



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale (DPG)

Corso di Laurea Magistrale in Neuroscienze e riabilitazione neuropsicologica

Tesi di Laurea Magistrale

**L'intervento di rimedio cognitivo (CRT) di gruppo
nell'Anoressia nervosa: analisi di "feasibility" ed esito in un
contesto di trattamento in regime di day-hospital**

Group cognitive remediation therapy (CRT) in Anorexia Nervosa: analysis of
feasibility and outcome in a day-hospital treatment

Relatrice:

Prof.ssa Elena Tenconi

Laureanda: Alice Mancinelli

Matricola: 2050581

Anno Accademico 2022/23

INDICE

<i>Abstract</i>	4
<i>CAPITOLO I: Anoressia Nervosa</i>	6
<i>1.1 Anoressia Nervosa: profilo clinico</i>	6
<i>1.2 Epidemiologia</i>	10
<i>1.3 Ereditabilità</i>	11
<i>1.4 Eziopatogenesi</i>	12
1.4.1 <i>Esordio, Decorso e Prognosi</i>	13
<i>1.5 Caratteristiche neurobiologiche</i>	15
<i>1.6 Comorbilità</i>	16
<i>1.7 Trattamento dell’Anoressia Nervosa</i>	19
<i>CAPITOLO II: Neuropsicologia dell’Anoressia Nervosa</i>	26
<i>2.1 Anoressia Nervosa: profilo cognitivo</i>	27
<i>2.2 Funzioni Esecutive nell’AN</i>	28
2. 2. 1 <i>Set Shifting o Flessibilità cognitiva</i>	30
2. 2. 2 <i>Coerenza Centrale</i>	31
<i>2. 3 Percezione visiva e Abilità visuo-spaziali</i>	33
<i>2. 3 Abilità decisionali</i>	34
<i>2. 4 Memoria autobiografica</i>	35
<i>CAPITOLO III: Cognitive Remediation Therapy</i>	37
<i>3.1 Perché la Cognitive Remediation Therapy?</i>	37
<i>3.2 Obiettivi della CRT</i>	38
<i>3.3 Descrizione del modulo</i>	39
<i>3.5 Efficacia della CRT</i>	45
<i>CAPITOLO IV: La ricerca</i>	48

4.1 Scopi.....	48
4.2 Partecipanti.....	49
4.3 Strumenti	49
4.4 Trattamento dei partecipanti e Procedura di raccolta dati.....	53
4.5 Analisi statistiche.....	55
4.6 Risultati.....	55
4.6.1 Caratteristiche demografiche:	55
4.6.2 Valutazione Cognitiva	57
4.6.3 Analisi longitudinale CRT:	57
4.6.4 Correlazioni significative:	58
4.6.5 Analisi longitudinale del profilo cognitivo:	59
CAPITOLO V: Discussione e Conclusioni	61
5.1 Discussione dei risultati	61
5.1.1 Prospettive future	67
5.1.2 Limitazioni.....	68
5.2 Conclusione	69
Bibliografia.....	70

Abstract

Introduzione: L'Anoressia Nervosa (AN) è un disturbo psichiatrico molto grave ed invalidante caratterizzato da un ostinato rifiuto del cibo e dell'alimentarsi, da un'alterata percezione di sé e del proprio corpo e da un'irrazionale e ingiustificata paura di aumentare di peso e di perdere il controllo sull'alimentazione e sul proprio peso corporeo. Spesso si associa a difficoltà emotive e cognitive e negli ultimi anni i ricercatori hanno sviluppato e promosso la terapia di rimedio cognitivo (CRT) con l'obiettivo di aumentare la consapevolezza circa il proprio modo di pensare e migliorare la flessibilità cognitiva e il pensiero "globale". Recentemente è stata proposta l'integrazione di tale terapia nella pratica clinica con il fine di aumentare la motivazione e ridurre i fattori di mantenimento del disturbo.

Scopi: L'Obiettivo del presente studio è stato valutare la "feasibility" e l'esito di un intervento di CRT di gruppo svolto nel corso del trattamento in regime di DH per pazienti con un grave disturbo dell'alimentazione, tenendo in considerazione sia gli aspetti clinici, che il profilo cognitivo delle pazienti.

Metodi: 44 donne con diagnosi di AN (APA, 2013) ricoverate in regime di DH presso il Centro Regionale per i Disturbi dell'Alimentazione dell'Azienda Ospedale-Università di Padova hanno partecipato ad un percorso di CRT di gruppo. Le pazienti sono state sottoposte ad una valutazione cognitiva all'ingresso in DH e in dimissione, i principali test cognitivi utilizzati sono: TMT, ROCFT, WCST e IGT. Lo studio ha previsto poi la somministrazione in longitudinale di una serie di questionari self-report relativi alla motivazione e alla rigidità cognitiva, per valutare i cambiamenti pre-post CRT, tra cui il CFS, il CFI-20, EDFLIX e DFLEX.

Risultati: Il campione esaminato ha età media di $18 \pm 3,8$ anni e ha avuto una permanenza media in DH di $157 \pm 86,3$ giorni. La metà delle partecipanti ha svolto almeno 8 incontri di CRT. Oltre ad osservare un incremento ponderale significativo ($4,5 \pm 4,5$ kg medi recuperati, $t -5,13$ $p < 0,001$) al termine del percorso di DH, le abilità di coping ($t 2,01$, $p 0,05$; $t 1,91$, $p 0,06$ e $t 2,3$, $p 0,027$), la flessibilità cognitiva relativa all'alimentazione e all'iperattività ($t -2,878$ $p 0,010$), insieme alla flessibilità per peso e forme corporee ($t -2,137$ $p 0,047$) appaiono significativamente migliorate al re-test. Si sono riscontrate inoltre una serie di correlazioni interessanti

tra alcuni aspetti cognitivi e sia il DFLEX che l'EDFLIX. In generale, le pazienti hanno vissuto di buon grado l'intervento di gruppo (moda 8/10).

Conclusioni: Questo studio dimostra che la CRT di gruppo in pazienti con AN può essere un valido programma di intervento anche in un contesto di cura a regime semi-intensivo e può potenziare l'efficacia di un programma di riabilitazione. Inoltre, i risultati indicano come questa possa intervenire positivamente sugli stili cognitivi tipici della malattia considerati fattori di mantenimento e confermano l'ipotesi della CRT come terapia utile in pazienti con motivazione ambivalente e con un funzionamento cognitivo alterato.

CAPITOLO I: Anoressia Nervosa

1.1 Anoressia Nervosa: profilo clinico

L'Anoressia Nervosa (AN) è un grave disturbo psichiatrico caratterizzato principalmente dalla restrizione dell'assunzione di cibo, dalla riduzione del peso corporeo al di sotto dei livelli considerati sani e dalla distorsione dell'immagine di sé (American Psychiatric Association (APA), 2013; Behrens et al., 2020; Solmi et al., 2018). Nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali DSM-5 (APA, 2013), l'AN è stata inserita nella categoria dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA), ovvero di quei disturbi caratterizzati da un'alterazione delle abitudini alimentari e da un'eccessiva preoccupazione per il peso e per le forme del corpo. Il termine "Anoressia Nervosa" fu coniato da William Gull, medico inglese, nel 1873. Il nome di questa malattia deriva dal greco "ἀνορεξία", "anorexia", dove "an" significa "mancanza" e "órexis" significa "appetito". Tuttavia, oggi la parola "Anoressia Nervosa" non viene utilizzata per indicare un'assenza di appetito, ma un rifiuto dell'appetito dovuto a cause nervose come distorsioni del pensiero. Lo stimolo della fame viene avvertito, ma ciò che spinge questi individui a digiunare è la paura di ingrassare. Normalmente quando si ha fame, si nota un aumento dell'attività nella zona cerebrale implicata nella ricerca della ricompensa, mentre tale attivazione non si osserva in persone con AN, che invece hanno una aumentata attivazione del circuito cognitivo di controllo per lo stato di fame o sazietà (Wierenga et al., 2015). Quindi, ciò che emerge, è che le persone che hanno sofferto di AN hanno delle attivazioni cerebrali differenti, che possono contribuire alla loro capacità di sostenere il digiuno e alla restrizione alimentare. Questo suggerisce che la percezione di fame non è tanto diversa tra le persone con AN e i controlli sani, ciò che cambia è la paura per il cibo, l'alimentarsi e l'aumento ponderale (Garfinkel, 1974).

I criteri diagnostici dell'AN nel DSM-5 sono:

- A. Restrizione dell'apporto energetico rispetto al fabbisogno, che porta a un peso corporeo significativamente basso nel contesto di età, sesso, traiettoria di sviluppo e salute fisica. Per peso significativamente basso si intende un peso inferiore a quello minimamente normale o, per i bambini e gli adolescenti, inferiore a quello minimamente atteso.
- B. Intensa paura di ingrassare o di diventare grassi, o comportamento persistente che interferisce con l'aumento di peso, anche se il peso è significativamente basso.
- C. Disturbo del modo in cui viene vissuto il peso o la forma del corpo, indebita influenza del peso o della forma del corpo sulla valutazione di sé, o persistente mancanza di riconoscimento della gravità dell'attuale basso peso corporeo.

Nel DSM-5 viene fatta una distinzione tra AN di tipo restrittivo e di tipo con abbuffata e/o condotte di eliminazione (*binge/purging eating*). Viene definita anoressia di tipo restrittivo quando durante gli ultimi tre mesi l'individuo non è ricorso a tecniche di *purging* o *binge eating*, come vomito auto-indotto, utilizzo di lassativi, diuretici o clisteri e la perdita di peso è causata quasi esclusivamente da dieta restrittiva, digiuno e iperattività fisica. Contrariamente a questa prima forma, viene definita AN di tipo *purging* o *binge eating* quando durante gli ultimi tre mesi l'individuo ha avuto ricorrenti episodi riconducibili a questa categoria. Nel DSM-5 viene fatta un'ulteriore distinzione tra le tipologie di remissione della malattia. Si parla di remissione parziale quando il criterio A (basso peso corporeo) non è soddisfatto per un consistente periodo di tempo, mentre il criterio B (intensa paura di aumentare di peso o dell'aumento ponderale o presenza di comportamenti che interferiscono con l'aumento di peso) e criterio C (alterazione della percezione di sé relativa al peso e alle forme del corpo) sono soddisfatti. Si parla invece di remissione completa quando non vi è più una piena soddisfazione dei criteri per l'AN.

L'AN è un disturbo che può assumere diversi livelli di gravità, da lieve ad estrema. I livelli di gravità vengono valutati in base all'indice di massa corporea (IMC), un parametro che mette in relazione massa corporea e statura di un soggetto. $IMC = \text{massa corporea (Kg)} / \text{statura (m}^2\text{)}$. L'IMC viene utilizzato soprattutto con gli adulti, mentre con i bambini si analizzano i percentili e le curve di crescita e i range che vengono confrontati derivano dalle categorie dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per la magrezza negli adulti. I livelli che vengono distinti nel DSM-5 sono quattro:

- Lieve: $IMC \geq 17 \text{ kg/m}^2$
- Moderata: $IMC 16-16,9 \text{ kg/m}^2$
- Grave: $IMC 15-15,9 \text{ kg/m}^2$
- Estrema: $IMC < 15 \text{ kg/m}^2$

Il DSM-5 non ha incluso nei criteri diagnostici dell'AN l'amenorrea, previsto dal DSM-IV. L'amenorrea è l'assenza del ciclo mestruale, segnale di grave sottopeso in pazienti con DCA. Questo criterio è stato eliminato perché è un sintomo che può non essere presente in pazienti sottosoglia e in pazienti ad esordio precoce, che non abbiano ancora raggiunto la pubertà, e risulta difficilmente applicabile in pazienti con cicli irregolari. In alcuni casi pazienti con grave sottopeso possono continuare a presentare regolari mestruazioni ogni mese. Infine, risulta essere un criterio impossibile da raggiungere per donne in menopausa, donne che non hanno mai avuto cicli regolari o che utilizzano la pillola anticoncezionale e naturalmente per gli uomini. Nel DSM-5 sono state apportate delle modifiche al criterio A, il quale richiedeva nella versione precedente un IMC inferiore a 17,5, mentre ora richiede un IMC inferiore a 18,5 e per i bambini e gli adolescenti, inferiore al 5° percentile. Inoltre, è stata eliminata la frase “rifiuto di mantenere il peso corporeo al di sopra o uguale al peso minimo normale per l'età e la statura” perché era difficile da valutare oggettivamente. Infine, nel criterio C è stata aggiunta la frase “comportamento persistente che interferisce con l'aumento di peso, anche in presenza di un peso significativamente basso”.

La sintomatologia del disturbo comprende anche umore depresso, irritabilità, insonnia, ritiro sociale e diminuito interesse sessuale (APA, 2013). Sono comuni anche le manifestazioni ossessivo-compulsive, la necessità di attuare rituali, in particolare sul consumo del cibo, la necessità di avere il controllo sull'orario dei pasti e sulle modalità alimentari (Halmi et al., 2003). In questi pazienti nulla viene lasciato al caso e tutto segue uno schema ben preciso. Altre caratteristiche tipiche sono la forte preoccupazione di mangiare in pubblico, la necessità di tenere sotto controllo l'ambiente circostante, la rigidità mentale, il perfezionismo (Bastiani et al., 1995), una ridotta spontaneità sociale ed un'espressività emotiva eccessivamente repressa (Davies et al., 2011).

Nell'AN il cibo e la forma fisica diventano ossessioni tanto da compromettere in modo significativo la qualità della vita (Sy et al., 2013). Solitamente i pazienti con diagnosi di AN hanno una bassa autostima legata a insoddisfazione e disprezzo verso il proprio corpo, vi è una impellente ricerca di perdita di peso e una correlata negazione delle conseguenze negative che una malnutrizione possa determinare (Fairburn, 2008). I comportamenti legati all'alimentazione nell'AN, infatti, provocano un alterato consumo e assorbimento del cibo che comporta significativi danni alla salute fisica e al funzionamento psicosociale dei pazienti. Alcuni tra i disturbi fisiologici e organici legati alla malattia sono l'amenorrea e la perdita di densità minerale ossea (Chou et al., 2018). Le conseguenze della denutrizione riguardano quasi tutti gli organi ed apparati del corpo umano come il cuore, il sistema emopoietico e immunitario, il sistema endocrino e metabolico, il sistema nervoso, renale, lo scheletro, la cute e annessi, le parotidi, il sistema gastro-intestinale, il fegato e il pancreas (Birmingham & Treasure, 2019; Hanachi et al., 2019; Misra, 2008; Sabel et al., 2013; Sachs, et al., 2016; Westmoreland et al., 2016). Il cervello consuma il 20% dell'introito calorico ed è particolarmente vulnerabile alle conseguenze della riduzione dell'apporto calorico (Brady et al. 2005). L'adolescenza in particolare è un periodo sensibile per la riorganizzazione del cervello (Giedd, 2008; Gogtay et al., 2004) e la scarsa nutrizione può influenzarne negativamente lo sviluppo. Ciò può avere un effetto anche sull'andamento della malattia. Ulteriori complicanze mediche possono essere l'ipotermia con perdita della capacità di termoregolazione (Nishita et al., 1986), la

bradicardia (Portilla et al., 2011), l'ipotensione (Meczekalski et al, 2013). Risultano alterati anche i livelli di ormoni tiroidei, ormoni sessuali, la corticotropina (Misra et al., 2014) e la somatomedina (GH) (Misra et al., 2003). Tutte le alterazioni secondarie allo stato di malattia tendono a ripristinarsi ai livelli di baseline con la rialimentazione e il recupero ponderale.

1.2 Epidemiologia

I dati epidemiologici evidenziano che negli adolescenti, in particolare dei paesi occidentali, i DCA sono tra le malattie più comuni (Resmark et. al, 2019; Smink et. al, 2012). Uno studio di Donini et al. (2017) conferma che in Italia l'AN è un problema di salute pubblica di notevole interesse e nel 2020 è stato registrato dal Ministero della Salute un aumento delle richieste di aiuto del 30%. La prevalenza a 12 mesi di diagnosi di AN è di 0,4% per le donne, mentre per gli uomini la patologia è meno frequente, con un rapporto approssimativo di 10:1 tra femmine e maschi (DSM-5, APA, 2013). La prevalenza lifetime, intesa come la percentuale di una popolazione che sviluppa una determinata malattia durante il corso della vita, nella popolazione con età superiore ai 18 anni è dello 0,9% nelle donne e dello 0,3% negli uomini. Se si valuta invece la popolazione femminile compresa fra i 18 ed i 24 anni, i tassi sono più elevati e raggiungono circa il 2% (Favaro, Ferrara, & Santonastaso, 2003). L'età di esordio per l'AN è sempre più in diminuzione e secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità è attualmente intorno agli 8-12 anni. Diagnosi prima della pubertà o dopo i 40 anni sono rare, ma non da escludere. Le modifiche dal DSM-IV al DSM-5 hanno portato a valori maggiori di prevalenza e incidenza dell'AN (Gualandi et al., 2016). L'incidenza stimata nella popolazione femminile è di 8 nuovi casi l'anno ogni 100.000 abitanti, per quanto riguarda il sesso maschile invece i valori si abbassano fra lo 0.02 e l'1.4 (AA.VV. in Quaderni del Ministero della Salute, 2017). Va tenuto in considerazione che i tassi di incidenza riscontrati attraverso registri di casi o attraverso la medicina generale tendono a dare valori sottostimati a causa della presenza di molti casi non trattati e non riconosciuti.

1.3 Ereditabilità

A partire dagli anni 2000 sono stati condotti molti studi per identificare i possibili fattori di rischio genetici per l'AN, anche se ad oggi i risultati ottenuti sono ambigui e non chiariscono del tutto il ruolo delle varianti geniche nello sviluppo della patologia. Esistono dei fattori di rischio, ovvero dei fattori genetici, familiari, sociali, ambientali, culturali, etc. in grado di aumentare la probabilità che una determinata malattia si verifichi. I fattori di rischio possono avere un ruolo importante ma non rappresentano la sola causa dello sviluppo di un disturbo. Dagli studi genetici condotti fino ad ora è emersa la necessità di raccogliere campioni di DNA molto ampi, soprattutto per permettere gli studi di associazione genome-wide (GWAS). Gli studi sui gemelli hanno permesso di indagare il ruolo dei geni e dell'ambiente determinando la suscettibilità alla patologia (Kendler 1998), ci sono evidenze date da questa tipologia di studi che dimostrano una ereditarietà per l'AN che può variare dal 56% (Bulik et al., 2000) fino al 84% (Klump et al, 2001; Wade et al., 2000). Ad oggi è stato condotto solo uno studio sui disturbi alimentari che coinvolge fratelli adottati da famiglie diverse, il quale ha dimostrato la presenza di un'ereditabilità stimata dal 59 all'82% dei sintomi legati ai disturbi dell'alimentazione, che è andato quindi a confermare i risultati degli studi sui gemelli. Studi sulla popolazione generale, più semplici da condurre, hanno trovato una incidenza significativamente più alta di AN nei familiari di pazienti con DCA rispetto ai familiari di soggetti sani, in particolare, nei familiari di primo grado di soggetti con AN è stato evidenziato un rischio life-time di ammalarsi di questa patologia pari al 2,7% rispetto allo 0,8% dei familiari di soggetti sani (Palmer et al., 2003).

Gli studi di linkage vengono utilizzati nelle famiglie con più soggetti affetti da una malattia per determinarne il ruolo dei fattori genetici sullo sviluppo. È un approccio che è risultato efficace per identificare i geni che causano le malattie che hanno mutazioni in un singolo gene. Con i DCA e in particolare nell'AN diventa difficile applicare questa tipologia di studi perché la struttura genetica di queste malattie deriva dall'interazione di molte varianti che hanno solo un piccolo effetto sul rischio di malattia e quindi sono più difficili da individuare. Uno studio di linkage

svolto su un campione di 192 famiglie, con almeno un membro affetto da AN o da altri DCA, ha riportato solo una modesta associazione di un marker (D4S2367) sul cromosoma 4, mentre una ulteriore analisi in un sottogruppo di 37 famiglie con più di un caso di AN del tipo restrittivo ha evidenziato un'associazione più forte della malattia con un marker (D1S3721) sul braccio corto del cromosoma 1 (Grice et al. 2002). Alcuni studi hanno dimostrato il coinvolgimento di alcuni geni che hanno un ruolo sul recettore della serotonina 1D (HTR1D) e sul recettore degli oppioidi (OPRD1), che sono presenti nel cromosoma 1. Anche il recettore dei cannabinoidi CNR2 è coinvolto nel comportamento alimentare o nei meccanismi di sazietà, insieme ad altri che regolano importanti processi nel sistema nervoso centrale (Poyastro et al., 2009). Dati questi risultati, i geni più studiati attualmente nell'AN sono coinvolti nella regolazione dei sistemi neurotrasmettitoriali, soprattutto dopaminergico e serotoninergico, insieme ai sistemi delle neurotrofine e della regolazione dell'appetito, così come dei sistemi ormonali legati alla pubertà e al sesso femminile. Un recente studio GWAS condotto da Watson et al. (2019), svolto su un ampio campione composto da 16.992 soggetti con diagnosi e 55.525 controlli, ha trovato 8 loci genomici associati all'AN (tra cui 4 loci a singolo gene: CADM1, MGMT, FOXP1 e PTBP2) che mostrano correlazioni con disturbi psichiatrici e metabolici. Nonostante non sia l'unica causa nota dell'AN, questo studio conferma la rilevanza della genetica nell'insorgere della malattia. Inoltre, i risultati indirizzano l'attenzione verso i fattori psicologici e metabolici, fattori importanti da considerare per indagare l'esordio della malattia e migliorarne l'esito.

