 88, 102061.
- Langley C, Armand S, Luo Q, Savulich G, Segerberg T, Søndergaard A, Pedersen EB, Svart N, Overgaard-Hansen O, Johansen A, Borgsted C, Cardinal RN, Robbins TW, Stenbæk DS, Knudsen GM, Sahakian BJ. Chronic escitalopram in healthy volunteers has specific effects on reinforcement sensitivity: a double-blind, placebo-controlled semi-randomised study. *Neuropsychopharmacology*. 2023 Mar;48(4):664-670.
- Legemaat, A. M., Semkovska, M., Brouwer, M., Geurtsen, G. J., Burger, H., Denys, D., & Bockting, C. L. (2022). Effectiveness of cognitive remediation in depression: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 52(16), 4146-4161.
- Lounes, N., Khan, G., & Tchanturia, K. (2011). Assessment of cognitive flexibility in anorexia nervosa—self-report or experimental measure? A brief report. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(5), 925-928.
- Johnco, C., Wuthrich, V. M., & Rapee, R. M. (2014). Reliability and validity of two self-report measures of cognitive flexibility. *Psychological assessment*, 26(4), 1381.

- Miles, S., Howlett, C. A., Berryman, C., Nedeljkovic, M., Moseley, G. L., & Phillipou, A. (2021). Considerations for using the Wisconsin Card Sorting Test to assess cognitive flexibility. *Behavior research methods*, 53(5), 2083-2091.
- Murata, T., Hiramatsu, Y., Yamada, F., Seki, Y., Nagata, S., Shibuya, T., ... & Shimizu, E. (2019). Alterations of mental defeat and cognitive flexibility during cognitive behavioral therapy in patients with major depressive disorder: a single-arm pilot study. *BMC research notes*, 12(1), 1-7.
- Murphy, F. C., Michael, A., & Sahakian, B. J. (2012). Emotion modulates cognitive flexibility in patients with major depression. *Psychological medicine*, 42(7), 1373-1382.
- Nagata, S., Seki, Y., Shibuya, T., Yokoo, M., Murata, T., Hiramatsu, Y., ... & Shimizu, E. (2018). Does cognitive behavioral therapy alter mental defeat and cognitive flexibility in patients with panic disorder. *BMC research notes*, 11(1), 1-7.
- Nazarzadeh, R. S., Fazeli, M., Aval, M. M., & Shourch, R. M. (2015). Effectiveness of cognitive-behavior therapy on cognitive flexibility in perfectionist. *Psychology*, 6(14), 1780.
- Perpina, C., Segura, M., & Sánchez-Reales, S. (2017). Cognitive flexibility and decision-making in eating disorders and obesity. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 22(3), 435-444.
- Shin, N. Y., Lee, T. Y., Kim, E., & Kwon, J. S. (2014). Cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 44(6), 1121-1130.
- Skandali, N., Rowe, J. B., Voon, V., Deakin, J. B., Cardinal, R. N., Cormack, F., ... & Sahakian, B. J. (2018). Dissociable effects of acute SSRI (escitalopram) on executive, learning and emotional functions in healthy humans. *Neuropsychopharmacology*, 43(13), 2645-2651.
- Snyder, H. R., Kaiser, R. H., Warren, S. L., & Heller, W. (2015). Obsessive-compulsive disorder is associated with broad impairments in executive function: A meta-analysis. *Clinical Psychological Science*, 3(2), 301-330.
- Stange JP, Alloy LB, Fresco DM. Inflexibility as a vulnerability to depression: a systematic qualitative review. *Clin Psychol: Sci Pract*. 2017; 24:245–76
- Tchanturia, K., & Hambrook, D. (2010). Cognitive remediation therapy for anorexia nervosa. *The treatment of eating disorders: A clinical handbook*, 7, 130.
- Tchanturia, K., Davies, H., Roberts, M., Harrison, A., Nakazato, M., Schmidt, U., ... & Morris, R. (2012). Poor cognitive flexibility in eating disorders: examining the evidence using the Wisconsin Card Sorting Task. *PloS one*, 7(1), e28331.
- Tchanturia, K., Lloyd, S., & Lang, K. (2013). Cognitive remediation therapy for anorexia nervosa: current evidence and future research directions. *International Journal of Eating Disorders*, 46(5), 492-495.
- Tchanturia, K., Giombini, L., Leppanen, J., & Kinnaird, E. (2017). Evidence for cognitive remediation therapy in young people with anorexia nervosa: Systematic review and meta-analysis of the literature. *European Eating Disorders Review*, 25(4), 227-236.
- Vaghi, M. M., Vértes, P. E., Kitzbichler, M. G., Apergis-Schoute, A. M., van der Flier, F. E., Fineberg, N. A., ... & Robbins, T. W. (2017). Specific frontostriatal circuits for impaired cognitive flexibility and goal-directed planning in obsessive-compulsive disorder: evidence from resting-state functional connectivity. *Biological psychiatry*, 81(8), 708-717.
- Wallace A, Pehrson AL, Sánchez C, Morilak DA. Vortioxetine restores reversal learning impaired by 5-HT depletion or chronic intermittent cold stress in rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Oct;17(10):1695-706.
- Wagner S, Helmreich I, Wollschläger D, Meyer K, Kaaden S, Reiff J, Roll SC, Braus D, Tüscher O, Müller-Dahlhaus F, Tadić A, Lieb K. Early improvement of executive test performance during antidepressant treatment predicts treatment outcome in patients with Major Depressive Disorder. *PLoS One*. 2018 Apr 18;13(4): e0194574.
- Wykes, T., Reeder, C., Landau, S., Everitt, B., Knapp, M., Patel, A., & Romeo, R. (2007). Cognitive remediation therapy in schizophrenia: randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry*, 190(5), 421-427.