1.4 *Eziopatogenesi*

Dalla letteratura emerge come l'AN abbia un'eziopatogenesi multifattoriale, in cui sono implicati fattori di rischio di vario tipo. Molti studi sembrano infatti suggerire che circa il 50% del rischio di sviluppare un disturbo alimentare restrittivo sia dovuto a fattori genetici (Bulik et al., 2019). I fattori ambientali coinvolti sono molteplici, e vengono suddivisi in precoci e tardivi. Del primo gruppo fanno parte tutte quelle condizioni che interferiscono con i primi stadi del neurosviluppo e con la maturazione dei sistemi di risposta allo stress, e includono condizioni di vita

intrauterina, complicanze perinatali e precoci alterazioni nella relazione con le figure di riferimento. Tra i fattori di rischio tardivi rientrano invece episodi di perdita o traumatici, abuso e trascuratezza infantili, stress psicosociale, relazioni genitoriali e tra genitori e figli ad alto livello di conflittualità e abuso di sostanze psicoattive (Cerniglia et al., 2017; King et al., 2017; Milano et al., 2017; Miles et al., 2018). Esistono inoltre fattori di rischio psicosociali, come il vivere nel mondo occidentale, l'urbanizzazione, l'esposizione a pressioni verso la magrezza, l'essere vittima di abusi sessuali o fisici o psicologici nell'infanzia (Treasure et al., 2010). La malattia colpisce persone di tutte le classi sociali ma sembra essere più frequente in persone la cui professione porta ad una valorizzazione della magrezza, come nel mondo della danza, della moda, e in alcuni tipi di sport (Garner et al., 1980; Sudi et al., 2004).

1.4.1 *Esordio, Decorso e Prognosi*

L'inizio di questo disturbo è spesso associato a un evento stressante o a cambiamenti di vita che possono rendere vulnerabile l'individuo. Nella maggioranza dei casi le pazienti iniziano seguendo una dieta ipocalorica, intrapresa per perdere peso e migliorare la propria forma fisica, in altri casi più insoliti, a seguito di malattie fisiche o organiche, interventi chirurgici o traumi. I cambiamenti nell'alimentazione possono essere osservati ancor prima che vengano soddisfatti tutti i criteri per il disturbo. La riduzione dell'apporto calorico è realizzata con una riduzione delle porzioni o attraverso l'esclusione di alcuni cibi. Nel periodo iniziale si osserva una fase di benessere soggettivo dovuto alla perdita di peso, al miglioramento della propria immagine e anche al sentimento di onnipotenza dato dalla capacità di controllare la fame. La consapevolezza di malattia è scarsa e la richiesta di aiuto è assente. Con il passare del tempo la preoccupazione riguardo alla linea e alla forma del corpo diventa ossessiva e la paura di ingrassare non diminuisce con la perdita di peso. Diventa frequente il ricorso ad esercizio fisico eccessivo con caratteristiche compulsive, il confronto continuo con lo specchio, con la taglia dei vestiti e con la bilancia. Il pensiero del cibo è persistente e ossessivo: molte pazienti collezionano ricette, contano le calorie, impiegano ore a mangiare,

tagliano il cibo in pezzetti e si preoccupano dell'alimentazione dei familiari. Con il tempo l'umore diventa irritabile e depresso e i sintomi ossessivo-compulsivi si aggravano. Il rapporto con i familiari diventa teso e difficile, talvolta francamente ostile e l'ipercriticismo da parte dei familiari può avere influenze negative sulla disponibilità a seguire un trattamento. Inoltre, la maggior parte dei pazienti non riconosce il pericolo determinato dalla riduzione del peso, nemmeno quando viene chiaramente espresso dai medici.

Numerose persone che soffrono di AN non raggiungono mai l'attenzione clinica e molte iniziano un trattamento dopo molti anni, quando ormai la condizione è diventata cronica. Solo un sottogruppo di pazienti raggiunge la remissione dai sintomi (Dalle Grave et al. 2001). Nel loro insieme gli studi di esito mostrano tassi di remissione piuttosto bassi nel breve periodo (circa 20-30%) che aumentano progressivamente con la durata del follow-up. Gli studi di follow-up a lungo termine mostrano buone percentuali di remissione (70-80%) nei pazienti con AN che hanno effettuato terapie ambulatoriali, mentre nelle pazienti più gravi che richiedono un trattamento residenziale i tassi di remissione sono più bassi. L'AN è la malattia psichiatrica con il più alto tasso di mortalità. La morte è più comunemente dovuta a complicazioni mediche associate al disturbo stesso o al suicidio. Il rischio suicidario nei disturbi alimentari di tipo restrittivo è elevato, con tassi riportati di 12 casi su 100.000 persone per anno (Marucci et al., 2018).

In sintesi, la patogenesi dell'AN può essere suddivisa in tre fasi: una fase di rischio, una fase di esordio e una fase di malattia. Nella prima fase sono presenti i fattori di vulnerabilità e alcune caratteristiche premorbose, come il perfezionismo, la presenza di ansia sociale e avere un basso peso fin dall'infanzia. Nella fase di esordio compaiono i primi sintomi legati alla malnutrizione, i pazienti durante questa fase sono esageratamente concentrati sul conteggio delle calorie, il controllo del peso, hanno una distorsione dell'immagine corporea e problemi nella cognizione sociale. La sensazione di avere il controllo sul proprio corpo spinge ad andare avanti e produce un forte effetto di rinforzo positivo per la malattia. Infine, vi è la fase della malattia caratterizzata da fattori di mantenimento e da *bias* a livello

cognitivo che emergono e contribuiscono a rendere i pazienti sempre più resistenti ai trattamenti.

1.5 *Caratteristiche neurobiologiche*

Nel cervello dei soggetti affetti da AN si osservano frequentemente alterazioni strutturali, che generalmente si ritiene riflettano gli effetti della malnutrizione e della fame. La malattia è associata all'allargamento dei solchi corticali e dei ventricoli (Artmann et al., 1985; Dolan et al., 1988; Kingston et al., 1996; Swayze et al., 1996) e all'allargamento della fessura interemisferica (Artmann et al., 1985). In letteratura è stato dimostrato che i cambiamenti cerebrali sono correlati alla perdita di peso e che la normalizzazione del peso corporeo porti anche ad un'inversione dei cambiamenti (Artmann et al., 1985; Golden et al., 1996; Kingston et al., 1996; Swayze et al., 1996). Non sono state riscontrate differenze nel volume della materia bianca (Castro Fornieles et al., 2009; Mainz et al., 2012; Mühlau et al., 2007). Infatti, studi di follow-up in pazienti con recupero del peso hanno riportato volumi elevati del liquor e alterazioni persistenti della materia grigia, ma non della materia bianca (Katzman et al., 1997; Lambe et al., 1997; Roberto et al., 2011). La comunità scientifica concorda sul fatto che specifiche strutture cerebrali differiscono tra i pazienti con AN e i controlli, tra cui una riduzione delle dimensioni dell'ipofisi (Doraiswamy et al., 1991) e una riduzione del volume totale della formazione dell'ippocampo e dell'amigdala (Giordano et al., 2001). Nei soggetti con AN è stata riscontrata anche una riduzione della materia grigia nella corteccia cingolata anteriore (ACC) (Mühlau et al., 2007) e una significativa riduzione del volume dell'ACC, il cui grado di normalizzazione durante il trattamento è correlato all'esito (McCormick et al., 2008). Queste aree sono coinvolte nel processamento delle emozioni. Sono aree cruciali per la produzione di sensazioni soggettive, per la coordinazione del funzionamento esecutivo e per l'emissione di risposte adeguate a eventi di origine interna ed esterna. Le convinzioni e i pensieri disfunzionali legati al controllo del peso sono implicate nell'autostima e i dati di neuroimaging mostrano, nell'AN, una funzione alterata delle regioni cerebrali associate all'attività interocettiva e somatosensoriale e una

riduzione globale della materia grigia e bianca nell'ipotalamo sinistro e nelle regioni correlate alla ricompensa dell'ipotalamo sinistro, gangli della base e corteccia somatosensoriale. Queste anomalie cerebrali sembrano regredire con la ripresa del peso corporeo e il ripristino di un'alimentazione adeguata (Schmidt et al., 2012). Gli studi di neuroimaging hanno mostrato anche alterazioni funzionali e strutturali più marcate nelle aree visive, con complicanze nell'elaborazione dell'immagine corporea relativa al sé, ma non agli altri (Uher et al., 2005; Sachdev et al., 2008).

L'AN è caratterizzata anche da anomalie a livello funzionale che coinvolgono processi cognitivi implicati nella gestione dell'appetito e dell'emotività (Kaye et al. (2009). Le persone con AN presentano una disregolazione nella via striatale anteriore ventrale (gangli della base), zona che potrebbe essere legata ai comportamenti irregolari riguardo all'alimentazione (Kaye et al. 2009; 2013). Nei pazienti con AN sono state riscontrate alcune alterazioni nell'attività di dopamina (DA), noradrenalina (NAD), adrenalina (AD) e serotonina (5-HT), anche detti "neurotrasmettitori monoaminici" (Kaye et al., 1984). Questi dislivelli influenzano vari fattori psicobiologici, tra cui la fame, l'ansia, l'impulsività, la percezione e la memoria. In particolare, i sistemi 5-HT e DA presentano una significativa compromissione nei pazienti con AN (Kaye et al., 2009), provocando conseguenze sulla percezione di sazietà, sul controllo degli impulsi e sull'umore, causati da 5-HT, ed effetti di ricompensa anomali della motivazione e del cibo, causati dalla DA (Kaye et al., 2013).

1.6 Comorbilità

Il termine comorbilità in ambito psichiatrico indica la coesistenza di più diagnosi all'interno dello stesso caso clinico, implica quindi la sovrapposizione e l'influenza reciproca di alcune caratteristiche psicopatologiche appartenenti a disturbi differenti. Con l'analisi delle comorbilità può essere indicata l'esistenza o l'insorgenza secondaria di una diagnosi aggiuntiva rispetto a quella principale (Feinstein, 1970). I sintomi possono configurarsi sia come comorbilità vera e propria, oppure come comorbilità spuria, ovvero come la diretta conseguenza della malattia. Le principali comorbilità che caratterizzano nello specifico l'AN sono:

disturbi dell'umore, disturbi depressivi maggiori (Bulik et al., 2007), disturbi d'ansia (Swinbourne et al., 2007), disturbi ossessivo-compulsivi (Halmi et al., 2003), disturbi dello sviluppo nello spettro autistico (ASD) e disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) (Westwood et al., 2017; Koch et al., 2015). In particolare, più frequentemente si riscontrano disturbi depressivi (56%), disturbi d'ansia (28%) e disturbi ossessivo-compulsivi (12%). Il disturbo bipolare è meno presente, in circa il 10% dei pazienti con un grave disturbo alimentare vi può essere comorbilità life-time con disturbo bipolare (Woodside et al., 2001).

Il disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) può essere presente in circa il 40% dei pazienti con disturbi alimentari. I sintomi dell'OCD come la difficoltà nel controllare i pensieri, il controllo eccessivo a livello compulsivo e le paure sulle potenziali conseguenze che potrebbero emergere non adottando certi comportamenti sono stati riscontrati spesso nelle persone con disturbi alimentari.

Tratti di personalità come l'affettività negativa, il perfezionismo, la rigidità o l'ossessività sono facilmente riscontrabili in pazienti con AN (Farstad et al., 2016; Kesby et al., 2017; Castro et al., 2004). Tra questi, il perfezionismo è considerato nella maggior parte delle concettualizzazioni teoriche dell'AN (Srinivasagam et al., 1995; Norris et al., 2019). Credenze perfezionistiche, intolleranza dell'incertezza e altre credenze cognitive disfunzionali sono proposte come possibili fattori su cui intervenire primariamente nel trattamento dell'AN (Fairburn, 2008). Questi tratti precedono gli atteggiamenti e i comportamenti anoressici e sembrano avere un ruolo nello sviluppo dell'AN (Culbert et al., 2015; Jacobi et al., 2004; Stice et al., 2017). L'alessitimia, disturbo della consapevolezza e della capacità di descrivere gli stati emotivi esperiti, è un importante fattore prognostico negativo dell'AN (Conti et al., 2013). In questi pazienti spesso si nota una disfunzione per quanto riguarda gli aspetti emotivi e sociali. I sintomi emotivi e dell'umore sono esacerbati dalla fame e molti studi neurobiologici riportano difficoltà nell'elaborazione socio-emotiva, nel riconoscimento e nella regolazione delle emozioni (Treasure et al., 2014). Secondo lo studio di Taylor et al. (1996) i pazienti con AN hanno difficoltà nel riconoscere ed esprimere le emozioni a livello verbale e hanno bisogno di utilizzare i sintomi corporei per regolare il disagio affettivo. Le difficoltà nell'identificare i sentimenti sono anche legate alla depressione e alle esperienze

traumatiche (Corcos et al., 2000), e possono essere influenzate dal funzionamento emotivo dei genitori (Balottin et al., 2014). Inoltre, sono state segnalate alcune comorbilità con i disturbi di personalità, soprattutto con i tratti borderline (Sansone et al., 2005), e alcune osservazioni suggeriscono una correlazione genetica positiva tra AN e schizofrenia (Bulik-Sullivan et al., 2015). Alcuni studi hanno rilevato comorbilità anche con il disturbo dello spettro autistico (ASD) e vi è un tasso elevato di sintomi di ASD nella popolazione AN (Westwood et al., 2016). Comunemente, durante la fase acuta della malattia emergono molteplici diagnosi che possono coesistere (Micali et al. 2015), tuttavia molti studi mostrano un rischio elevato di sviluppare altri disturbi psichiatrici nel corso della vita dei pazienti, anche dopo la guarigione dall'AN. Generalmente è più probabile che emergano altri disturbi psichiatrici nelle persone ancora affette. Due terzi dei pazienti con un disturbo alimentare persistente e un terzo di quelli che hanno smesso di soddisfare i criteri del disturbo alimentare presentano almeno un altro disturbo psichiatrico (Halvorsen et al., 2004). In uno studio di Nilsson et al. (2005) sono stati reclutati pazienti sedici anni dopo l'inizio del trattamento, ovvero quando l'85,3% degli individui non presentava più sintomi di AN e il 68% non aveva più disturbi alimentari, ed è emerso che il 37% continuava a presentare sintomi di vari disturbi psichiatrici. Alcuni autori criticano il ruolo delle comorbilità nell'ambito della salute mentale poiché, non essendo ancora stati definiti dei bio-marcatore specifici per ciascun disturbo, risulta imprecisa la concettualizzazione di due entità differenti (Maj, 2005). L'uso improprio del concetto di comorbilità potrebbe anche essere un effetto generato dalla classificazione, a tratti ancora molto categoriale, del DSM-5 (APA, 2013), che induce ad applicare molteplici diagnosi psichiatriche nel medesimo quadro clinico, postulando una concettualizzazione del disturbo più complessa del dovuto. Non si tratta, però, di una mera scelta metodologica fine a sé stessa, bensì di un elemento cruciale ai fini del trattamento e della prognosi del disturbo, che potrebbe comportare delle significative conseguenze cliniche.

1.7 Trattamento dell'Anoressia Nervosa

Secondo le Linee guida del National Institute for Clinical Excellence (NICE) (2017) ai pazienti dovrebbe essere offerto un trattamento che includa la psicoeducazione sul disturbo, il monitoraggio della salute fisica e del peso, un'organizzazione multidisciplinare e il coinvolgimento familiare. Anche le Linee guida dell'APA (2006) consigliano un approccio multidisciplinare integrato, che segua un percorso diagnostico-terapeutico costituito da un'attenta anamnesi personale e familiare, una valutazione dello stato nutrizionale e delle condizioni organiche, un esame psichiatrico e una valutazione della famiglia. Dalla Conferenza di Consenso svolta in Italia (2012) è emerso un modello di trattamento dell'AN che distingue cinque livelli d'intervento: medico di medicina generale o pediatra di libera scelta, terapia ambulatoriale, terapia ambulatoriale intensiva o semiresidenziale (diagnostico/terapeutico/riabilitativo), riabilitazione intensiva residenziale e ricoveri ordinari e di emergenza. La scelta del livello di cura deve basarsi sulla valutazione delle condizioni psicologiche e fisiche del paziente. La maggior parte dei pazienti dovrebbe seguire un andamento graduale nell'iniziare il percorso terapeutico, passando dal livello meno intensivo ai trattamenti più intensivi in caso di mancato miglioramento. Il trattamento dell'AN prevede come step iniziale l'attività ambulatoriale, fulcro dell'attività diagnostica e terapeutica. Nei primi incontri con il paziente si stabilisce il rapporto di fiducia e la collaborazione necessaria al progetto terapeutico. Il terapeuta deve fin da subito mettere in discussione l'ambivalenza del paziente nei confronti della cura, poiché spesso la condizione patologica viene sottovalutata, il disturbo non viene vissuto come un problema e la malattia viene vissuta come un attributo che aumenta il valore personale (Halmi et al., 2013). Il trattamento ambulatoriale non è indicato per pazienti gravemente sottopeso e ha come obiettivo principale la riduzione della sintomatologia e del rischio di dover ricorrere a un ricovero ospedaliero o residenziale. Per coloro che non rispondono al trattamento ambulatoriale viene proposta una terapia ambulatoriale intensiva che va attuata in un centro specializzato per disturbi alimentari, dotato di un'equipe multidisciplinare composta da psichiatri, psicologi, medici nutrizionisti e dietisti, infermieri ed

educatori che integrino in un unico programma la riabilitazione nutrizionale, fisica, psicologica e psichiatrica. Questi centri dovrebbero offrire oltre ai tradizionali ambulatori per la psicoterapia e le visite mediche, di una cucina, una sala da pranzo dove attuare l'alimentazione assistita, una sala ricreativa con televisione, computer, accesso a internet e tavoli per poter studiare e leggere. In Italia queste strutture sono state sviluppate sia in reparti di riabilitazione intensiva nutrizionale sia in reparti di riabilitazione psichiatrica. Questo tipo di intervento andrebbe praticato preferibilmente in un'unità aperta, che permetta ai pazienti in condizioni mediche stabili di avere permessi di uscita giornalieri e di ricevere visite. L'unità aperta, rispetto ai tradizionali reparti chiusi, ha il vantaggio di esporre i pazienti a un ampio numero di stimoli ambientali che possono contribuire al mantenimento del disturbo dell'alimentazione, una strategia fondamentale per ridurre la ricaduta e limitare la dipendenza dei pazienti nei confronti della struttura. Il trattamento ambulatoriale intensivo può essere sia in forma semi-residenziale, che residenziale. Nel trattamento semiresidenziale o in day hospital (DH) i pazienti, potendo passare parte della giornata e il fine settimana a casa, sono esposti a più importanti fattori di rischio, ma ciò rappresenta anche un'occasione crescita per il paziente che può aiutare a ridurre il tasso di ricaduta dopo la dimissione.

Quando la salute delle persone con un DCA è gravemente compromessa può essere proposto un ricovero medico urgente per stabilizzare le condizioni mediche come la disidratazione, la malnutrizione o le complicazioni cardiovascolari. Si può infatti ricorrere anche ad un ricovero ordinario in reparti internistici, per il trattamento delle complicanze mediche urgenti e della malnutrizione per difetto grave, e in reparti psichiatrici, per la gestione del rischio suicidario, la comorbidità psichiatrica e i trattamenti sanitari obbligatori (TSO). I bambini, i giovani e gli adulti con un DCA devono essere curati in strutture adeguate all'età, che garantiscano la possibilità di partecipare ad attività didattiche (NICE, 2017).

Le evidenze riguardanti il trattamento psicoterapeutico dell'AN sono scarse (Herpertz, et al., 2011). Questo è principalmente dovuto alla difficoltà, pratica ed etica, di effettuare studi clinici controllati in pazienti non stabilizzati, poco collaboranti e con alti tassi di abbandono della terapia. La psicoterapia rappresenta

il trattamento di scelta per gli individui con AN; tuttavia, per gli adulti non vi è una forma specifica di psicoterapia migliore di altre, ma viene consigliato un approccio che combini la riabilitazione del peso e un trattamento psicoterapeutico specifico, mentre per i pazienti più giovani il trattamento basato sulla famiglia (FBT) dovrebbe essere la prima scelta (Hay et al., 2014). Le linee guida disponibili si basano soprattutto sul parere di esperti del settore, i quali raccomandano un approccio multidisciplinare che includa gli aspetti psichiatrici, medico-nutrizionali e psicosociali.

Secondo le linee guida NICE del 2017, per gli adulti è consigliata la Cognitive Behavioral Therapy – enhanced (CBT-ED), il Maudsley Anorexia Nervosa Treatment for Adults (MANTRA) e lo Specialist Supportive Clinical Management (SSCM). Se questi tre trattamenti non sono accettati, sono controindicati o inefficaci, può essere considerata la Terapia Psicodinamica Focale (FPT). Nei bambini e adolescenti si raccomanda di coinvolgere i familiari nella terapia. Infatti, il Trattamento Basato sulla Famiglia (FBT) è descritto come l'intervento di prima scelta. Se questo trattamento non è accettato, è controindicato o inefficace, può essere considerata la CBT-E.

La psicoterapia cognitivo-comportamentale (CBT) è la terapia più utilizzata, poiché affronta direttamente i principali comportamenti e processi cognitivi disfunzionali che caratterizzano i disturbi alimentari. In aggiunta, la CBT viene impiegata per la prevenzione delle ricadute e per trattare eventuali sintomi ansiosi e depressivi, che spesso persistono dopo il miglioramento del quadro di AN.

È stata introdotta una forma migliorata di CBT, il cui nome è CBT-E (*enhanced*) (Fairburn et al., 2008), finalizzata alla cura di tutti i disturbi dell'alimentazione. Nella CBT-E è previsto l'utilizzo di nuovi meccanismi e nuove strategie per affrontare gli ostacoli tipici dell'AN, come la tendenza al perfezionismo, la bassa autostima e le difficoltà interpersonali. La CBT-E nasce per pazienti adulti gestibili a livello ambulatoriale, ma è stata successivamente adattata anche ai pazienti adolescenti e ai contesti intensivi di cura. Il trattamento può essere somministrato secondo due modalità: una focalizzata (CBT-Ef), che affronta esclusivamente i

processi che mantengono la psicopatologia specifica dei DCA, e una allargata (CBT-Eb), che gestisce anche meccanismi esterni al nucleo psicopatologico come ad esempio il perfezionismo clinico, la bassa autostima e le difficoltà interpersonali (Fairburn et al., 2013). La CBT-Eb dovrebbe essere riservata ai pazienti in cui marcati problemi aggiuntivi contribuiscono a mantenere il disturbo dell'alimentazione. La CBT-E ha due intensità di somministrazione a seconda del peso del paziente: una di 20 sedute in 20 settimane per i pazienti con indice di massa corporea $> 17,5 \text{ kg/m}^2$ e una di 40 sedute in 40 settimane per i pazienti con indice di massa corporea $\leq 17,5 \text{ kg/m}^2$. Nei contesti ambulatoriali la CBT-E è somministrata da un unico terapeuta, mentre nei livelli intensivi di cura è attuata da un'equipe multidisciplinare composta da medici, psichiatri, psicologi, dietisti e infermieri professionali che, pur mantenendo il loro specifico ruolo professionale, hanno ricevuto una formazione specifica e applicano le procedure previste dal protocollo di cura. La CBT-E sembra essere un trattamento promettente per la cura dei pazienti sia adulti sia adolescenti affetti da AN. I dati disponibili indicano che la maggior parte dei pazienti non abbandonano il trattamento e più del 50% dei pazienti adulti, dopo un anno dalla conclusione della terapia, riporta un indice di massa corporea superiore a $18,5 \text{ kg/m}^2$ (AA.VV. in Quaderni del Ministero della Salute, 2017).

Il modello Maudsley del trattamento dell'AN per adulti (MANTRA) è un approccio cognitivo-interpersonale basato sull'esperienza, il quale sostiene che vi siano quattro fattori legati ai tratti ossessivi e ansiosi della personalità che favoriscono il mantenimento della malattia (Schmidt and Treasure, 2006). I fattori che vengono citati dal modello sono l'inflessibilità cognitiva, le alterazioni del dominio socio-emotivo, le convinzioni positive su come l'AN aiuti la persona nella sua vita e le reazioni di amici e familiari che possono criticare o assecondare i sintomi. Questi fattori sono i target del trattamento che ha come obiettivo migliorare il peso, il rapporto con il cibo e altri sintomi psicosociali.

Lo Specialist Supportive Clinical Management (SSCM), è un approccio molto flessibile, sviluppato specificatamente per le persone con AN e nasce come parte

del modello MANTRA (McIntosh et al. 2005, 2006, 2010). In questa terapia l'attenzione è orientata al miglioramento dei sintomi del disturbo alimentare e della qualità di vita. La SSCM non si basa su un modello psicologico teorico dettagliato, ma utilizza un approccio molto pratico e di supporto. Il ruolo del terapeuta si limita a facilitare, sostenere e incoraggiare il cliente a utilizzare le competenze e i punti di forza che già possiede per raggiungere gli obiettivi del trattamento. Il contenuto del trattamento è completamente unico per ogni cliente e sarà una combinazione delle conoscenze del cliente su ciò che potrebbe funzionare per lui e delle conoscenze del clinico su ciò che potrebbe aiutare qualcuno a guarire da un disturbo alimentare. Le persone che sono estremamente consapevoli dei propri pensieri e di tutte le argomentazioni razionali, ma che sono bloccate da una "identità" strettamente legata alla malattia o da una paura paralizzante di guarire, possono essere più adatte alla SSCM, in quanto consente una maggiore flessibilità per prendere un ritmo più lento ed esplorare le questioni importanti per il cliente in modo delicato.

La Psicoterapia psicodinamica focale (FPT) (Dare et al., 1995; Dare & Crowther, 1995) è un intervento terapeutico che prevede 20-40 a cadenza settimanale e della durata di 45 minuti ciascuna. È un modello di intervento che richiede che venga concordato con il paziente un focus, cioè un'area conflittuale specifica sottesa al quadro psicopatologico presentato dal paziente in crisi, su cui centrare l'intervento. La terapia deriva dalla psicoterapia psicoanalitica focalizzata e a breve termine di Malan (Malan, 1976). Il terapeuta nella FPT assume un ruolo attivo ed esclude selettivamente ogni informazione che il paziente potrebbe portare non inerente al focus precedentemente deciso. È una terapia focale nel senso che lavora per far emergere il nucleo problematico che sta alla base del disagio psichico, focalizzandosi su di esso e circoscrivendo l'intervento terapeutico a tutti quegli aspetti psicologici della personalità dell'individuo che vi gravitano attorno. La caratteristica insolita di questa terapia è che nonostante sia ad indirizzo psicoanalitico, si seguono degli schemi con delle limitazioni temporali ben precise.

Il trattamento basato sulla famiglia (FBT), indicato spesso anche come approccio Maudsley, è una terapia specifica per bambini e adolescenti con DCA. Questo trattamento si basa in gran parte sul coinvolgimento dei genitori e della famiglia

nella rialimentazione del ragazzo, utilizzando quantità specifiche di alimenti e orari dei pasti programmati durante il giorno (Eisler et al., 2010; Le Grange e Lock, 2010). L'idea alla base è che per ripristinare il pensiero e il funzionamento normali si debba in primis ripristinare il peso. La FBT è una terapia ambulatoriale progettata per riportare gli adolescenti alla salute con il supporto dei genitori (Lock, 2015). Il trattamento consiste in tre fasi. La prima fase si concentra sul rapido ripristino della salute fisica, orchestrato dai genitori. Alle famiglie viene spiegato che, a causa della natura ego-sintonica del disturbo, il paziente da solo avrà difficoltà a prendere decisioni sane sul cibo e sull'alimentazione. Nel tentativo di tenere i pazienti lontani dai livelli di cura più elevati, le decisioni sull'alimentazione vengono temporaneamente tolte dalle loro mani e affidate ai genitori. Ai genitori viene affidata la responsabilità di decidere cosa mangiare, quanto mangiare, quando mangiare, monitorare l'assunzione di cibo e in generale limitare l'attività fisica, proprio come farebbe l'équipe terapeutica in un reparto di degenza. L'obiettivo della FBT, tuttavia, è quello di consentire ai pazienti di recuperare nel loro ambiente quotidiano con il loro sistema di supporto intorno a loro, piuttosto che separarli dai loro genitori mandandoli in un programma di trattamento ospedaliero o residenziale. I fratelli e le sorelle hanno un ruolo di supporto nel trattamento e non sono inclusi nel lavoro di recupero del peso dei genitori. Questa fase continua fino a quando non si verifica un aumento di peso costante, il disturbo alimentare comincia a regredire e il giovane mangia senza opporre molta resistenza al coinvolgimento dei genitori. La seconda fase consiste nel restituire gradualmente all'adolescente la responsabilità dell'alimentazione, nella misura più adatta all'età e normale per una determinata famiglia. Questa fase viene condotta gradualmente, per ridurre al minimo le possibilità di ricaduta, che possono essere scoraggianti sia per le famiglie che per i terapeuti. La terza fase si concentra sulla creazione di un'identità adolescenziale sana e libera dall'AN. La famiglia identifica le prossime sfide evolutive che l'adolescente dovrà affrontare e individua il modo in cui aiutare il giovane a superare queste sfide senza ricorrere al disturbo alimentare come modo per affrontarle.

La farmacoterapia ha un ruolo secondario nel trattamento dell'AN e non deve essere considerata come l'unico intervento o come l'intervento primario (National Collaborating Centre for Mental Health (UK), 2004). I trattamenti farmacologici sono volti principalmente a facilitare, nei pazienti con AN, l'aumento di peso e la riduzione dei principali comportamenti e delle preoccupazioni o di alcune comorbilità dell'atteggiamento compulsivo, utilizzati sia nella fase acuta, sia come forma di prevenzione delle ricadute dopo il ripristino del peso (National Collaborating Centre for Mental Health (UK), 2004).

CAPITOLO II: Neuropsicologia dell'Anoressia Nervosa

La neuropsicologia è la disciplina che studia i processi cognitivi e comportamentali mettendoli in correlazione con i meccanismi anatomo-fisiologici del sistema nervoso (Umiltà, 1999). È considerata un campo clinico e sperimentale della psicologia, il cui scopo è studiare, valutare, comprendere e trattare i comportamenti direttamente correlati al funzionamento del cervello (Posner & DiGirolamo, 2000). La neuropsicologia utilizza principi, tecniche e test psicologici, neurologici, cognitivi, comportamentali e fisiologici per valutare i punti di forza e di debolezza neurocognitivi, comportamentali ed emotivi dei pazienti, senza ignorare la loro relazione con il funzionamento normale e anormale del sistema nervoso centrale.

La valutazione neuropsicologica è una valutazione sistematica del funzionamento cognitivo in un individuo, il cui scopo è quello di cogliere funzioni alterate e non alterate specifiche del paziente e identificare una relazione tra queste e le caratteristiche mediche e psichiatriche. La valutazione neuropsicologica prevede l'utilizzo di strumenti di misura standardizzati, la somministrazione dei test deve avvenire secondo una procedura sistematica e identica per tutti i pazienti, seguendo le istruzioni originali dei test. La prestazione e i risultati ottenuti vengono confrontati con quelli di un campione normativo, preferibilmente suddiviso per sesso, età e anni di istruzione. Negli anni '70 si utilizzavano i test neuropsicologici per indagare e localizzare i deficit cognitivi causati da una lesione cerebrale. Attualmente si svolgono valutazioni neuropsicologiche per molteplici scopi, con soggetti sani, con disturbi psichiatrici, malattie neurodegenerative o deficit acquisiti. In ambito psichiatrico, una valutazione neuropsicologica completa può aiutare nella diagnosi e nell'identificazione di difficoltà cognitive che potrebbero essere correlate a condizioni psichiatriche e alla motivazione. Il riconoscimento della compromissione cognitiva in questo gruppo di pazienti è importante e potrebbe non essere identificato dalle valutazioni di routine somministrate alla valutazione iniziale. Valutando il profilo neuropsicologico del paziente, aumenta notevolmente la possibilità di personalizzare gli interventi in base alle esigenze dell'individuo. I profili delle prestazioni neuropsicologiche possono anche aiutare

a determinare quali aree di funzionamento sono intatte. Utilizzando le aree di forza, si possono sviluppare strategie di coping alternative che mirano a migliorare il funzionamento quotidiano del paziente (Semenza & Tenconi, 2018).

2.1 *Anoressia Nervosa: profilo cognitivo*

L'AN è una malattia complessa che coinvolge aspetti non solo comportamentali ma anche cognitivi. Nei pazienti con AN vi è un'alterazione del funzionamento cognitivo in determinate abilità. Sono stati resi noti deficit nella flessibilità cognitiva, nella capacità di attenzione, della velocità di elaborazione, della memoria visiva e verbale e della costruzione visuo-spaziale (Tenconi et al., 2010). Negli ultimi anni, la ricerca sulle anomalie cerebrali e sul funzionamento neuropsicologico dei pazienti con AN ha ricevuto un'attenzione crescente. Studi di neuroimaging strutturale hanno rilevato un allargamento dei ventricoli e un'atrofia corticale nella materia grigia e bianca nei pazienti con AN (Kaye, 2008). Alcuni studi hanno dimostrato che l'atrofia si inverte con il ripristino del peso (Golden et al., 1996; Swayze et al., 2003), mentre altri studi hanno riportato che alcune regioni dell'atrofia sono lente a invertirsi o potrebbero essere irreversibili (Katzman et al., 1997; Kingston, Szmukler, Andrewes, Tress, & Desmond, 1996; Lambe, 1997; Rastam, 1994). Gli studi di imaging funzionale hanno generalmente indicato un'alterazione del metabolismo cerebrale nelle adolescenti con AN ed è stato suggerito che queste alterazioni del metabolismo cerebrale e delle strutture cerebrali siano collegate a deficit cognitivi (Kerem & Katzman, 2003). Diversi studi hanno dimostrato la presenza di disfunzioni cognitive nei pazienti con AN (Zakzanis, Campbell, & Polsinelli, 2010). È stato dimostrato che alcune di queste anomalie persistono anche dopo la guarigione (Gillberg et al., 2010; Tchanturia, Morris, et al., 2004; Tenconi et al. 2010) e possono precedere l'insorgenza del disturbo alimentare. Esiste un profilo neuropsicologico comune nelle pazienti con AN, che consiste in punti di forza nella fluenza verbale e in punti di debolezza nella memoria visuo-spaziale, nel set-shifting e nella coerenza centrale (Stedal, 2012). Queste caratteristiche sembrano essere sia fattori predisponenti che fattori di mantenimento del disturbo e potrebbero essere considerati degli endofenotipi dato che nella maggior parte dei casi, dopo il recupero ponderale, non si assiste a nessun

miglioramento (Tenconi et al., 2010). Riportando la definizione di Holmi et al. (2003), un endofenotipo è un tratto valutabile che può essere di tipo fisico, cognitivo o neuropsicologico, che è collegato ad un disturbo, è ereditabile ed è indipendente dallo stato di malattia in cui si trova il paziente. Vengono considerati endofenotipi dell'AN: la tendenza al perfezionismo (Lloyd et al., 2014), una ridotta flessibilità mentale, intesa come capacità di spostarsi avanti e indietro tra i compiti (Tchanturia et al., 2004) una debolezza della coerenza centrale (Lopez et al., 2008; Lang et al., 2006). Queste compromissioni specifiche delle funzioni esecutive (FE) sono considerate endofenotipi dell'AN a causa della loro stabilità nel corso della malattia (Tchanturia et al. 2004, 2005; Steinglass et al. 2006, Tenconi et al., 2010) e della loro ereditabilità (Holliday et al. 2005).

2.2 Funzioni Esecutive nell'AN

Il termine FE indica una serie di processi cognitivi di ordine superiore deputati all'organizzazione e al controllo di altri processi in funzione del raggiungimento di uno scopo (Shallice, 1994). L'idea che esistano dei sistemi di controllo del comportamento indipendenti è supportata dagli studi sugli effetti delle lesioni dei lobi frontali, che hanno mostrato come i processi di controllo possano essere compromessi anche in assenza di altri deficit cognitivi (Umiltà e Stablum, 1998). Le FE sono importanti da studiare perché sono una componente fondamentale dell'autocontrollo e della capacità di autoregolazione (o "forza di volontà"), oltre ad avere importanti implicazioni nella vita di tutti i giorni (Mischel et al., 2011; Moffitt et al., 2011). Le FE possono essere definite come l'insieme dei processi mentali impiegati per l'elaborazione di schemi cognitivo-comportamentali adattivi, in risposta a condizioni ambientali nuove ed impegnative. Hanno un ruolo centrale nel mantenimento di un obiettivo rilevante per gli scopi attuali, consentendo di perseguire l'obiettivo favorendo l'attenzione selettiva e focalizzata che consente di ignorare le informazioni irrilevanti. Grazie alla loro funzione possiamo guidare il nostro comportamento verso un obiettivo. Le FE fondamentali sono l'inibizione della risposta (autocontrollo, resistenza alle tentazioni e resistenza all'azione impulsiva) e resistenza alle interferenze (attenzione selettiva e inibizione

cognitiva), memoria di lavoro e flessibilità cognitiva (Diamond, 2013). Le FE coinvolgono anche la capacità di astrazione e categorizzazione di stimoli ed eventi, di monitorare il comportamento, correggere gli errori nell'eseguire azioni nuove o azioni che richiedono il superamento di comportamenti abituali e stereotipati (Shallice, 1994). Le FE tipicamente iniziano a svilupparsi nella prima adolescenza e continuano a maturare per circa dieci anni, fino alla prima età adulta (Romine & Reynolds, 2005). I ricercatori ipotizzano che ciò sia dovuto al fatto che il lobo frontale, che è essenziale per la maggior parte delle FE, continua a svilupparsi fino a circa 25 anni nella maggior parte degli individui (Gogtay et al., 2004). Gli psicologi sono interessati alle FE perché sono indispensabili per la gestione del comportamento auto-diretto, tanto che maggiore è l'alterazione delle FE dopo un danno cerebrale, più scarsa è la capacità di vivere in modo indipendente (Hanks, Rapport, Millis e Deshpande, 1999). Le FE sono compromesse in un gran numero di malattie psichiatriche, tra cui schizofrenia, disturbo bipolare, depressione, disturbi da uso di sostanze e disturbo da deficit di attenzione e iperattività (Willcutt, Doyle, Nigg, Faraone e Pennington, 2005).

Le persone con AN in genere mostrano un funzionamento cognitivo ridotto in una serie di domini, tra cui il funzionamento esecutivo (Lena et al., 2004). Si sono osservate difficoltà nell'astrazione e nella flessibilità del pensiero nei pazienti con AN rispetto ai partecipanti di controllo (Fassino et al., 2002). Questa mancanza di flessibilità riduce l'aderenza alla terapia, il che incide sul decorso della malattia (Tchanturia et al., 2004). Ci sono molti studi che confermano la presenza di deficit nelle FE in pazienti con AN, ma anche studi che non hanno trovato delle differenze significative (Talbot et al., 2015; Weider et al., 2013). Tuttavia, la maggior parte della letteratura mostra l'esistenza di alterazioni in diversi aspetti delle FE nei pazienti con AN, tra cui il set-shifting (Lang et al., 2014), la coerenza centrale (Lang et al., 2014) e il processo decisionale (Tenconi, 2010; Tenconi, 2016; Tenconi, 2021).

2. 2. 1 *Set Shifting o Flessibilità cognitiva*

La Flessibilità cognitiva, anche intesa come “set-shifting”, è la capacità di spostare l’attenzione avanti e indietro tra diversi compiti, stimoli, azioni, o strategie di pensiero (Miyake et al., 2000; Lezak et al., 2004). Risultati scientifici mostrano che pazienti con AN hanno un basso grado di flessibilità cognitiva e scarsa abilità nello spostare l’attenzione fra stimoli target (Tchanturia et al., 2004, Tchanturia et al., 2005; Roberts et al., 2007; Roberts et al., 2010; Tenconi et al., 2010). Alcuni studi hanno dimostrato che queste caratteristiche sono presenti nella fase acuta della malattia e vengono mantenute anche dopo il recupero ponderale (Green et al., 1996; Kingston et al., 1996; Szmukler et al., 1992; Tchanturia et al., 2004). L’AN viene prevalentemente associata a una debole abilità di set-shifting (Smith et al., 2018; Wu et al., 2014), anche conosciuta come la capacità di rispondere in modo adattivo alle mutevoli richieste dell’ambiente e modificare prontamente sia il pensiero, che il comportamento in risposta a una determinata situazione (Monsell, 2003; Robbins et al., 2012). Di conseguenza, un set-shifting debole o un’inflessibilità cognitiva si traduce in un pensiero e in un comportamento rigido o perseverante. Da un punto di vista clinico la rigidità cognitiva è correlata ai tratti ossessivi e compulsivi, come il conteggio delle calorie, l’iperattività, il controllo del corpo, e l’utilizzo di rituali durante i pasti (Altman & Shankman, 2009). Oltre alla rigidità legata alle abitudini e alle credenze, le pazienti con AN hanno difficoltà nell’adattarsi a nuove regole in un ambiente variabile (Roberts et al., 2007; Tchanturia et al., 2011). Questo deficit sembra essere ereditario, quindi potrebbe essere definito come un endofenotipo, poichè viene riscontrato nei fratelli sani e nei genitori di pazienti malati e sembra persistere alla remissione sintomatologica (Tenconi et al., 2010). Il livello di rigidità mentale può variare in base alla durata della malattia, ciò avvalorava l’ipotesi per cui tale inflessibilità potrebbe essere causata dallo stato prolungato di denutrizione (Sternheim et al., 2022). L’abilità di set-shifting viene misurata comunemente utilizzando il Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (BERG, 1948) e il Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1958). Entrambe sono misure di set-shifting molto utilizzate nella ricerca sull’AN e la loro validità è stata dimostrata in diverse metanalisi (Keegan, E., Tchanturia, K., Wade, TD., 2021; Roberts & Treasure,

2007). Nel WCST, i partecipanti devono abbinare le carte stimolo a una delle quattro carte categoria. La regola da seguire può riferirsi al colore, alla forma o al numero dei simboli rappresentati sulla carta e può cambiare imprevedibilmente. I partecipanti devono capire qual è la nuova regola da seguire in base al feedback di errore. Gli errori di persistenza costituiscono l'indice di prestazione più comunemente usato, che viene determinato dal conteggio della frequenza con cui un partecipante ordina le carte secondo una regola precedentemente corretta ma ora errata, nonostante il riscontro negativo.

Nel TMT, i partecipanti devono prima collegare i cerchi nell'ordine numerico corretto (cioè 1-2-3; traccia A). Nella prova successiva, tuttavia, viene chiesto loro di collegare in modo alternato numeri e lettere (ad esempio, 1-A-2-B-3-C; traccia B). Le prestazioni di set-shifting possono essere indicizzate dal tempo impiegato per completare correttamente questo secondo percorso. Scarse abilità di set-shifting sono risultate associate a una bassa Quality of Life (QoL) nell'AN (Brockmeyer et al., 2022). Per quanto riguarda la flessibilità cognitiva, è emerso che i pazienti con AN mostrano deficit nell'alternanza semplice e nello spostamento percettivo (Tchanturia et al., 2004). Rigidità e mancanza di flessibilità sono caratteristiche fondamentali del comportamento delle persone con AN (Vitousek et al., 1998) e sono state indagate in molteplici studi (Steinglass et al., 2006, Tenconi et al., 2010).

2. 2. 2 Coerenza Centrale

Il secondo punto cruciale per quanto riguarda le alterazioni cognitive in questi pazienti è la presenza di un deficit nell'elaborazione globale delle informazioni.

L'AN è stata associata a una debole coerenza centrale (Lang, 2014), in altre parole, è una malattia contraddistinta da un'eccessiva attenzione per i dettagli (Lopez et al., 2008; Brown et al., 2018). Nello studio di Navon (1977), è stato descritto l'«Effetto Navon», anche noto come «effetto del vantaggio del livello globale» poiché dimostra che la percezione visiva procede da un'analisi generale-globale all'analisi sempre più fine e locale. I risultati dimostrano che in alcune circostanze, mentre le persone possono volontariamente prestare attenzione solo al livello globale di una scena, non possono fare la stessa cosa privilegiando il livello locale. Alcuni studi

hanno dimostrato che nei pazienti con AN vi è una strategia organizzativa-costruttiva disfunzionale e una limitata coerenza centrale (Lopez et al., 2008; Sherman et al., 2006, Tenconi et al. 2010). Nello studio di Stedal (2012) i partecipanti con diagnosi di AN hanno mostrato una mancanza di elaborazione a livello globale nel test di copia della Figura complessa di Rey-Osterrieth (ROFT; Meyers e Meyers, 1995) e hanno riportato un basso punteggio nell'indice di coerenza centrale (ICC). I pazienti che ottengono un basso punteggio sono più inclini a focalizzarsi su particolari secondari della figura. Questa tipologia di approccio può provocare anche deficit di memoria visuo-spaziale, osservati sia nel richiamo immediato della ROFT, che in quello differito (Lopez et al., 2008; Mathias & Kent, 1998; Sherman et al., 2006; Thompson, 1993). Se la figura complessa viene elaborata in modo frammentario e focalizzato sui dettagli, è probabile che sia anche più difficile da ricordare (Happe & Booth, 2008). Altri autori hanno suggerito che i pazienti con AN abbiano prestazioni migliori nei compiti di elaborazione locale dell'informazione rispetto a quelli di elaborazione globale (Treasure & Southgate, 2008) e mostrano una rigidità cognitiva in entrambi i domini verbale e non verbale (Abbate-Daga et al., 2011). L'approccio "piece-by-piece" (Shah e Frith, 1983) sembra essere un endofenotipo. Infatti, il deficit persiste in individui guariti da AN ed è riscontrabile nelle sorelle sane di pazienti con AN (Tenconi et al., 2010). Studi su gemelli, su pazienti guariti o con tratti subclinici hanno suggerito che i pazienti con AN hanno una maggiore attenzione ai dettagli e una coerenza centrale più debole (Lang et al. 2014). Molti studi hanno dimostrato che le persone con AN sono caratterizzate da uno stile intrusivo di pensiero, particolarmente focalizzato sull'analisi dei dettagli (Lopez et al., 2008 Tenconi et al., 2010; Wentz et al., 2009). Questi individui ottengono una performance migliore rispetto ai controlli nello svolgere compiti che richiedono il processamento di informazioni frammentate (Gillberg et al., 1996; Lopez et al., 2006; 2008; Southgate et al., 2007). È facile osservare queste difficoltà a livello comportamentale in attività di tutti i giorni, per esempio i pazienti si preoccupano molto della perfezione, della simmetria, dell'ordine in molteplici ambiti e in relazione al cibo soprattutto si nota un'eccessiva attenzione alle calorie, alla disposizione del cibo nel piatto e ai vari accostamenti tra alimenti (Srinivasagam et al., 1995).

2.3 Percezione visiva e Abilità visuo-spaziali

La percezione visiva è la capacità di rilevare ed analizzare gli input visivi provenienti dall'ambiente per rielaborarli ed organizzarli all'interno di un sistema di conoscenze, ci permette dunque di confrontare (per forma, per colore, per dimensione, ecc.) e di attribuire significato all'immagine percepita. Le abilità visuo-spaziali invece si riferiscono ad un complesso di funzioni più complesse dal punto di vista cognitivo perché riguardano le operazioni che il soggetto compie sulle sue rappresentazioni mentali in funzione dello spazio. Rientrano in queste competenze la stima delle relazioni spaziali tra gli oggetti, il loro orientamento, il rapporto spaziale tra sé e l'oggetto e tra sé e lo spazio circostante. In uno studio di Bradley et al. (1997) i pazienti con AN hanno mostrato latenze più lunghe per i compiti visivi rispetto a quelli verbali, dimostrando così una difficoltà nel processare le informazioni di tipo visivo. In un altro studio, i pazienti con AN hanno mostrato una prestazione peggiore nei compiti che misurano le abilità visuo-spaziali (disegno con i cubi e completamento di figure) (Kingston et al., 1996). Contrariamente a questi studi, Mathias et al. (1998) hanno valutato le abilità visuo-spaziali utilizzando il test della figura complessa di Rey-Osterrieth, i subtest di disegno con i cubi e il completamento di figure della Wechsler Abbreviated Scale Of Intelligence, e dai risultati non hanno riscontrato differenze tra i pazienti con AN e i partecipanti di controllo. In aggiunta, i deficit di tipo percettivo sono particolarmente rilevanti nell' AN, soprattutto in relazione al disturbo dell'immagine corporea.

Lo studio di Meregalli et al. (2023) dimostra l'esistenza di alterazioni nel body schema¹ e di difficoltà nell'immaginare movimenti assumendo diverse prospettive. Inoltre, i partecipanti di questo studio hanno riportato prestazioni inferiori, rispetto ai controlli, nella rotazione mentale di figure umane, ma non nella rotazione mentale di oggetti tridimensionali. Questi deficit a livello cognitivo possono essere

¹ Utilizzando il termine "body schema" si intende la rappresentazione mentale del corpo legata al movimento e alle azioni, mentre "body image" si riferisce alla rappresentazione delle caratteristiche corporee.

interpretati come la causa di uno dei sintomi psicopatologici come la distorsione dell'immagine corporea e può avere conseguenze anche sul funzionamento sociale.

Alcuni studi suggeriscono che i pazienti hanno difficoltà non solo a livello visuo-percettivo, ma in tutte le modalità percettive sensoriali (Gaudio et al., 2014).

In uno studio di Reville et al. (2016) i partecipanti con AN sono risultati più lenti nel discriminare i corpi e non hanno mostrato un effetto di inversione corporea, a differenza del campione di controllo sano (Urgesi et al., 2014). Studi che utilizzano la fMRI e l'analisi della connettività dimostrano che per la percezione delle silhouette vengono utilizzate reti neurali diverse tra pazienti e partecipanti sani (Suchan et al., 2013).

2.3 Abilità decisionali

I pazienti con AN hanno una capacità decisionale alterata, in particolare uno studio di Bechara et al. (1994) ha dimostrato come la performance allo Iowa Gambling Task (IGT), test basato sul gioco d'azzardo che indaga i meccanismi decisionali dell'individuo, fosse peggiore rispetto ai controlli sani. Diversi studi attraverso l'utilizzo dell'IGT, hanno indagato le componenti di base delle prestazioni decisionali nei pazienti con AN, trovando che questi individui necessitano di maggiori risorse e si affidano a delle strategie di minor efficacia (Favaro et al., 2013; Galimberti et al., 2013). Le difficoltà sembrano persistere anche dopo il recupero del peso, favorendo l'ipotesi di una possibile relazione con i tratti caratteriali (Tenconi et al., 2016). Altri studi invece sostengono che nei pazienti guariti spariscono le differenze presenti in fase acuta (Tchanturia et al., 2007). In generale sono state osservate prestazioni decisionali significativamente inferiori nei pazienti adulti rispetto ai controlli sani, mentre per gli adolescenti non sono emerse differenze (Giannunzio et al., 2018).

Ci sono alcune notevoli somiglianze tra le prestazioni IGT dei pazienti con AN e i loro comportamenti patologici nella vita reale. Come dimostrato nello studio di Giannunzio et al. (2018), gli individui con AN sono particolarmente sensibili alle conseguenze negative a breve termine, ma allo stesso tempo ignorano le

conseguenze negative a lungo termine delle loro scelte (Tenconi et al., 2016). Le implicazioni psicopatologiche sono evidenti nei comportamenti che attuano. Ad esempio, per neutralizzare la paura di ingrassare, riducono progressivamente l'assunzione di cibo e/o si rifiutano di mangiare. Scelgono di limitare al massimo l'assunzione di calorie con l'obiettivo di ottenere una ricompensa immediata, ovvero il sollievo dall'ansia suscitata dalla fobia alimentare, ignorando totalmente le ripercussioni a livello medico. L'elevata inflessibilità e uno stile cognitivo rigido potrebbero essere coinvolti e influire negativamente sulle strategie decisionali (Reville et al., 2016; Wu et al., 2016). Uno studio di metanalisi di Guillame et al. (2015) conferma la presenza di un deficit nelle abilità decisionali in tutti i DCA in forma acuta, ancor più evidente nei pazienti con diagnosi di AN restrittiva. Ciò conferma l'ipotesi di tale disfunzione come tratto caratteristico a livello neuropsicologico del sottotipo restrittivo della malattia, piuttosto che come singola conseguenza della malnutrizione.

2.4 Memoria autobiografica

La memoria autobiografica è l'insieme di conoscenze dichiarative riguardanti i fatti e gli episodi della vita personale in relazione a schemi che possono essere consapevoli o inconsapevoli. Viene definita come il bagaglio di conoscenza che nasce dall'accumulo di esperienze vissute (Galton, 1893). La memoria autobiografica è strettamente legata alle FE, consiste in rappresentazioni di memoria personale cruciali, che stabiliscono il contenuto del sé e definiscono non solo chi siamo, ma anche chi siamo stati e chi diventeremo (Williams et al., 2007). Nell'AN, si è osservato clinicamente che in caso di ricaduta, i pazienti hanno forti difficoltà a ricordare i benefici ottenuti in precedenza durante la terapia di guarigione. Rispetto ai controlli, inoltre, vi è il recupero di un numero inferiore di ricordi specifici e una maggiore quantità di ricordi autobiografici generali (Tenconi, 2021), questo fenomeno prende il nome di memoria autobiografica ipergenerica (OGM) (Dagleish et al., 2003). Nell'ipotesi di Williams (1996), gli individui che hanno vissuto eventi negativi precoci o traumi tentano di minimizzare le emozioni negative associate al ricordo, diminuendone la specificità. Adoperare una forma di

rievocazione generale è infatti una strategia di evitamento cognitivo che consente ai pazienti di alleviare l'impatto affettivo delle esperienze di vita e di ridurre il coinvolgimento (Tenconi et al., 2021; Raes et al., 2003; De Decker et al., 2003). L'OGM può essere utile e funzionale se utilizzata in modo flessibile, ma può anche creare gravi disfunzioni nella regolazione emotiva (Hermans *et al.*, 2008; Williams *et al.*, 2007). Alcuni studi a tal proposito si sono concentrati sull'associazione con la depressione (Ros *et al.*, 2017), trovando nell'ipergeneralizzazione dei ricordi un fattore di vulnerabilità per lo sviluppo di sintomi depressivi (Gibbs e Rude, 2004).

CAPITOLO III: Cognitive Remediation Therapy

3.1 Perché la Cognitive Remediation Therapy?

La Cognitive Remediation Therapy (CRT) è una terapia neuropsicologica che attraverso l'utilizzo di semplici esercizi vuole migliorare le strategie cognitive, lo stile di pensiero e il processamento delle informazioni dell'individuo. Il NICE nel 2017 ha inserito la terapia familiare nelle linee guida come trattamento consigliato per i giovani, ma per le pazienti adulte non ci sono indicazioni specifiche a causa delle poche evidenze di risultati promettenti. Il trattamento favorito per l'AN prevede la psicoterapia, compresa la terapia familiare per i pazienti più giovani, in combinazione con la gestione della dieta (Zipfel et al., 2015). Studi longitudinali hanno dimostrato che seguendo queste raccomandazioni, meno del 50% dei pazienti ottiene una completa remissione della malattia, il 20-30% presenta sintomi residui, il 10-20% rimane significativamente malato e il 5-10% decede a causa della malattia (Keel et al., 2010). Diversi studi hanno trovato che gran parte delle persone con AN risulta resistente ai trattamenti (Steinhausen, 2002; 2009; Treasure et al., 2010; Lock & Fitzpatrick, 2009) e per tale motivo la CRT potrebbe essere considerata una valida terapia alternativa a quelle inefficaci. Difatti, i sintomi più evidenti nell'AN sono la restrizione calorica, la malnutrizione e la distorsione dell'immagine corporea, che presentano alla base disfunzioni emotive, sociali e cognitive (Fairburn, 2008). Utilizzando la metafora dell'iceberg, si potrebbe dire che la CRT permette di andare oltre la punta, che rappresenta l'insieme dei sintomi facilmente osservabili, e va a lavorare sui sintomi celati del disturbo. Intervenire solamente sulla perdita di peso e sull'evitamento del cibo potrebbe essere insufficiente se non vengono adeguatamente fronteggiati anche i deficit cognitivi (Kucharska et al., 2019).

La CRT, rispetto ad altre terapie, pone una sfida tra l'individuo e l'ansia correlata allo stile di pensiero, con l'obiettivo finale di migliorare la qualità di vita della persona, aumentarne l'autostima e la fiducia in sé stesso. L'ipotesi dell'efficacia della CRT come terapia innovativa mirata al miglioramento dei sintomi clinici e

cognitivi dell'AN emerge dalla pluralità di studi che confermano la rigidità cognitiva come deficit neuropsicologico preponderante negli individui diagnosticati (Tchanturia et al., 2005; 2006; 2007; Abbate Daga et al., 2012, Meneguzzo et al. 2021). La CRT mira specificatamente al trattamento di questo aspetto particolare della malattia (Tchanturia, 2014). Difatti è ben consolidato che i deficit di flessibilità cognitiva e di coerenza centrale possono contribuire allo sviluppo della malattia, alla resistenza al cambiamento e influiscono sulle possibilità di recupero (Bulik et al., 2007).

La CRT nasce come tecnica di riabilitazione utilizzata in soggetti con lesioni cerebrali focali (ictus) o esito di traumi cranici. Questi individui riportavano deficit a livello cognitivo e lo scopo della terapia era di favorire l'apprendimento di strategie di compensazione (Cicerone et al. 2011; Goldberg, 2002). L'utilizzo della CRT venne poi allargato anche a pazienti con disturbi psichiatrici. Molti studi mostrano infatti l'efficacia di tale terapia in pazienti con schizofrenia (Wykes, Huddy, Cellard, McGurk e Czobor, 2011) e pazienti con depressione (Porter, Bowie, Jordan, & Malhi, 2013). Revisioni di tutti gli studi effettuati su pazienti con schizofrenia confermano l'efficacia del trattamento CRT e il suo ruolo nell'implementare la funzionalità cognitiva in questi pazienti (McGurk et al., 2007; Wykes & Huddy, 2009). Nel 2006 la CRT è stata sperimentata anche nel trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo, dimostrandosi altrettanto efficace anche in questo ambito (Buhlmann et al., 2006). Alcuni studi hanno mostrato che l'applicazione della CRT ha portato dei miglioramenti anche in pazienti con AN (Tchanturia et al. 2007).

3.2 Obiettivi della CRT

La CRT può essere applicata sia come terapia individuale che come terapia di gruppo (Genders & Tchanturia, 2010) e può essere utilizzata con pazienti di tutte le età in un contesto sia ambulatoriale che di ricovero (Cwojdzinska et al., 2009).

L'obiettivo principale di questa terapia è di intervenire a livello generale dei processi cognitivi, piuttosto che a livello di contenuti specifici (Hayes & Hofmann,

2017). La terapia interroga la domanda chiave dell’*“how?”*, ovvero, “come vengono processati i pensieri?”, piuttosto che quella riguardo al *“what?”*, al “cosa viene processato?”. Secondo i principi teorici della CRT non è importante lavorare sul contenuto del pensiero, bensì sui processi che lo sottendono.

Un ulteriore scopo della CRT è di rendere il processo di pensiero più funzionale attraverso la formazione di nuove connessioni cerebrali (Tchanturia, 2014). Infatti, secondo la teoria della neuroplasticità, attraverso l’esercizio e la pratica si possono sviluppare ed implementare sia la materia bianca che la materia grigia cerebrale (Doidge, 2007). L’esempio più citato di plasticità strutturale deriva dagli studi sulla variazione del volume dell’ippocampo posteriore di Maguire e colleghi (2000) sui cambiamenti a livello morfologico dell’ippocampo conseguenti a un prolungato training di navigazione spaziale. Durante lo svolgimento dello studio aspiranti tassisti di Londra sono stati sottoposti a un lungo periodo di training (circa due anni), alla fine del quale potevano orientarsi all’interno della città metropolitana senza difficoltà. Con l’analisi MRI dopo il training, gli autori hanno riscontrato un aumento della sostanza grigia dell’ippocampo, con una correlazione positiva fra il volume dell’ippocampo e le ore di guida. Questo esperimento mostra che il training porta a modificazioni significative della sostanza grigia nelle zone corticali attivate dall’esercizio e che quindi con l’apprendimento e l’esercizio si può modificare la funzionalità e la struttura cerebrale (Denes, 2016).

Infine, uno scopo aggiuntivo di questa terapia riabilitativa è quello di promuovere un approccio metacognitivo, aumentando la consapevolezza del proprio stile di pensiero e incoraggiando i pazienti a ragionare su come hanno svolto gli esercizi, le emozioni che hanno provato e cosa ritengono sia andato bene o male.

3.3 Descrizione del modulo

Come descritto nel manuale “Cognitive Remediation Therapy for Anorexia Nervosa” di Tchanturia (2010), la CRT può essere usata sia in regime ambulatoriale, come trattamento complementare, che come parte del trattamento all’interno di un ricovero, dove potrebbe essere usata come primo passo di un trattamento. Il modulo esposto da Tchanturia include 10 sessioni e il suggerimento

è quello di farne 1 o 2 a settimana, a seconda delle condizioni del paziente. La frequenza può variare ma l'intervento è comunque strutturato per essere intensivo e ogni sessione dura circa 30-40 minuti. La CRT viene condotta in un setting tranquillo e libero dal giudizio, dove le pazienti non devono interfacciarsi direttamente con i temi tipici della malattia e possono sentirsi libere di mettersi in gioco e imparare nuove strategie. Durante gli incontri vengono proposti degli esercizi che richiedono flessibilità cognitiva, abilità di multitasking e il saper adottare una prospettiva globale e non necessariamente focalizzata solo sui dettagli. Le sessioni sono da condurre con uno stile motivazionale e devono includere lo svolgimento di esercizi e la conseguente discussione tra terapeuta e paziente sullo stile di pensiero applicato. Il fine ultimo di questi esercizi è far riflettere l'individuo sulle strategie disfunzionali utilizzate e fornire degli spunti per acquisire nuove strategie.

La CRT cerca di stimolare la flessibilità cognitiva proponendo esercizi che richiedano un cambiamento della propria routine, oppure esercizi che richiedano più azioni contemporaneamente, dove più compiti devono essere svolti in parallelo e l'attenzione deve shiftare continuamente. Altri esercizi richiedono di svolgere volontariamente dei compiti in modo imperfetto, oppure gestire situazioni con imprevisti, entrambe sono situazioni che vengono solitamente poco tollerate dalle persone con uno stile di pensiero rigido.

Il manuale consta di 10 incontri, durante i quali si svolgono 2-3 esercizi. Gli esercizi che vengono proposti sono stati selezionati con l'obiettivo di allenare le abilità pratiche, essere uno spunto di riflessione ed essere divertenti (Tchanturia, 2010). Durante le sessioni vengono allenate tre tipologie di pensiero: la visione d'insieme, lo spostamento e il multitasking.

La natura semplice e non minacciosa dei compiti dovrebbe incoraggiare la curiosità piuttosto che l'opposizione, in modo da garantire anche una maggior aderenza al trattamento da parte dei pazienti (Dahlgren et al., 2014; Pretorius et al., 2012; Wood et al., 2011).

Alcuni degli esercizi forniti dal manuale di Tchanturia (2014) sono:

1. Figure complesse (*Figura 1*): l'obiettivo di questo esercizio è quello di incoraggiare le pazienti ad avere una visione globale piuttosto che focalizzata sui dettagli. Durante il compito un individuo deve descrivere ad alta voce delle figure e, sulla base delle informazioni emesse, un altro individuo dovrà disegnare l'oggetto in questione. Questo compito deve limitare la tendenza alla descrizione perfetta e sia piuttosto un allenamento all'integrazione e sintesi dei dettagli.

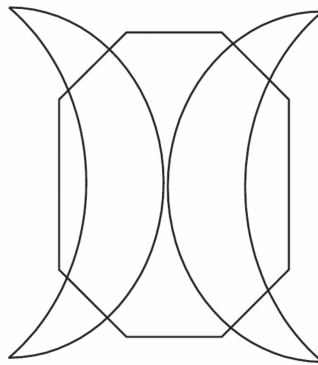


Figura 1: Esempio di figura complessa riportata nel manuale "Cognitive Remediation Therapy for Anorexia Nervosa" di Tchanturia (2014) Cap.3

2. Cogliere l'idea principale: Questo esercizio viene utilizzato per stimolare il paziente ad assumere una prospettiva globale. Nel compito viene richiesto di riassumere in poche frasi il contenuto di un testo ricco di informazioni, provando a selezionare solo informazioni rilevanti ed eliminando le irrilevanti. Se il soggetto riesce bene in questo si può aumentare la difficoltà chiedendo di riscrivere il contenuto della lettera sotto forma di SMS e infine di dare un titolo al testo.
3. Illusione visiva: l'obiettivo in questo compito è sia di aiutare i pazienti nella visione globale sia di esercitare lo spostamento dell'attenzione tra parti diverse dell'immagine proposta. Ad esempio, l'immagine (*Figura 2*) che viene riportata richiede di spostare l'attenzione tra la faccia della signora anziana e della ragazza.



Figura 2: Esempio di illusione ottica. La figura rappresenta in un'unica immagine sia il volto di una signora anziana con un velo in testa, sia una giovane ragazza con il viso girato. È una versione dell'originale quadro di William Ely Hill del 1915

4. Compito basato sul test di Stroop (Figura 3 e 4): nelle sedute di CRT vengono proposte delle variabili del test di Stroop, per allenare l'abilità di switching attentivo. Questi esercizi vengono proposti per allenare le capacità di controllo cognitivo e inibizione. Per ogni esercizio di Stroop, l'idea è di incrementare la frequenza degli spostamenti attentivi con il procedere delle sessioni, incoraggiando sempre la rapidità nel fornire la risposta.

ROSSO	BLU	VERDE	BLU	NERO
GIALLO	VERDE	ARANCIONE	VERDE	ROSSO
ROSA	NERO	MARRONE	GIALLO	GRIGIO
BLU	ROSSO	VERDE	ROSA	MARRONE
ARANCIONE	NERO	BLU	VERDE	ROSSO

Figura 3: Compito Stroop classico, in cui bisogna pronunciare a voce alta il colore dell'inchiostro cui è scritta la parola, ignorando il significato della parola. Figura presa dal manuale "Cognitive Remediation Therapy for Anorexia Nervosa" di Tchantur

NORD		SUD	EST	OVEST
	SUD			
NORD	OVEST	EST	SUD	EST
			SUD	
NORD	EST	OVEST		NORD

Figura 4: Compito Stroop in cui viene richiesto al partecipante di nominare a voce alta il punto cardinale che vede scritto, ignorandone la posizione. Figura presa dal manuale "Cognitive Remediation Therapy for Anorexia Nervosa" di Tchanturia (2014) Cap 3.

5. **Compito di switching attentivo:** questo esercizio è un allenamento per le abilità di set-shifting, poiché viene chiesto al partecipante di cambiare rapidamente ed accuratamente la risposta in relazione alla richiesta del compito. È previsto anche un esercizio che richiede di tenere a mente la risposta precedente.
6. **Ricerca di parole:** questo esercizio richiede attenzione focalizzata su alcune informazioni necessarie per il compito. Il paziente deve trovare le parole elencate tra le lettere del foglio irrilevanti. L'obiettivo è che il paziente riesca a muoversi rapidamente tra la ricerca di una parola ed un'altra.
7. **Compito di stima:** l'obiettivo di questo compito è sviluppare un pensiero che proceda lungo un continuum e non in modo discontinuo. Vengono forniti al paziente dei fogli con delle figure e si chiede di indicare dove sia il centro. Non è importante che il segno sia perfetto, ma i pazienti devono fare una buona stima. Se il paziente compie questo esercizio con facilità, il compito può essere reso più difficile, nelle sessioni successive, cambiando la percentuale da stimare nella linea, ad esempio: metta un segno approssimativamente al 25% o al 75% delle linee.
8. **Mappe:** questo compito ha lo scopo di incoraggiare i pazienti a pensare in modalità differenti mentre si devono orientare su una mappa. I pazienti devono ragionare in modo flessibile e contemporaneamente riuscire ad assumere una prospettiva globale che gli permetta di prestare attenzione a

diversi percorsi sulla mappa e di tenere in mente le molteplici soluzioni. Le mappe sono diverse ma in tutte è richiesto di provare a descrivere il percorso usando diversi indicatori di riferimento, ad esempio punti cardinali, nomi delle strade o punti di riferimento.

9. **Compito delle priorità:** Questo esercizio incoraggia le pazienti a sviluppare delle valide strategie per pianificare in base alle priorità. Viene proposta una lista di elementi che devono essere ordinati dal più importante al meno importante. Esistono delle opzioni predefinite ma si può chiedere direttamente ai partecipanti di fare un elenco delle priorità personali. Esempio di una lista:

- pianificare un viaggio in treno in un altro paese
- comprare un regalo per un amico
- prenotare una vacanza
- organizzare la tua festa di compleanno
- cercare un nuovo lavoro
- modificare l'arredamento di una stanza di casa tua

10. **Compito sul pensiero olistico:** l'obiettivo di questo compito è di riuscire ad estrapolare informazioni essenziali ed evitare l'aggiunta di dettagli non fondamentali. Il terapeuta chiede al paziente di scrivere una descrizione di una scena o di un'immagine e il paziente deve rispondere in modo essenziale. Il terapeuta fa lo stesso per la stessa scena o immagine. Quando il terapeuta e la paziente hanno finito si mettono a confronto le due descrizioni (Esempio: Come si fa a piantare un girasole?).

Alla fine di ogni sessione di CRT si incoraggiano le pazienti a riflettere sul loro stile di pensiero e il terapeuta indica dei compiti individuali da svolgere tra una sessione e l'altra. Questi compiti richiedono di affrontare delle difficoltà, perciò riuscire a portarli a termine può essere un enorme fonte di soddisfazione personale e motivazione alla guarigione. Inoltre, riuscire a svolgere piccoli compiti può aumentare la percezione di controllo dell'individuo e favorire la mentalizzazione e l'internalizzazione di stili cognitivi differenti. Solitamente dopo circa 6 sessioni si

chiede ai partecipanti di applicare le strategie cognitive affrontate durante gli incontri a delle situazioni di vita quotidiana. Questo serve per favorire la generalizzazione e il consolidamento di uno stile di pensiero più funzionale. L'obiettivo a breve termine, da portare nell'ambiente esterno al contesto terapeutico, viene concordato alla fine dell'incontro con il terapeuta e viene verificato in quella successiva. I compiti comportamentali possono agire sulla routine di casa, richiedendo attività come la scelta di marche diverse quando si va a fare la spesa, il cambio della routine nel fare le pulizie, la modifica delle abitudini mattutine, la sostituzione del piatto o della tazza che si usano normalmente, lo spostamento dell'arredamento in camera etc. Oppure possono essere proposti dei compiti da svolgere durante il rilassamento come ascoltare l'intera collezione di MP3 invece di ascoltare solo alcune canzoni preferite, leggere il giornale in un ordine diverso dal solito, sfogliare solo alcune parti di giornale piuttosto che leggerlo tutto dall'inizio alla fine. Si possono anche proporre dei compiti che intervengono per modificare la routine a lavoro, come cambiare strada per andare da casa a lavoro. Se si lavora al PC, cambiare font di scrittura per un giorno o usare un diverso motore di ricerca su internet. Per concludere le 10 sessioni di CRT il terapeuta e il paziente scrivono rispettivamente una lettera riguardo al percorso affrontato, che verrà poi scambiata e letta durante l'ultimo incontro. Pertanto, prima dell'ultima sessione si spiega al paziente cosa dovrà presentare e cosa dovrà aspettarsi dall'incontro finale. La lettera è un mezzo utile per salutarsi, che permette di riflettere su quanto imparato nelle dieci sessioni e su cosa sarebbe utile fare ancora. È bene che il terapeuta espliciti con chiarezza la funzione di questo scambio e ne faccia comprendere l'importanza ai fini del percorso fatto insieme.

3.5 Efficacia della CRT

La CRT è stata proposta come approccio terapeutico aggiuntivo in grado di aumentare la motivazione nel trattamento dei pazienti affetti da AN e di ridurre i fattori di mantenimento (Meneguzzo et al., 2021). Molti studi hanno valutato la CRT in contesti individuali e di gruppo e hanno dimostrato l'efficacia di questo trattamento (Tchanturia et al., 2017). I risultati ad oggi sono sia quantitativi sia

qualitativi: uno studio di Tchanturia et al. (2008) ha mostrato un significativo cambiamento nella performance delle pazienti ai test cognitivi e un basso tasso di abbandono della terapia e in uno studio di Genders et al. (2008) le pazienti hanno riportato una percezione di miglioramento delle proprie strategie cognitive e un beneficio a lungo termine. In generale questo tipo di trattamento ha ottenuto dei riscontri positivi sia da parte dei terapeuti che dai pazienti (Davies & Tchanturia, 2005; Tchanturia et al., 2006; 2007; 2008; Tchanturia & Hambrook, 2009; Tchanturia & Lock, 2010; Witney et al., 2008). Per quanto riguarda le differenze tra giovani e adulti, i dati della letteratura hanno mostrato prove più solide in relazione all'efficacia della CRT negli adulti (Dahlgren & Ro, 2014), mentre per gli adolescenti esistono pochi studi che confermano i benefici su questo target di popolazione (Martinez et al., 2014; Giombini et al., 2018).

La CRT produce effetti benefici sulla rigidità cognitiva e sullo stile di pensiero focalizzato sul dettaglio, tipicamente rilevati in soggetti sia adolescenti, che adulti, con DCA (Pretorius et al., 2012). Può ridurre il rischio di drop-out (Lock et al., 2013), spesso correlato alla difficoltà di affrontare temi emotivi, infatti persone con AN grave, in fase acuta di malattia, considerano difficile iniziare un trattamento e la CRT può essere utilizzata per intraprendere il percorso terapeutico e garantire la collaborazione tra paziente e terapeuta (Dahlgren et al., 2017).

La letteratura fornisce anche risultati discordanti rispetto agli autori sopra citati. Alcuni studi hanno indagato l'efficacia della CRT in pazienti con AN, ottenendo risultati poco significativi che mettono in discussione l'ipotesi di integrazione di questa terapia nella pratica clinica. Nello studio di Van Passel et al. (2020) l'impiego della CRT non ha portato ad un miglioramento della sintomatologia rispetto ai trattamenti comunemente utilizzati per l'AN. Ancora più nello specifico, secondo lo studio di Sproch et al. (2019), la CRT non ha avuto effetti positivi sulle abilità di set-shifting, nonostante i partecipanti riportassero un aumento della flessibilità cognitiva soggettivamente percepita. In aggiunta, l'intervento di CRT di gruppo è risultato efficace nel migliorare gli aspetti cognitivi e motivazionali in persone con AN senza tratti autistici, ma non in quelli con tratti più marcati, suggerendo che la CRT possa non essere utile a tutti i pazienti con diagnosi di AN (Tchanturia et al., 2016). Nello studio di Brockmeyer et al. (2021) i pazienti con

diagnosi di AN, dopo aver partecipato agli incontri CRT, non hanno mostrato miglioramenti nel BMI, nella psicopatologia del DCA e nella qualità di vita, né ci sono state differenze per quanto riguarda le abilità di set-shifting e coerenza centrale. Nello studio riportato in questo elaborato di tesi si è voluta indagare l'efficacia e la "feasibility" della CRT di gruppo in un contesto di DH, facendo riferimento all'ipotesi di questa terapia come una terapia che, andando ad agire direttamente sulle alterazioni del funzionamento esecutivo, può portare a un miglioramento a livello neuropsicologico, ad una riduzione della sintomatologia e può promuovere la partecipazione ad un percorso psicoterapeutico di crescita individuale. Pochi studi parlano di "feasibility", ovvero il grado in cui un certo trattamento può essere applicato con facilità, non provoca drop-out e viene percepito con soddisfazione dai partecipanti. Il trattamento in gruppo può essere un'opzione terapeutica più economica e semplice da gestire rispetto al trattamento individuale. Può fornire supporto e incoraggiamento ai pazienti, aiutandoli a sentirsi meno isolati e sviluppare una maggiore fiducia nelle proprie capacità. Questo tipo di studio può contribuire a sviluppare i programmi di trattamento per i DCA.

CAPITOLO IV: La ricerca

4.1 Scopi

L'obiettivo di questo elaborato di tesi è di indagare l'efficacia e la "feasibility" dell'utilizzo della CRT in gruppi di pazienti con diagnosi di AN, inseriti in un contesto di trattamento di ricovero in DH. L'ipotesi sperimentale deriva dagli studi presenti in letteratura riguardo alle alterazioni nelle abilità di set-shifting e coerenza centrale, tipici della malattia, che possono concorrere al mantenimento del disturbo e peggiorare uno stile di pensiero rigido e poco propenso al cambiamento (Treasure e Smith, 2013).

Secondo alcuni autori il permanere della rigidità cognitiva e di un pensiero fortemente legato ai dettagli, possono fungere da fattori di mantenimento e possono ostacolare gli esiti dei trattamenti convenzionali per l'AN (NICE, 2017). La mancata presa in carico delle alterazioni cognitive può creare una ripercussione sull'andamento della malattia (Berends et al., 2018). Pochi studi hanno indagato l'efficacia e la fattibilità della CRT di gruppo in un contesto di DH. Esistono svariati studi che dimostrano l'efficacia della CRT, ma sono differenti tra loro nelle condizioni in cui sono stati svolti e nelle variabili prese in considerazione. Inizialmente sviluppata per essere utilizzata in forma individuale con gli adulti, successivamente si sono osservati effetti positivi anche in contesti di gruppo. Gli effetti della CRT potrebbero variare a seconda del contesto e lo scopo del nostro studio è quello di indagare se sia efficace e fattibile come terapia aggiuntiva, proposta come intervento di gruppo, in un contesto specifico semi-residenziale, che lasci quindi la possibilità ai pazienti di mettere in pratica nella vita di tutti i giorni quanto imparato durante gli incontri.

4.2 Partecipanti

Il campione indagato con il presente studio comprende 44 pazienti, di genere femminile e con diagnosi di AN ottenuta secondo i criteri del DSM-5 (2013). Tutte le pazienti coinvolte nello studio sono state sottoposte al programma di trattamento di DH presso l'Unità per i Disturbi del Comportamento Alimentare dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova (Italia).

I criteri di inclusione utilizzati per la selezione dei partecipanti sono stati: partecipazione al trattamento in DH presso l'Unità per i DCA dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, avere un'età superiore a 14 anni, aver firmato il consenso informato scritto per la partecipazione allo studio, o avere la firma dei genitori per i pazienti di età inferiore ai 18 anni. Sono stati esclusi i soggetti che avevano una lesione cerebrale traumatica precedente o in corso, riportavano in anamnesi una qualsiasi malattia neurologica, sistemica e/o psichiatrica grave in comorbilità con AN (suicidalità, uso di alcol/sostanze, caratteristiche psicotiche), hanno abbandonato il trattamento, necessitavano di ricovero acuto in un reparto medico o che sono stati ricoverati per bulimia nervosa. I criteri di esclusione per i controlli, reclutati dalla popolazione generale, dovevano essere: l'IMC inferiore a 18, avere un parente di primo grado con un disturbo alimentare ~~in-vita~~, lesioni cerebrali traumatiche pregresse o in corso, qualsiasi malattia neurologica, psichiatrica o sistemica e uso di farmaci psicoattivi.

4.3 Strumenti

Ai pazienti è stata somministrata un'ampia valutazione neuropsicologica che copre diversi ambiti cognitivi.

I test utilizzati sono:

1. State Trait-Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger et al., 1983): questionario autosomministrato per valutare l'ansia di stato e di tratto;
2. Brief Intelligence Test (TIB) (Colombo et al., 2002): versione italiana del National Adult Reading Test, per misurare le abilità cognitive generali premorbose;

3. TMT-A e TMT-B (Reitan, 1958): il compito indaga l'attenzione selettiva di tipo visuo-spaziale (TMT-A) e la flessibilità cognitiva (TMT-B). Dati normativi presi dall'Esame Neuropsicologico Breve (ENB-2) (Sara Mondini et al. 2011).
4. Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT) (Osterrieth et al., 1944): un compito che coinvolge sia le abilità percettive che quelle esecutive (pianificazione), utilizzato per valutare la pianificazione e la coerenza centrale (Tenconi et al., 2010); Punteggio standard sviluppato da Taylor (Lezak et al. 2004).
5. Compito di memoria autobiografica (AMT) (Williams, JMG., et al. 2005): il test valuta la capacità di recuperare episodi specifici della propria vita, attraverso parole-guida di diversa valenza emotiva (positive, negative, neutre). I partecipanti dovevano richiamare uno specifico ricordo episodico, in una collocazione spazio-temporale limitata della loro vita, che non sia recente;
6. Compito di memoria con interferenza 10s e 30s (Mondini et al., 2011): utilizzato per la valutazione della memoria di lavoro; Dati normativi presi dall'Esame Neuropsicologico Breve (ENB-2) (Sara Mondini et al. 2011).
7. Puzzle (WAIS-IV): in questo compito viene mostrata ai soggetti una immagine composta a sua volta da 3 immagini. Il compito dei partecipanti è quello di riconoscere tra 6 alternative, quale siano le 3 corrette;
8. Disegno con i cubi (WAIS IV): il compito viene utilizzato per valutare abilità di planning e ragionamento percettivo. I partecipanti devono ricreare figure viste in immagini usando dei cubi colorati;
9. Test di Corsi (De Renzi e Nichelli, 1975; Spinnler e Tognoni, 1987): è un compito di misurazione dello "span" di memoria visuo-spaziale, ovvero della quantità di informazioni visuo-spaziali che si riescono a trattenere nella memoria recente o MBT; Dati normativi di riferimento di Monaco et al. (2012).
10. Test di Stime Cognitive (Vers Nichelli et al., 1996): è questionario che richiede la stima di tempi e del peso di oggetti e include sia stimoli per cui si ha esperienza attiva che passiva;

11. Stop-Signal Task (SST) (Verbruggen et al., 2009): un paradigma sviluppato per misurare il monitoraggio cognitivo e la capacità di inibizione della risposta automatica (Collantoni et al., 2016);
12. Wisconsin Card Sorting Task (WCST) (Heaton et al., 1981; Laiacona et al., 2000): un compito di pensiero astratto, set-shifting e flessibilità cognitiva (Tenconi et al., 2010); Dati Normativi presi da Laiacona et al. (2000).
13. Iowa Gambling Task (IGT) (Bechara et al., 1994): un compito computerizzato che indaga le abilità decisionali in condizioni di rischio (Tenconi et al., 2016; Giannunzio et al., 2018); Dati normativi presi da Bechara et al. (1994).

I questionari utilizzati per valutare gli esiti pre e post trattamento CRT sono:

1. Coping Flexibility Scale (CFS, Kato, 2012): è una valutazione a 10 item contenente due sottoscale che misurano le capacità di coping valutativo (“evaluation”) e di coping adattativo (“adaptive”). Ogni sottoscala contiene 5 item che vengono valutati su una scala Likert a 4 punti, dove 0 corrisponde a “non vero” e 3 a “molto vero”. Il soggetto deve indicare quanto si rispecchia nei vari item. Esempio di un item della sottoscala “evaluation” è “Di solito sono consapevole di quanto siano stati efficaci o meno i miei tentativi di affrontare le situazioni stressanti”, mentre un esempio di item della sottoscala “adaptive” è “Quando una situazione stressante non è migliorata, provo a pensare ad altri modi per affrontarla”. Punteggi più alti indicano maggiori abilità di coping. Cronbach's $\alpha = 0.821$;
2. Eating Disorder Flexibility Index (EDFLIX) Questionnaire (Dahlgren et al. 2019): il questionario è composto da una scala di 36 item che indagano la flessibilità nelle precedenti 4 settimane (28 giorni). Gli item di questa scala sono stati selezionati per cogliere le caratteristiche della flessibilità cognitiva. Può essere ricavato un punteggio totale e 3 punteggi relativi alle sottoscale di flessibilità generale (“general flexibility”), flessibilità relativa all'alimentazione e all'esercizio fisico (“food and exercise

- flexibility”) e flessibilità relativa al peso e alla forma corporea (“weight and shape flexibility”). I soggetti devono indicare il grado di accordo o disaccordo con le 36 affermazioni per mezzo di una scala Likert a sei punti, da 1 (“Molto in disaccordo”) a 6 (“Molto d'accordo”). Punteggi più alti indicano livelli più elevati di flessibilità generale e specifica per l’ED;
3. Detail Flexibility Questionnaire (DFlex): è una scala di 24 item che si suddivide in due sottoscale: “rigidità cognitiva” e “attenzione ai dettagli”. È uno strumento consolidato per la valutazione del trattamento CRT (Marchiol et al., 2020; Roberts et al., 2011). Ogni item è presentato utilizzando una scala di valutazione Likert da 1 (“molto in disaccordo”) a 6 (“molto d'accordo”). Punteggi più alti indicano livelli più elevati di psicopatologia; Punteggi più alti indicano maggiori livelli di psicopatologia. Cronbach's $\alpha = 0.891$;
 4. 20 item- Cognitive Flexibility Inventory (CFI-20) (Dennis & Vander Wal, 2010): il CFI è un questionario di 20 item sviluppato per valutare la flessibilità cognitiva necessaria a generare un pensiero adattivo utilizzando due diverse sottoscale: “controllo” e “alternative”. Le risposte vanno da 1 (“molto in disaccordo”) a 7 (“molto d'accordo”), con punteggi più alti che indicano una maggiore flessibilità cognitiva. Punteggi più alti indicano un più alto livello di flessibilità cognitiva. Cronbach's $\alpha = 0.788$;
 5. Obsessive-Compulsive Inventory-Revised (OCI-R): è un questionario composto da 18 item che valuta il disagio associato a sei domini di sintomi: lavaggio, controllo/dubbio, ossessione, neutralizzazione, ordine e accaparramento (Foa et al., 2002). L’individuo deve riportare cosa prova attraverso una scala Likert di cinque punti, dove 0 corrisponde a “per nulla” e 4 “moltissimo”. Il punteggio di ciascuna sottoscala varia da 0 a 12, con punteggi più alti che indicano tassi più elevati di comportamento ossessivo-compulsivo; Il cut-off clinico riguardo al punteggio totale è 18. Cronbach's $\alpha = 0.887$;
 6. Resistance to Change Scale (RtC): è una scala di 17 item progettata per misurare l'inclinazione di un individuo a resistere ai cambiamenti (Oreg, 2003). Ci sono quattro diverse sottoscale (“ricerca della routine”,

“reazione emotiva al cambiamento imposto”, “rigidità cognitiva” e “attenzione al breve termine”) e ogni item richiede una risposta su una scala Likert da 1 ("molto in disaccordo") a 6 ("molto d'accordo"). Punteggi più alti indicano una maggiore resistenza cognitiva al cambiamento. Cronbach's $\alpha = 0.793$;

7. Motivational Ruler (MR): il MR è uno strumento utilizzato per valutare l'importanza e la capacità di cambiare (Miller & Rollnick, 2002). Si compone di tre quesiti relativi a: l'importanza del cambiamento ("Quanto è importante per te cambiare e recuperare?"), la capacità di cambiare ("Quanto sei fiducioso nella tua capacità di cambiare e recuperare?") e una valutazione realistica della capacità di cambiare ("Quanto puoi realisticamente cambiare e recuperare?"). Ogni domanda è valutata su una scala Likert a 10 punti (da 1 = "per niente" a 10 = "molto"). Punteggi più alti indicano una maggiore motivazione al cambiamento;
8. Questionario di feedback sul “pensiero consapevole”: il questionario consiste in 8 item da valutare su una scala Likert a 5 punti (da 0 = "per niente" a 4 = "molto"): domande per indagare se hanno trovato le sessioni piacevoli e utili, se hanno imparato nuove abilità e chiedere la loro opinione sull'opportunità del gruppo. Inoltre, ci sono tre domande qualitative che chiedono direttamente ai pazienti cosa pensano di aver imparato, cosa pensano potrebbe essere migliorato e se hanno suggerimenti da proporre.

4.4 Trattamento dei partecipanti e Procedura di raccolta dati

Il programma di trattamento proposto in DH è un trattamento di 5 giorni a settimana, offerto dal lunedì al venerdì, dalle 9:30 alle 16:30. La durata del trattamento può essere flessibile e adattata alle esigenze specifiche dei pazienti. Il programma è a orientamento cognitivo-comportamentale e durante il trattamento di DH ogni paziente partecipa a delle sessioni di psicoterapia sia individualizzate che di gruppo. Anche il programma nutrizionale viene individualizzato e discusso con un dietista che segue il paziente durante tutto il percorso terapeutico. Le principali

attività che vengono svolte in DH sono i pasti assistiti, gli incontri clinici alla “tavola rotonda” del paziente con lo psicoterapeuta e il dietologo, le sedute psicoterapeutiche individuali bisettimanali e, di norma, psicoterapia di gruppo una volta alla settimana, partecipazione ad un gruppo in cui vengono affrontate le “regole” del programma di DH, psicoeducazione e altre attività espressive, come quelle sul rilassamento. Inoltre, i pazienti vengono monitorati regolarmente da un medico internista durante l'intero trattamento.

Tutti i partecipanti allo studio sono stati valutati all'ingresso in DH mediante una batteria di test clinici e neuropsicologici. I partecipanti sono stati pesati e misurati in altezza e sono stati sottoposti a una versione adattata dell'intervista clinica strutturata per il DSM-5 per i DCA. La valutazione neuropsicologica è stata somministrata durante la mattinata in una stanza tranquilla e confortevole in una sessione di 90 minuti. Le attività computerizzate sono state somministrate utilizzando un notebook da 15 pollici e la presentazione del test è stata controbilanciata da tutti i partecipanti. I dati dei pazienti ricoverati sono stati raccolti durante la prima settimana e alla dimissione.

Dopo aver concluso la valutazione cognitiva, le pazienti vengono invitate a compilare i questionari self-report pre-CRT. Successivamente le pazienti vengono incluse al gruppo degli incontri, che è eterogeneo e composto da ragazze che sono a stadi differenti della malattia. Solitamente le pazienti che sono prossime alla conclusione del loro percorso spiegano a quelle appena arrivate, con l'aiuto del terapeuta, quali sono le regole principali della CRT e sono invitate ad assumere un atteggiamento inclusivo, incoraggiando la partecipazione.

Gli incontri di CRT si sono svolti all'interno del DH, con frequenza settimanale e con una durata media di circa un'ora. Tutti le sessioni sono state condotte dalla stessa terapeuta e hanno visto coinvolte tutte le pazienti del DH. Solitamente si sono svolti 2 compiti a seduta, che potevano essere individuali o di coppia. Dopo la fase di esercizio seguiva sempre una fase di discussione dove la terapeuta sollecitava la riflessione riguardo alle strategie applicate per portare a termine il compito. Alcuni

quesiti che venivano posti erano: “Che cosa pensa di questo esercizio?”, “Che tipo di pensiero ha utilizzato?”, “E’ diverso dal suo abituale stile di pensiero?”, “Può collegare questa modalità di pensiero ad altre aree della sua vita?”. Verso la conclusione dell’incontro la terapeuta concordava con le pazienti delle sfide comportamentali individuali da affrontare entro una settimana. Degli esempi sono: cercare di non guardare ossessivamente l’orologio durante la giornata, cercare di diminuire il numero delle sveglie preimpostate da quattro a due, oppure provare ad ascoltare playlist musicali diverse dal solito.

A conclusione di tale trattamento i pazienti hanno compilato gli stessi questionari autosomministrati che erano stati consegnati prima dell’inizio degli incontri e sono state fatte delle analisi statistiche longitudinali per comprenderne l’andamento.

4.5 Analisi statistiche

Le analisi dei dati sono state effettuate mediante il software SPSS (Statistical Package for Social Science, IMB Corp. Released 2020, Version 28). Le variabili sono state analizzate attraverso il confronto tra medie e frequenze. Per i confronti a misure ripetute si è usata la statistica del t-test per campioni appaiati. Le frequenze sono state analizzate con il test del chi quadrato. Le relazioni tra le variabili sono state analizzate con la Rho di Spearman. Si è assunta una soglia di significatività statistica pari a $p \leq 0,05$.

4.6 Risultati

4.6.1 Caratteristiche demografiche:

Le caratteristiche demografiche del campione sono di seguito riportate (Tabella 1). Allo studio hanno partecipato 44 pazienti femmine, di cui 38 pazienti hanno una diagnosi di AN e 6 presentano crisi bulimiche o diagnosi di Bulimia Nervosa (BN). L’età media del campione è di 18,00 anni (ds 3,8) e la scolarità media è di 11,2 anni

(ds 2,2). L'86% delle pazienti all'ingresso in DH è in amenorrea. Il 68% è in terapia farmacologica, la maggior parte con Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI), in monoterapia. Le pazienti sono rimaste in DH per una media di 157 giorni (ds 86,3) e sul totale delle partecipanti prese in considerazione, 5 pazienti hanno abbandonato precocemente il percorso in DH (11%). Tutte le pazienti hanno partecipato agli incontri di CRT di gruppo e la metà di queste ha seguito almeno 8 incontri.

Tabella 1: dati demografici del campione

	Media	Deviazione Standard	Range
Età (anni)	18	3,8	14-35
Scolarità (anni)	11,2	2,2	7-18
Lunghezza ricovero i in DH (giorni)	157	86,3	346

L'IMC medio all'ingresso in DH, e quindi prima degli incontri di CRT, è di 16,2 (ds 2,3), mentre l'IMC alla dimissione è di 17,6 (ds 2,4) con un incremento ponderale medio di 4,5 kg (ds 4,5) ($t = -5,13$; $p < 0,001$). (Figura 5)

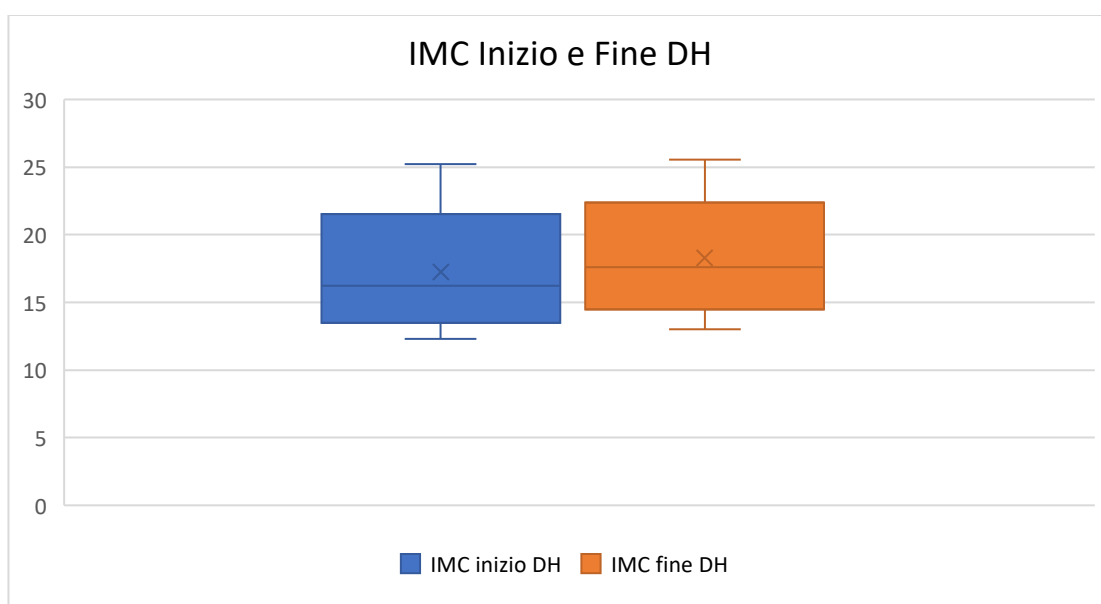


Figura 5: grafico delle differenze tra IMC presentato all'inizio del DH e alla fine del DH.

4.6.2 Valutazione Cognitiva

Dalle valutazioni neuropsicologiche che sono state svolte all'ingresso del DH, si è osservato che il 39% delle pazienti ha una prestazione scarsa al WCST (global score ≥ 10). Il 29% ha difficoltà alla memoria di lavoro. Il 14% ha mostrato rallentamento psicomotorio e riduzione dell'attenzione visuo-spaziale (TMT A) e il 7% ha difficoltà a spostare l'attenzione (TMT B). L'ICC ha presentato valori che discostano significativamente dai dati di riferimento normativo (ICC medio pazienti= 1,02, ds 0,5; ICC riferimento= 1,40; ds 0,36; $t = -5,17$; $p < 0,001$). Si è osservata una scarsa prestazione al IGT ("net score" pre DH = 3,513). I partecipanti non hanno mostrato differenze significative rispetto ai valori normativi nel test di Corsi, nel test di memoria con interferenza 10s e 30s e nello Stop-Signal task.

4.6.3 Analisi longitudinale CRT:

Dalle analisi statistiche svolte riguardo ai cambiamenti nei punteggi dei questionari pre e post CRT, emergono differenze significative al CFS, in particolare per la sottoscala "evaluation" e scala "total" (Tabella 2).

Tabella 2: CFS: Analisi longitudinale

	Pre GR CRT (N 36)	Post GR CRT (N 36)	t	P
Evaluation	8,11 (2,45)	7,06 (2,89)	2,01	0,052
Adaptive	8,57 (3,20)	7,28 (4,03)	1,91	0,064
Total	16,86 (4,82)	14,33 (6,39)	2,30	0,027

Emergono differenze significative anche nell'EDFLIX, in particolare nel punteggio totale nelle sottoscale “food and exercise flexibility” e “weight and shape flexibility”. Non emergono invece cambiamenti significativi nella sottoscala “general flexibility” (Tabella 3).

Tabella 3: EDFLIX: Analisi longitudinale

	Pre GR CRT (N 19)	Post GR CRT (N 19)	t	P
Total	103,42 (28,11)	118,37 (32,82)	-2,52	0,022
General Flexibility	51,74 (14,49)	56,84 (14,18)	-1,83	0,83
Food & Exercise Flexibility	35,89 (11,00)	42,68 (13,57)	-2,88	0,010
Weight & Shape Flexibility	15,68 (7,64)	18,84 (8,64)	-2,14	0,047

Non si osservano differenze significative pre-post CRT al DFLEX, al CFI-20, al OCI-R e al RtC. Anche a livello motivazionale non si sono osservati cambiamenti significativi.

Infine, osservando i punteggi di gradimento circa il questionario di feedback, i pazienti hanno vissuto di buon grado l'esperienza di CRT (valore modale 8/10).

4.6.4 Correlazioni significative:

È presente una correlazione positiva tra il WCST (“global score”) e il CFI-20 (“controllo” post CRT) ($r= 0,346$, $p=0,045$). Non è stata osservata nessuna correlazione tra il DFLEX e il WCST. È emersa una correlazione positiva tra Delta TMT (TMT B – TMT A) e DFLEX (“rigidità cognitiva” pre CRT) ($r= 0,391$, $p= 0,017$), mentre l'ICC della copia correla negativamente con tale sottoscala ($r= -0,476$, $p= 0,003$). Una correlazione negativa è stata osservata anche tra ICC e DFLEX (“total”) ($r= -0,353$, $p 0,032$) e tra ICC e DFLEX (“rigidità cognitiva” post

CRT) ($r = -0,477$, $p = 0,018$). È stata rilevata una correlazione negativa tra Delta TMT e EDFLIX (“weight and shape” pre CRT) ($r = -0,464$, $p = 0,030$).

L’ICC di copia correla positivamente con EDFLIX (“total”) ($r = 0,528$, $p = 0,011$), EDFLIX (“general flexibility” nel pre CRT) ($r = 0,638$, $p = 0,001$) e EDFLIX (“weight and shape flexibility”) ($r = 0,448$, $p = 0,036$).

Suddividendo il campione di pazienti in base al peso recuperato si osserva come il CFS (“adaptive” nel post CRT) ($t = -2,43$, $p = 0,021$), CFS (“total” post CRT) ($t = -1,98$, $p = 0,05$), EDFLIX (“food and exercise flexibility” post DH) ($t = -3,122$, $p = 0,007$) correlano negativamente con il mancato recupero ponderale.

4.6.5 *Analisi longitudinale del profilo cognitivo:*

Le abilità decisionali presentano un miglioramento significativo dal pre al post DH. Mazzi svantaggiosi (AB), mazzi vantaggiosi (CD) e net score (AB-CD) appaiono significativamente migliorati (rispettivamente $t = 1,992$, $p = 0,05$; $t = -1,992$, $p = 0,05$; $t = -1,992$, $p = 0,05$). Alla fine del trattamento in DH le pazienti mostrano minori difficoltà nelle abilità di decision making (*Figura 6*).

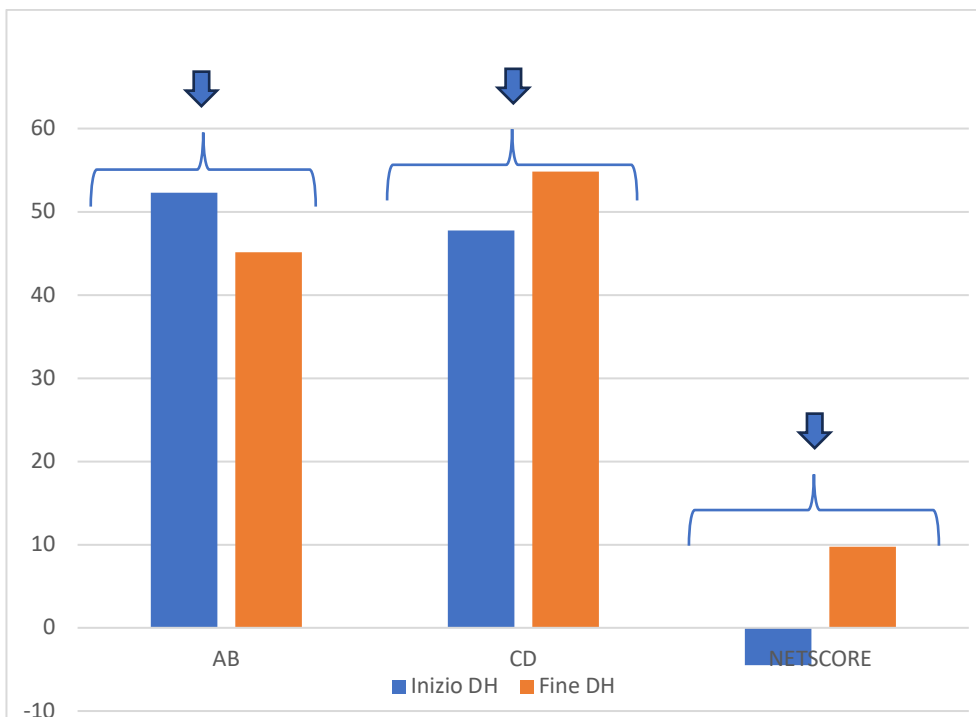


Figura 6: grafico differenza distribuzione mazzi vantaggiosi (AB), mazzi svantaggiosi (CD) e net score (AB-CD) all'inizio del DH e alla fine del DH. La presenza dell'indicatore a forma di freccia segnala la presenza di una differenza significativa tra le

Osservando la curva di apprendimento del IGT emerge una differenza significativa nell'intervallo 81-100 ($t = -2,384$, $p = 0,23$) (Figura 7).

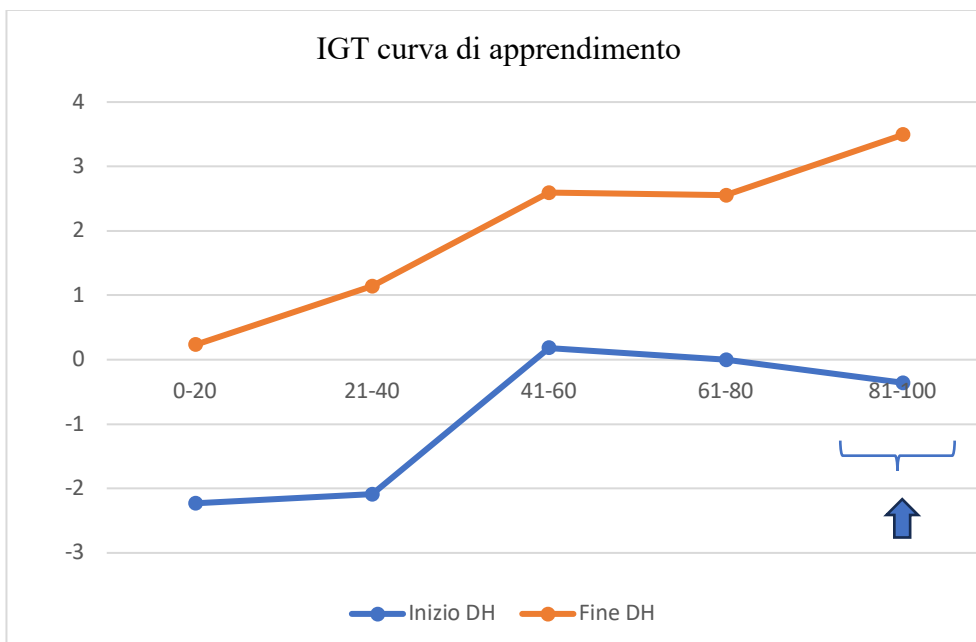


Figura 7: grafico della curva di apprendimento dell'IGT, differenze tra inizio DH e fine DH. La presenza dell'indicatore a forma di freccia segnala la presenza di una differenza significativa tra le coppie.

CAPITOLO V: Discussione e Conclusioni

5.1 Discussione dei risultati

L'AN è un disturbo mentale gravemente debilitante che, secondo le stime dell'OMS, colpisce annualmente circa lo 0,9% delle donne in tutto il mondo. È una malattia complessa e multifattoriale che può manifestarsi in modo diverso da persona a persona. Tuttavia, esistono dei sintomi tipici e facilmente osservabili, come l'eccessiva attenzione per il peso e la forma del corpo, la restrizione alimentare, il peso corporeo inferiore alla norma, e altri velati che possono rivelarsi ancora più complicati da trattare. La multifattorialità dell'AN non ha permesso di delineare un unico trattamento che sia funzionale nel breve e lungo termine. Alcuni pazienti, infatti, trovano un iniziale beneficio nelle terapie, ottengono risultati intermedi, ma poi hanno una ricaduta (APA, 2013). Secondo un'analisi svolta da Steinhausen et al. (2002) il 46% dei pazienti guarisce completamente dall'anoressia nervosa, il 33% circa guarisce mantenendo alcune caratteristiche del disturbo e il 20% sviluppa una forma cronica della malattia.

Lo scopo della ricerca era di valutare non solo l'efficacia, ma anche la "feasibility" di un intervento di CRT di gruppo in pazienti con AN durante il trattamento semi-residenziale. All'ingresso in DH, prima di iniziare la CRT, sono state fatte delle valutazioni per delineare il profilo cognitivo delle pazienti e, rispetto ai valori normativi utilizzati, sono risultate più ansiose e hanno avuto una performance scarsa e lievemente al di sotto della media in compiti che richiedevano abilità di set shifting, memoria di lavoro e attenzione visuo-spaziale. La prestazione è risultata inferiore alla media al WCST, al TMT A e TMT B, e nella copia e rievocazione della figura di Rey. Tali risultati sono in accordo con alcuni studi presenti in letteratura (Tenconi et al. 2010; Reville et al., 2016; Brown et al., 2018).

Difficoltà rilevate al TMT e WCST indicano problemi di flessibilità cognitiva e ciò appare coerente con i risultati trovati da altri studi (Tchanturia et al., 2007; Stedal et al., 2012; Westwood et al., 2016). Anche i punteggi ottenuti nella copia e

rievocazione della figura di Rey sono congruenti con i dati esistenti nella letteratura scientifica (Lopez et al., 2008; Lang et al., 2006; Hamatani et al., 2018). Numerosi studi dimostrano la presenza in questi pazienti di inflessibilità cognitiva (Tchanturia et al., 2004, Tchanturia et al., 2005; Roberts et al., 2007; Roberts et al., 2010; Tenconi et al., 2010) e della debole coerenza centrale (Stedal et al., 2012; Lopez et al., 2008; Lang et al., 2006). La congruenza con i dati di tali studi conferma ulteriormente l'ipotesi della presenza di uno stile di pensiero rigido e focalizzato sui dettagli in questi pazienti (Tchanturia et al., 2004).

In accordo con gli studi sulle abilità decisionali in pazienti con diagnosi di AN (Tchanturia et al., 2007; Galimberti et al., 2013; Guillaume et al., 2015; Di Lodovico et al., 2022) il nostro campione mostra un profilo esecutivo alterato. Si è visto infatti che nella somministrazione dell'IGT pre DH, le pazienti hanno prestazioni sotto la norma. Tale test viene somministrato anche alla fine del percorso in DH e dalle analisi longitudinali emergono dei miglioramenti significativi, in particolare per quanto riguarda l'andamento degli ultimi 20 item, nei quali si comprende il grado di apprendimento della regola sottostante al compito. Questi dati confermano la presenza di maggiori difficoltà nelle abilità decisionali nella fase acuta della malattia. Discostandosi da quanto evidenziato in alcuni studi presenti in letteratura (Kingston et al., 1996) il nostro campione non ha mostrato differenze rispetto ai valori normativi per quanto riguarda i compiti che valutano le abilità visuo-spaziali. Quanto riscontrato dalle valutazioni svolte sul nostro campione è in disaccordo con gli studi che non affermano l'esistenza di un profilo cognitivo alterato nei pazienti con AN (Touyz et al. 1986; Palazidou et al. 1990; Bradley et al. 1997; Vall et al., 2015). Alcuni studi infatti sostengono che l'AN sia caratterizzata da alterazioni marcate a livello percettivo e nelle abilità visuo-spaziali, ma che non sia caratterizzata da difficoltà nella coerenza centrale e nelle abilità di set-shifting (Talbot et al., 2015; Zakzanis et al., 2010). Secondo alcuni autori queste alterazioni a livello cognitivo possono essere considerate endofenotipi (Holliday et al., 2005; Tenconi et al., 2010) e possono essere alla base dello stile di pensiero rigido (Lang et al., 2014). Inoltre, dal punto di vista clinico queste ultime sono osservabili concretamente nelle difficoltà che i pazienti hanno

nell'aumentare l'apporto calorico o a mangiare una varietà flessibile di alimenti, nella difficoltà di vedere gli obiettivi a lungo termine del trattamento e dall'iperfocalizzazione sui dettagli del piano terapeutico. La letteratura sostiene l'ipotesi dell'alterazione cognitiva come fattore di mantenimento della malattia, sul quale intervenire per garantire un esito prognostico migliore.

La CRT, mira ad eliminare questi meccanismi disfunzionali nei pazienti, stimolando una riflessione consapevole sul proprio stile di pensiero e incoraggiando il superamento dei propri limiti cognitivi (Lindvall e Rø 2014). La CRT è un intervento metacognitivo che, rispetto alla psicoterapia, sposta l'attenzione dai contenuti ai processi di pensiero. L'oggetto principale di questa terapia è quindi come la persona pensa e come affronta le difficoltà. L'intero trattamento non riguarda i sintomi prettamente alimentari, ma si rivolge agli aspetti cognitivi e al pensiero, promuovendo una riflessione sulle proprie modalità automatiche applicate.

Analizzando i punteggi, sono emerse differenze significative tra i risultati ottenuti pre-post CRT nel CFS e nell'EDFLIX. Il CFS è un questionario che viene utilizzato per misurare il grado di flessibilità riferita alle abilità di coping, mentre l'EDFLIX è un indice della flessibilità cognitiva, sia generale che relativa all'alimentazione, all'iperattività, al peso e alla forma del corpo. Più precisamente sono emerse differenze significative nella sottoscala "evaluation" e "total" del CFS, e nelle sottoscale "total", "food and exercise flexibility" e "weight and shape flexibility" dell'EDFLIX. Questo suggerisce che la CRT di gruppo può essere un valido programma di intervento in pazienti con AN in un regime di DH e può essere considerato come un trattamento utile da integrare alla psicoterapia. I risultati evidenziano che gli incontri di CRT possono effettivamente migliorare lo stile cognitivo rigido dei pazienti, migliorandone di conseguenza la sintomatologia. Inoltre, gli effetti positivi degli incontri di gruppo svolti hanno generato effetti positivi anche nell'incremento dell'IMC, rispetto all'inizio del percorso in DH. Dal punto di vista motivazionale non si sono osservate differenze significative pre-post CRT, così come non ci sono state differenze nel CFI-20, nel OCI-R, nel RtC e nel

DFLEX. Complessivamente i punteggi di gradimento circa il questionario di feedback, hanno riportato che l'intervento di gruppo è stato vissuto di buon grado. Per quanto concerne le correlazioni tra le FE alterate in questi pazienti e i punteggi ottenuti nei questionari per la CRT, sono emerse delle associazioni interessanti. È stata rilevata una correlazione positiva tra il punteggio WCST "global score" e il CFI-20 nella sottoscala "controllo" post CRT. Questa può essere interpretata come un'associazione tra un maggiore punteggio ottenuto al test, ovvero una migliore prestazione, e un maggiore grado di flessibilità cognitiva. Questo rafforza l'idea del WCST come un test implicato in determinate difficoltà cognitive. Il questionario DFLEX non ha mostrato correlazioni con il WCST, ma si è osservata una correlazione positiva tra il Delta TMT e il DFLEX ("rigidità cognitiva" pre CRT): maggiore è il tempo impiegato per svolgere il compito, peggiore è la performance e in questo caso una scarsa prestazione al TMT viene associata a un più alto grado di rigidità cognitiva. È emerso che l'ICC correla negativamente con il DFLEX ("rigidità cognitiva" pre CRT), dimostrando che più il paziente presta attenzione ai dettagli secondari nel compito di copia e più sarà caratterizzato da uno stile rigido di pensiero. Inoltre, la correlazione conferma il ruolo dell'ICC come misura valida per valutare lo stile di pensiero disfunzionale in questi pazienti. Coerentemente con questi risultati sono state trovate correlazioni positive tra ICC e EDFLIX ("total"), ICC e EDFLIX ("general flexibility" pre DH) e ICC e EDFLIX ("weight and shape"), le quali indicano che più il paziente è in grado di svolgere il compito di copia della figura di Rey non focalizzando l'attenzione sui dettagli di minore importanza, e più avrà uno stile di pensiero flessibile. Delta TMT ha mostrato una correlazione negativa con i punteggi dell'EDFLIX ("weight and shape flexibility" pre DH). Ciò implica che minore è il tempo impiegato per svolgere il test e maggiore è la flessibilità cognitiva in questi soggetti. Infine, il campione è stato suddiviso in base al recupero del peso corporeo e si è distinto un gruppo in cui l'IMC è rimasto invariato e uno in cui l'IMC è aumentato. Svolgendo ulteriori correlazioni con questi gruppi differenziati, è emerso che i punteggi al CFS ("adaptive" post CRT), CFS ("total" post CRT) e EDFLIX ("food and exercise flexibility" post CRT) correlano negativamente con il recupero del peso ponderale.

Gli strumenti utilizzati che si sono dimostrati più sensibili al trattamento cognitivo sono il CFS e l'EDFLIX. Il nostro studio concorda con le analisi svolte da Meneguzzo et al. (2021) in quanto si sono riscontrate delle differenze significative al CFS. Quest'ultimo studio citato ha ben indagato la fattibilità e l'esito dello svolgimento degli incontri di CRT in un contesto di trattamento ospedaliero, mostrando degli esiti positivi. Rispetto a questo studio, tuttavia, non abbiamo considerato il Clinical Impairment Assessment (CIA), un questionario di autovalutazione che indaga la compromissione funzionale secondaria ai DCA (Bohn et al. 2008), ma abbiamo incluso l'EDFLIX, questionario di autovalutazione specifico per la flessibilità cognitiva in relazione ai DCA. Infine, nel nostro campione non c'è stato un incremento significativo a livello motivazionale.

A differenza di altri studi in cui è stato indagato l'effetto della CRT nel miglioramento delle capacità riflessive e della consapevolezza attraverso l'analisi di regolazione degli impulsi e della consapevolezza interocettiva (sottoscala dell'Eating Disorders Inventory-2; Garner et al., 1991) (Abbate-Daga et al. 2012), il nostro studio non ha preso in considerazione tali fattori. Secondo lo studio di Kucharska et al., (2019) la CRT può portare a dei miglioramenti del funzionamento cognitivo, ma a differenza di tale studio, nella nostra ricerca non si è ripetuta la somministrazione di test cognitivi come il TMT e il WCST per evitare un effetto re-test. In alcuni casi le difficoltà a livello neuropsicologico permangono anche dopo il recupero ponderale (Tchanturia et al., 2004) e dai risultati del nostro studio la CRT è risultata utile per stimolare cambiamenti a livello cognitivo e comportamentale in questi pazienti. Gli esiti del nostro studio sono coerenti con molti studi presenti in letteratura. La CRT si è dimostrata infatti utile ed efficace in diversi contesti analizzati. Per esempio, è stato determinato il ruolo positivo della terapia sia su popolazione adulta diagnosticata (Tchanturia et al., 2014) che su un campione di giovani in trattamento (Tchanturia et al, 2017). Altri autori hanno inoltre analizzato gli esiti dello stesso intervento in forma individuale, trovando miglioramenti solo nella flessibilità cognitiva (Van Noort et al., 2016). Tuttavia, occorre notare che in letteratura esistono anche degli studi in disaccordo con i nostri risultati, i quali non hanno rinvenuto miglioramenti significativi post CRT nei

pazienti con AN (Van Passel et al., 2020; Sproch et al., 2019; Brockmeyer et al. 2021).

Nonostante lo studio delle correlazioni non permetta di trovare una relazione causa-effetto, è stato possibile indagare in che grado due variabili che coinvolgono test cognitivi riguardo a FE, memoria di lavoro e abilità visuo-spaziali, possano influenzarsi con i punteggi riportati rispetto ai questionari autosomministrati relativi all'inflessibilità cognitiva. Lo studio delle correlazioni ha permesso di indagare se questi fattori possono interagire. Dai risultati emersi si può affermare che esiste una relazione tra la flessibilità cognitiva, che abbiamo visto essere incrementata dall'intervento di CRT e determinate funzioni cognitive.

Dai nostri dati sembra che lo studio possa confermare l'ipotesi della CRT come terapia utile. Questa può intervenire positivamente sugli stili cognitivi tipici della malattia e considerati fattori di mantenimento, anche in gruppo e in un contesto semi-residenziale. Le associazioni trovate accentuano il ruolo della rigidità mentale nella sintomatologia dell'AN. La presenza o l'assenza di correlazione potrebbe aiutare nella selezione di trattamenti appropriati per i pazienti e può essere interpretata come segnale per capire se la CRT possa essere un trattamento raccomandato da utilizzare con certi pazienti. Inoltre, tali correlazioni possono essere utili per identificare dei fattori predittivi di risposta alla CRT. Questo trattamento può avere maggior efficacia in pazienti con determinate caratteristiche e lo studio delle correlazioni permette di delineare un profilo del paziente che trarrebbe maggiormente vantaggio nel partecipare alla CRT.

Questo studio conferma l'efficacia della CRT e aggiunge informazioni riguardo alla *feasibility* dello svolgimento di questo trattamento in una forma di gruppo e in un contesto di DH. Concludendo, la CRT di gruppo, inserita in un programma terapeutico più ampio, può essere considerata come una valida integrazione ai trattamenti convenzionali dell'AN, anche in un contesto di DH.

5.1.1 *Prospettive future*

I risultati ottenuti da questo studio confermano l'efficacia e l'utilità della CRT nel migliorare la flessibilità cognitiva in pazienti con AN, inseriti in un contesto di DH. Tuttavia, la letteratura evidenzia le difficoltà di questi pazienti, non solo a livello cognitivo, ma anche sociale ed emotivo. A tal proposito Tchanturia et al. (2015) hanno elaborato un ulteriore trattamento di riabilitazione per gli individui con diagnosi di AN, chiamato Cognitive Remediation and Emotional Skills Training (CREST). Il CREST è un modello terapeutico che interviene sia a livello cognitivo che emotivo, durante il quale vengono proposti esercizi sulla flessibilità cognitiva, sul controllo emotivo e sulla Teoria della Mente². Gli studi sono stati svolti con campioni ristretti e i dati non sono del tutto incoraggianti, ma a fine trattamento i partecipanti riportano una diminuita anedonia sociale, un miglioramento nella capacità di identificare le proprie emozioni e una maggiore propensione al cambiamento (Tchanturia et al. 2015). Sarebbe interessante e proficuo riprodurre uno studio anche con la CREST e indagarne gli effetti nel campione e le differenze con la somministrazione della CRT.

Un' ulteriore forma alternativa di CRT che potrebbe essere esaminata è la CRT-computerizzata, in cui attraverso l'ausilio di strumenti informatici, si mira a migliorare le funzioni cognitive. Alcuni autori hanno indagato l'effetto di una CRT-computerizzata in pazienti con schizofrenia, osservando miglioramenti nella psicopatologia (Tan et al., 2020), mentre altri studi non hanno trovato questo intervento efficace per tale malattia (García-Fernández et al., 2019). Traendo ispirazione da queste ricerche, si potrebbero proporre ai pazienti degli esercizi al computer, che siano coerenti con i principi teorici della CRT e che possano anche intervenire stimolando l'interesse e la motivazione al cambiamento. L'utilizzo di esercizi in forma digitale al computer o su tablet potrebbe aumentare il coinvolgimento dei pazienti. Sarebbe interessante inoltre allargare l'utilizzo di questi esercizi ad un contesto esterno a quello terapeutico. Oltre a confrontare

² “Theory of Mind” termine utilizzato per la prima volta da Premack & Woodruff, nel 1978, che indica la capacità di comprendere gli stati mentali altrui e di prevederne le intenzioni e permette di avere delle interazioni sociali funzionali.

l'efficacia delle varie forme alternative di CRT, sarebbe rilevante svolgere uno studio più approfondito con tecniche di neuroimaging, così da indagare i cambiamenti che possono avvenire post-trattamento a livello funzionale e strutturale nel cervello. Questi studi potrebbero confermare o confutare l'ipotesi della neuroplasticità come uno dei principi teorici del trattamento.

Infine, lo studio sperimentale esposto in questo elaborato di tesi è uno studio longitudinale, che valuta i miglioramenti ottenuti dai pazienti a livello cognitivo dopo la CRT. Sarebbe interessante continuare ad indagare nel tempo il grado di mantenimento di tali avanzamenti. A tal fine si potrebbe svolgere un follow-up negli anni che monitori l'andamento dei pazienti per quanto riguarda in particolare le abilità di set-shifting e coerenza centrale.

5.1.2 Limitazioni

Ci sono alcuni limiti da segnalare riguardo alla ricerca svolta. Innanzitutto, i risultati ottenuti hanno confermato la nostra ipotesi sperimentale, ma il campione utilizzato andrebbe confrontato con un gruppo di controllo, ossia un gruppo di pazienti con diagnosi di AN che non partecipi ai gruppi di CRT e che venga sottoposto alle stesse valutazioni. Inoltre, i risultati ottenuti non possono essere generalizzabili a tutta la popolazione, poiché lo studio è stato svolto su un campione puramente femminile e composto da individui in fase acuta della malattia. Un altro punto critico e inevitabile da considerare, è che le conclusioni riguardo all'efficacia della CRT di gruppo, in un contesto di DH, vanno valutate con attenzione, poiché non è certo che i miglioramenti del funzionamento cognitivo siano dovuti effettivamente alle attività svolte durante il gruppo. Per quanto riguarda le correlazioni trovate tra i test cognitivi e i questionari valutativi della CRT, sarebbe utile svolgere ulteriori analisi statistiche per comprenderne meglio il rapporto. Andrebbero quindi considerate ulteriori variabili esistenti, come il ruolo degli altri interventi che vengono svolti all'interno del programma di DH o altre variabili al di fuori del contesto ospedaliero non controllabili.

5.2 Conclusione

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia e la "feasibility" di un intervento di CRT di gruppo nel corso del trattamento in regime di DH per pazienti con AN grave, prestando attenzione sia al profilo clinico che a quello cognitivo delle pazienti. Le principali difficoltà a livello cognitivo che caratterizzano l'AN sono la rigidità cognitiva, in particolare nelle abilità di set-shifting, e la debole coerenza centrale, intesa come l'estrema attenzione ai dettagli. Questi sono sia fattori di rischio che di mantenimento della malattia. Per intervenire su certe caratteristiche disfunzionali sono stati proposti dunque degli incontri di CRT, al fine di aumentare la flessibilità cognitiva nei pazienti e migliorarne la sintomatologia e la qualità della vita. Nel nostro studio gli incontri di CRT hanno determinato un aumento ponderale e dei miglioramenti significativi nelle abilità di coping e nella flessibilità cognitiva. Inoltre, le sessioni svolte sono state valutate molto positivamente da parte dei pazienti. Nonostante i limiti dello studio e le variabili che andrebbero approfondite in ulteriori ricerche future questo studio conferma che la CRT di gruppo in pazienti con AN può essere un valido programma di intervento anche in un contesto di cura a regime semi-intensivo e può potenziare l'efficacia di un programma di riabilitazione. I risultati suggeriscono come questa terapia possa intervenire positivamente sugli stili cognitivi tipici della malattia e confermano l'ipotesi della CRT come terapia utile in pazienti con motivazione ambivalente e con un funzionamento cognitivo alterato.

Bibliografia

AA. VV. Ministero della Salute. (2017) “Linee di indirizzo nazionale per la riabilitazione nutrizionale nei disturbi dell’alimentazione”, Quaderni del Ministero della Salute, 29 (7 settembre 2017).

Abbate-Daga, G., Buzzichelli, S., Amianto, F., Rocca, G., Marzola, E., McClintock, S. M., & Fassino, S. (2011). Cognitive flexibility in verbal and nonverbal domains and decision making in anorexia nervosa patients: a pilot study. *BMC psychiatry*, *11*, 1-8.

Abbate-Daga, G., Buzzichelli, S., Marzola, E., Amianto, F., & Fassino, S. (2012). Effectiveness of cognitive remediation therapy (CRT) in anorexia nervosa: a case series. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *34*(10), 1009-1015.

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.

Altman, S. E., & Shankman, S. A. (2009). What is the association between obsessive–compulsive disorder and eating disorders?. *Clinical psychology review*, *29*(7), 638-646.

Alvarado Sánchez, Nayelli, and Cecilia Silva Gutierrez. (2014). "Executive functions and symptoms associated with eating disorders." *Revista Latinoamericana de Psicología* 46.3: 189-197.

American Psychiatric Association, D., and American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Vol. 5. No. 5. Washington, DC: American psychiatric association.

Balottin, L., Nacinovich, R., Bomba, M., & Mannarini, S. (2014). Alexithymia in parents and adolescent anorexic daughters: comparing the responses to TSIA and TAS-20 scales. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 1941-1951.

Bastiani, A. M., Rao, R., Weltzin, T., & Kaye, W. H. (1995). Perfectionism in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 17(2), 147-152.

Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7-15.

Behrens, Simone Claire, et al. (2021) "Weight bias and linguistic body representation in anorexia nervosa: Findings from the BodyTalk project." *European Eating Disorders Review* 29.2: 204-215.

Berends, Tamara, Nynke Boonstra, and Annemarie Van Elburg. (2018) "Relapse in anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis." *Current opinion in psychiatry* 31.6: 445-455.

Best, John R., and Patricia H. Miller. (2010) "A developmental perspective on executive function." *Child development* 81.6: 1641-1660.

Birmingham, Carl L., Elliot M. Goldner, and Rita Bakan. "Controlled trial of zinc supplementation in anorexia nervosa." *International Journal of Eating Disorders* 15.3 (1994): 251-255.

Bohn, K., Doll, H. A., Cooper, Z., O'Connor, M., Palmer, R. L., & Fairburn, C. G. (2008). The measurement of impairment due to eating disorder psychopathology. *Behaviour research and therapy*, 46(10), 1105-1110.

Bradley, S. J., Taylor, M. J., Rovet, J. F., Goldberg, E., Hood, J., Wachsmuth, R., ... & Pencharz, P. B. (1997). Assessment of brain function in adolescent anorexia

nervosa before and after weight gain. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(1), 20-33.

Brady, S., Siegel, G., Albers, R. W., & Price, D. L. (2005). *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. Elsevier

Braun, D. L., Sunday, S. R., & Halmi, K. A. (1994). Psychiatric comorbidity in patients with eating disorders¹. *Psychological medicine*, 24(4), 859-867.

Brockmeyer, T., Febry, H., Leiteritz-Rausch, A., Wünsch-Leiteritz, W., Leiteritz, A., & Friederich, H. C. (2022). Cognitive flexibility, central coherence, and quality of life in anorexia nervosa. *Journal of eating disorders*, 10(1), 1-8.

Brockmeyer, T., Schmidt, H., Leiteritz-Rausch, A., Zimmermann, J., Wünsch-Leiteritz, W., Leiteritz, A., & Friederich, H. C. (2021). Cognitive remediation therapy in anorexia nervosa—A randomized clinical trial. *Journal of consulting and clinical psychology*, 89(10), 805.

Brown, M., Loeb, K. L., McGrath, R. E., Tiersky, L., Zucker, N., & Carlin, A. (2018). Executive functioning and central coherence in anorexia nervosa: Pilot investigation of a neurocognitive endophenotype. *European Eating Disorders Review*, 26(5), 489-498.

Buhlmann, U., Deckersbach, T., Engelhard, I., Cook, L. M., Rauch, S. L., Kathmann, N., ... & Savage, C. R. (2006). Cognitive retraining for organizational impairment in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 144(2-3), 109-116.

Bulik, C. M. (2002). Anxiety, depression and eating disorders. *Eating disorders and obesity: A comprehensive handbook*, 2(1), 193-198.

Bulik, C. M., Berkman, N. D., Brownley, K. A., Sedway, J. A., & Lohr, K. N. (2007). Anorexia nervosa treatment: a systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of Eating Disorders*, *40*(4), 310-320.

Bulik-Sullivan, B., Finucane, H. K., Anttila, V., Gusev, A., Day, F. R., Loh, P. R., ... & Neale, B. M. (2015). An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nature genetics*, *47*(11), 1236-1241.

Bulik, C. M., Blake, L., & Austin, J. (2019). Genetics of eating disorders: what the clinician needs to know. *Psychiatric Clinics*, *42*(1), 59-73.

Caglar-Nazali, H. P., Corfield, F., Cardi, V., Ambwani, S., Leppanen, J., Olabintan, O., ... & Treasure, J. (2014). A systematic review and meta-analysis of 'Systems for Social Processes' in eating disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *42*, 55-92.

Carrot, B., Radon, L., Hubert, T., Vibert, S., Duclos, J., Curt, F., & Godart, N. (2017). Are lifetime affective disorders predictive of long-term outcome in severe adolescent anorexia nervosa?. *European child & adolescent psychiatry*, *26*, 969-978.

Castro, J., Gila, A., Gual, P., Lahortiga, F., Saura, B., & Toro, J. (2004). Perfectionism dimensions in children and adolescents with anorexia nervosa. *Journal of adolescent health*, *35*(5), 392-398.

Cerniglia, L., Cimino, S., Tafà, M., Marzilli, E., Ballarotto, G., & Bracaglia, F. (2017). Family profiles in eating disorders: family functioning and psychopathology. *Psychology research and behavior management*, 305-312.

Chou, S. H., & Mantzoros, C. (2018). Bone metabolism in anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *Metabolism*, *80*, 91-104.

Colombo, L., Sartori, G., & Brivio, C. (2002). Estimation of intelligence quotient using the TIB (Intelligence Brief Test). *G Ital Psicol*, 3, 613-37.

Conti, E., Tremolizzo, L., Bomba, M., Uccellini, O., Rossi, M. S., Raggi, M. E., ... & Nacinovich, R. (2013). Reduced fasting plasma levels of diazepam-binding inhibitor in adolescents with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 46(6), 626-629.

Conway, M. A., & Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological review*, 107(2), 261.

Corcos, M., Guilbaud, O., Speranza, M., Paterniti, S., Loas, G., Stephan, P., & Jeammet, P. (2000). Alexithymia and depression in eating disorders. *Psychiatry research*, 93(3), 263-266.

Culbert, K. M., Racine, S. E., & Klump, K. L. (2015). Research Review: What we have learned about the causes of eating disorders—a synthesis of sociocultural, psychological, and biological research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(11), 1141-1164.

Dahlgren, C. L., Lask, B., Landrø, N. I., & Rø, Ø. (2013). Neuropsychological functioning in adolescents with anorexia nervosa before and after cognitive remediation therapy: a feasibility trial. *International Journal of Eating Disorders*, 46(6), 576-581.

Dahlgren, C. L., Lask, B., Landrø, N. I., & Rø, Ø. (2014). Developing and evaluating cognitive remediation therapy (CRT) for adolescents with anorexia nervosa: a feasibility study. *Clinical child psychology and psychiatry*, 19(3), 476-487.

Dahlgren, C. L., Lask, B., Landrø, N. I., & Rø, Ø. (2014). Patient and parental self-reports of executive functioning in a sample of young female adolescents with

anorexia nervosa before and after cognitive remediation therapy. *European Eating Disorders Review*, 22(1), 45-52.

Dahlgren, C. L., & Stedal, K. (2017). Cognitive remediation therapy for adolescents with anorexia nervosa—treatment satisfaction and the perception of change. *Behavioral Sciences*, 7(2), 23.

Dahlgren, C. L., Hage, T. W., Wonderlich, J. A., & Stedal, K. (2019). General and eating disorder specific flexibility: Development and validation of the eating disorder flexibility index (EDFLIX) questionnaire. *Frontiers in psychology*, 10, 663.

Dahlenburg, S. C., Gleaves, D. H., & Hutchinson, A. D. (2019). Anorexia nervosa and perfectionism: A meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*, 52(3), 219-229.

Dalglish, T., Tchanturia, K., Serpell, L., Hems, S., Yiend, J., de Silva, P., & Treasure, J. (2003). Self-reported parental abuse relates to autobiographical memory style in patients with eating disorders. *Emotion*, 3(3), 211.

Dare, C. (1995). Psychoanalytic psychotherapy (in eating disorders). In: Glen O. Gabbard (ed.) *Treatments of Psychiatric Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.

Davies, H., Schmidt, U., Stahl, D., & Tchanturia, K. (2011). Evoked facial emotional expression and emotional experience in people with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 44(6), 531-539.

de Decker, A., Hermans, D., Raes, F., & Eelen, P. (2003). Autobiographical memory specificity and trauma in inpatient adolescents. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 32(1), 22-31.

Denes, G. (2016). *Plasticità cerebrale: come cambia il cervello nel corso della vita*. Carocci.

Dennis, J. P., & Vander Wal, J. S. (2010). The cognitive flexibility inventory: Instrument development and estimates of reliability and validity. *Cognitive therapy and research*, 34, 241-253.

Derogatis, L. R., Lipman, R. S., Rickels, K., Uhlenhuth, E. H., & Covi, L. (1974). The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): A self-report symptom inventory. *Behavioral science*, 19(1), 1-15.

Di Lodovico, L., Versini, A., Lachatre, M., Marcheselli, J., Ramoz, N., & Gorwood, P. (2022). Is decision-making impairment an endophenotype of anorexia nervosa?. *European Psychiatry*, 65(1), e68.

Doidge, N. (2007). *The brain that changes itself: Stories of personal triumph from the frontiers of brain science*. Penguin.

Donini, L. M., Leonardi, F., Rondanelli, M., Banderali, G., Battino, M., Bertoli, E., ... & Muscaritoli, M. (2017). The domains of human nutrition: the importance of nutrition education in academia and medical schools. *Frontiers in nutrition*, 4, 2.

Eisler, I., Dare, C., Hodes, M., Russell, G., Dodge, E., & Le Grange, D. (2000). Family therapy for adolescent anorexia nervosa: The results of a controlled comparison of two family interventions. *Journal of child Psychology and Psychiatry*, 41(6), 727-736. Fairburn, Christopher G. *Cognitive behavior therapy and eating disorders*. Guilford Press, 2008.

Farstad, S. M., McGeown, L. M., & von Ranson, K. M. (2016). Eating disorders and personality, 2004–2016: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 46, 91-105.

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*(3), 274-283.

Favaro, A., Clementi, M., Manara, R., Bosello, R., Forzan, M., Bruson, A., ... & Santonastaso, P. (2013). Catechol-O-methyltransferase genotype modifies executive functioning and prefrontal functional connectivity in women with anorexia nervosa. *Journal of Psychiatry and Neuroscience, 38*(4), 241-248.

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*(4), 701-708.

Fernandez-Aranda, F., Poyastro Pinheiro, A., Tozzi, F., La Via, M., Thornton, L. M., Plotnicov, K. H., ... & Bulik, C. M. (2007). Symptom profile of major depressive disorder in women with eating disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 41*(1), 24-31.

Fichter, M. M., Quadflieg, N., & Hedlund, S. (2006). Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders, 39*(2), 87-100.

Fitzpatrick, K. K., Darcy, A., Colborn, D., Gudorf, C., & Lock, J. (2012). Set-shifting among adolescents with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders, 45*(7), 909-912.

Foa, E. B., Huppert, J. D., Leiberg, S., Langner, R., Kichic, R., Hajcak, G., & Salkovskis, P. M. (2002). The Obsessive-Compulsive Inventory: development and validation of a short version. *Psychological assessment, 14*(4), 485.

Fornari, V., Kaplan, M., Sandberg, D. E., Matthews, M., Skolnick, N., & Katz, J. L. (1992). Depressive and anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders, 12*(1), 21-29.

Galimberti, E., Fadda, E., Cavallini, M. C., Martoni, R. M., Erzegovesi, S., & Bellodi, L. (2013). Executive functioning in anorexia nervosa patients and their unaffected relatives. *Psychiatry research*, *208*(3), 238-244.

Garcia-Fernandez, L., Cabot-Ivorra, N., Rodriguez-Garcia, V., Perez-Martin, J., Dompablo, M., Pérez-Gálvez, B., & Rodriguez-Jimenez, R. (2019). Computerized cognitive remediation therapy, REHACOM, in first episode of schizophrenia: A randomized controlled trial. *Psychiatry Research*, *281*, 112563.

Gardner, R. M., & Brown, D. L. (2014). Body size estimation in anorexia nervosa: a brief review of findings from 2003 through 2013. *Psychiatry research*, *219*(3), 407-410.

Garfinkel, P. E. (1974). Perception of hunger and satiety in anorexia nervosa. *Psychological medicine*, *4*(3), 309-315.

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*(2), 15-34.

Garner, D. M., & Garfinkel, P. E. (1980). Socio-cultural factors in the development of anorexia nervosa. *Psychological medicine*, *10*(4), 647-656.

Garner, D. M. (1991). Eating disorder Inventory-2; professional manual. *Psychological assessment resources*.

Gaudio, S., Brooks, S. J., & Riva, G. (2014). Nonvisual multisensory impairment of body perception in anorexia nervosa: a systematic review of neuropsychological studies. *PloS one*, *9*(10), e110087.

Genders, R., & Tchanturia, K. (2010). Cognitive remediation therapy (CRT) for anorexia in group format: a pilot study. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 15, e234-e239.

Giannunzio, V., Degortes, D., Tenconi, E., Collantoni, E., Solmi, M., Santonastaso, P., & Favaro, A. (2018). Decision-making impairment in anorexia nervosa: New insights into the role of age and decision-making style. *European Eating Disorders Review*, 26(4), 302-314.

Giedd, J. N. (2008). The teen brain: insights from neuroimaging. *Journal of adolescent health*, 42(4), 335-343.

Gillberg, I. C., Gillberg, C., Råstam, M., & Johansson, M. (1996). The cognitive profile of anorexia nervosa: a comparative study including a community-based sample. *Comprehensive Psychiatry*, 37(1), 23-30.

Giombini, L., Nesbitt, S., Waples, L., Finazzi, E., Easter, A., & Tchanturia, K. (2018). Young people's experience of individual cognitive remediation therapy (CRT) in an inpatient eating disorder service: a qualitative study. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 23, 499-505.

Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., ... & Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(21), 8174-8179.

Goldberg, E., Harner, R., Lovell, M., Podell, K., & Riggio, S. (1994). Cognitive bias, functional cortical geometry, and the frontal lobes: laterality, sex, and handedness. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 6(3), 276-296.

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(5), 401-410.

Gualandi, M., Simoni, M., Manzato, E., & Scanelli, G. (2016). Reassessment of patients with Eating Disorders after moving from DSM-IV towards DSM-5: a retrospective study in a clinical sample. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 21, 617-624.

Guillaume, S., Gorwood, P., Jollant, F., Van den Eynde, F., Courtet, P., & Richard-Devantoy, S. (2015). Impaired decision-making in symptomatic anorexia and bulimia nervosa patients: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 45(16), 3377-3391.

Halmi, K. A. (2013). Perplexities of treatment resistance in eating disorders. *BMC psychiatry*, 13(1), 1-6.

Halmi, K. A., Sunday, S. R., Klump, K. L., Strober, M., Leckman, J. F., Fichter, M., ... & Kaye, W. H. (2003). Obsessions and compulsions in anorexia nervosa subtypes. *International Journal of Eating Disorders*, 33(3), 308-319.

Halvorsen, I., Andersen, A., & Heyerdahl, S. (2004). Good outcome of adolescent onset anorexia nervosa after systematic treatment: intermediate to long-term follow-up of a representative county-sample. *European child & adolescent psychiatry*, 13, 295-306.

Hay, P., Chinn, D., Forbes, D., Madden, S., Newton, R., Sugenor, L., ... & Ward, W. (2014). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders. *Aust NZJ Psychiatry*, 48(11), 977-1008.

Hayes, S. C., & Hofmann, S. G. (2017). The third wave of cognitive behavioral therapy and the rise of process-based care. *World psychiatry*, 16(3), 245.

Heaton, R. K. (1981). Wisconsin card sorting test manual; revised and expanded. *Psychological Assessment Resources*, 5-57.

Herpertz, S., Hagenah, U., Vocks, S., von Wietersheim, J., Cuntz, U., & Zeeck, A. (2011). The diagnosis and treatment of eating disorders. *Deutsches Ärzteblatt International*, *108*(40), 678.

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*(12), 2269-2275.

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*(1), 19.

Kanakam, N., Krug, I., Raoult, C., Collier, D., & Treasure, J. (2013). Social and emotional processing as a behavioural endophenotype in eating disorders: a pilot investigation in twins. *European Eating Disorders Review*, *21*(4), 294-307.

Kato, T. (2012). Development of the Coping Flexibility Scale: evidence for the coping flexibility hypothesis. *Journal of counseling psychology*, *59*(2), 262.

Kaye, W. H., Bulik, C. M., Thornton, L., Barbarich, N., Masters, K., & Price Foundation Collaborative Group. (2004). Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, *161*(12), 2215-2221.

Keegan, E., Tchanturia, K., & Wade, T. D. (2021). Central coherence and set-shifting between nonunderweight eating disorders and anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*, *54*(3), 229-243.

Keel, P. K., & Brown, T. A. (2010). Update on course and outcome in eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 43(3), 195-204.

Kemps, E., Tiggemann, M., Wade, T., Ben-Tovim, D., & Breyer, R. (2006). Selective working memory deficits in anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review: The Professional Journal of the Eating Disorders Association*, 14(2), 97-103.

Kesby, A., Maguire, S., Brownlow, R., & Grisham, J. R. (2017). Intolerance of uncertainty in eating disorders: an update on the field. *Clinical psychology review*, 56, 94-105.

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(1), 15-28.

Koch, S. V., Larsen, J. T., Mouridsen, S. E., Bentz, M., Petersen, L., Bulik, C., ... & Plessen, K. J. (2015). Autism spectrum disorder in individuals with anorexia nervosa and in their first-and second-degree relatives: Danish nationwide register-based cohort-study. *The British Journal of Psychiatry*, 206(5), 401-407.

Kolodner, J. L. (1983). Reconstructive memory: A computer model. *Cognitive science*, 7(4), 281-328.

Kucharska, K., Kulakowska, D., Starzomska, M., Rybakowski, F., & Biernacka, K. (2019). The improvement in neurocognitive functioning in anorexia nervosa adolescents throughout the integrative model of psychotherapy including cognitive remediation therapy. *BMC psychiatry*, 19(1), 1-10.

Kullmann, S., Giel, K. E., Hu, X., Bischoff, S. C., Teufel, M., Thiel, A., ... & Preissl, H. (2014). Impaired inhibitory control in anorexia nervosa elicited by physical activity stimuli. *Social cognitive and affective neuroscience*, 9(7), 917-923.

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 Sciences*, 21, 279-291.

Lang, K., Lopez, C., Stahl, D., Tchanturia, K., & Treasure, J. (2014). Central coherence in eating disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 15(8), 586-598.

Lang, K., Stahl, D., Espie, J., Treasure, J., & Tchanturia, K. (2014). Set shifting in children and adolescents with anorexia nervosa: An exploratory systematic review and meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*, 47(4), 394-399.

Lang, K., & Tchanturia, K. (2014). A systematic review of central coherence in young people with anorexia nervosa. *J Child Adolesc Behav*, 2(140), 2.

Lauer, C. J., Gorzewski, B., Gerlinghoff, M., Backmund, H., & Zihl, J. (1999). Neuropsychological assessments before and after treatment in patients with anorexia nervosa and bulimianervosa. *Journal of psychiatric research*, 33(2), 129-138.

Le Grange, D., Eisler, I., Dare, C., & Russell, G. F. (1992). Evaluation of family treatments in adolescent anorexia nervosa: A pilot study. *International Journal of Eating Disorders*, 12(4), 347-357.

Le Grange, D., Binford, R., & Loeb, K. L. (2005). Manualized family-based treatment for anorexia nervosa: a case series. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(1), 41-46.

- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA.
- Lloyd, S., Yiend, J., Schmidt, U., & Tchanturia, K. (2014). Perfectionism in anorexia nervosa: novel performance based evidence. *PloS one*, *9*(10), e111697.
- Lock, J., & Fitzpatrick, K. K. (2009). Advances in psychotherapy for children and adolescents with eating disorders. *American journal of psychotherapy*, *63*(4), 287-303.
- Lock, J., & Le Grange, D. (2015). *Treatment manual for anorexia nervosa: A family-based approach*. Guilford publications.
- Lock, J., Fitzpatrick, K. K., Agras, W. S., Weinbach, N., & Jo, B. (2018). Feasibility study combining art therapy or cognitive remediation therapy with family-based treatment for adolescent anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*, *26*(1), 62-68.
- Lopez, C., Tchanturia, K., Stahl, D., Booth, R., Holliday, J., & Treasure, J. (2008). An examination of the concept of central coherence in women with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, *41*(2), 143-152.
- Lopez, C., Tchanturia, K., Stahl, D., & Treasure, J. (2008). Central coherence in eating disorders: a systematic review. *Psychological medicine*, *38*(10), 1393-1404.
- Malan, D. H. (2012). *Toward the validation of dynamic psychotherapy: A replication*. Springer Science & Business Media.
- Marchiol, F., Lionetti, F., Luxardi, G. L., Cavallero, C., Roberts, M., & Penolazzi, B. (2020). Cognitive inflexibility and over-attention to detail: The Italian validation of the DFlex Questionnaire in patients with eating disorders. *European Eating Disorders Review*, *28*(6), 671-686.

Marucci, S., Ragione, L. D., De Iaco, G., Mococchi, T., Vicini, M., Guastamacchia, E., & Triggiani, V. (2018). Anorexia nervosa and comorbid psychopathology. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, *18*(4), 316-324.

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*(4), 548-564.

McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzer, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *164*(12), 1791-1802.

McIntosh, V. V., Jordan, J., Carter, F. A., Luty, S. E., McKenzie, J. M., Bulik, C. M., ... & Joyce, P. R. (2005). Three psychotherapies for anorexia nervosa: a randomized, controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, *162*(4), 741-747.

McIntosh VV, Jordan J, Bulik CM. (2010). "Specialist supportive clinical management for anorexia nervosa." In *The Treatment of Eating Disorders: A Clinical Handbook* (ed. M Grilo and JE Mitchell), pp. 108–129. Guilford Press: New York.

Meczekalski, B., Podfigurna-Stopa, A., & Katulski, K. (2013). Long-term consequences of anorexia nervosa. *Maturitas*, *75*(3), 215-220.

Micali, N., Solmi, F., Horton, N. J., Crosby, R. D., Eddy, K. T., Calzo, J. P., ... & Field, A. E. (2015). Adolescent eating disorders predict psychiatric, high-risk behaviors and weight outcomes in young adulthood. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *54*(8), 652-659.

Miles, A. E., Voineskos, A. N., French, L., & Kaplan, A. S. (2018). Subcortical volume and cortical surface architecture in women with acute and remitted anorexia

nervosa: An exploratory neuroimaging study. *Journal of psychiatric research*, 102, 179-185.

Miller, W. R., & Rollnick, S. (2002). *Motivational interviewing: Preparing people for change*. Book Review

Misra, M., Miller, K. K., Bjornson, J., Hackman, A., Aggarwal, A., Chung, J., ... & Klibanski, A. (2003). Alterations in growth hormone secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(12), 5615-5623.

Misra, M. (2008). Long-term skeletal effects of eating disorders with onset in adolescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1135(1), 212-218.

Misra, M., & Klibanski, A. (2014). Endocrine consequences of anorexia nervosa. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 2(7), 581-592.

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(1), 49-100.

Monaco, M., Costa, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2013). Forward and backward span for verbal and visuo-spatial data: standardization and normative data from an Italian adult population. *Neurological Sciences*, 34, 749-754.

Mondini, S., Mapelli, D., VESTRI A, A., Arcara, G., & Bisiacchi, P. (2011). *Esame neuropsicologico Breve 2, ENB-2*. Raffaello Cortina Editore.

Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends in cognitive sciences*, 7(3), 134-140.

National Collaborating Centre for Mental Health (UK). (2004). Eating disorders: Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders.

Navon, D. (1977). Forest before trees: the precedence effect of global features in visual perception. *Cognitive Psychol.*, 7, 476-484.

National Collaborating Centre for Mental Health (UK). (2004). Eating disorders: Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders.

Nilsson, K., & Hägglöf, B. (2005). Long-term follow-up of adolescent onset anorexia nervosa in northern Sweden. *European Eating Disorders Review: The Professional Journal of the Eating Disorders Association*, 13(2), 89-100.

Nishita, J. K., Knopes, K. D., Ellinwood Jr, E. H., & Rockwell, W. K. (1986). Hypothermia and abnormalities in thermoregulation in patients with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 5(4), 713-725.

Osterrieth, P. A. (1944). "The test of copying a complex figure: A contribution to the study of perception and memory." *Arch Psychol* 30: 206-356.

Øverås, M., Kapstad, H., Brunborg, C., Landrø, N. I., & Lask, B. (2014). Memory versus perception of body size in patients with anorexia nervosa and healthy controls. *European Eating Disorders Review*, 22(2), 109-115.

Palazidou, E., Robinson, P., & Lishman, W. A. (1990). Neuroradiological and neuropsychological assessment in anorexia nervosa. *Psychological Medicine*, 20(3), 521-527.

Piran, N., Kennedy, S., Garfinkel, P. E., & Owens, M. (1985). Affective disturbance in eating disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 173(7), 395-400.

Porter, R. J., Bowie, C. R., Jordan, J., & Malhi, G. S. (2013). Cognitive remediation as a treatment for major depression: a rationale, review of evidence and recommendations for future research. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(12), 1165-1175.

Portilla, M. G. (2011). Bradycardia: an important physical finding in anorexia nervosa. *The Journal of the Arkansas Medical Society*, 107(10), 206-208.

Posner, M. I., & DiGirolamo, G. J. (2000). Cognitive neuroscience: origins and promise. *Psychological bulletin*, 126(6), 873.

Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind?. *Behavioral and brain sciences*, 1(4), 515-526.

Pretorius, N., Dimmer, M., Power, E., Eisler, I., Simic, M., & Tchanturia, K. (2012). Evaluation of a cognitive remediation therapy group for adolescents with anorexia nervosa: Pilot study. *European Eating Disorders Review*, 20(4), 321-325.

Probst, M., Vandereycken, W., Coppenolle, H. V., & Vanderlinden, J. (1995). The Body Attitude Test for patients with an eating disorder: Psychometric characteristics of a new questionnaire. *Eating disorders*, 3(2), 133-144.

Raes, F., Hermans, D., de Decker, A., Eelen, P., & Williams, J. M. G. (2003). Autobiographical memory specificity and affect regulation: an experimental approach. *Emotion*, 3(2), 201.

Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*, 8(3), 271-276.

Resmark, G., Herpertz, S., Herpertz-Dahlmann, B., & Zeeck, A. (2019). Treatment of anorexia nervosa—new evidence-based guidelines. *Journal of clinical medicine*, 8(2), 153.

Reville, M. C., O'Connor, L., & Frampton, I. (2016). Literature review of cognitive neuroscience and anorexia nervosa. *Current psychiatry reports*, 18, 1-8.

Robbins, T. W., Gillan, C. M., Smith, D. G., de Wit, S., & Ersche, K. D. (2012). Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends in cognitive sciences*, 16(1), 81-91.

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(8), 1075-1084.

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(14), 964-970.

Roberts, M. E., Barthel, F. M. S., Lopez, C., Tchanturia, K., & Treasure, J. L. (2011). Development and validation of the Detail and Flexibility Questionnaire (DFlex) in eating disorders. *Eating behaviors*, 12(3), 168-174.

Rozenstein, M. H., Latzer, Y., Stein, D., & Eviatar, Z. (2011). Perception of emotion and bilateral advantage in women with eating disorders, their healthy sisters, and nonrelated healthy controls. *Journal of affective disorders*, 134(1-3), 386-395.

Sabel, A. L., Gaudiani, J. L., Statland, B., & Mehler, P. S. (2013). Hematological abnormalities in severe anorexia nervosa. *Annals of hematology*, 92, 605-613.

Sachs, K. V., Harnke, B., Mehler, P. S., & Krantz, M. J. (2016). Cardiovascular complications of anorexia nervosa: A systematic review. *International Journal of Eating Disorders*, 49(3), 238-248.

Sansone, R. A., Levitt, J. L., & Sansone, L. A. (2004). The prevalence of personality disorders among those with eating disorders. *Eating Disorders*, 13(1), 7-21.

Schmidt, U., & Treasure, J. (2006). Anorexia nervosa: Valued and visible. A cognitive-interpersonal maintenance model and its implications for research and practice. *British journal of clinical psychology*, 45(3), 343-366.

Schmidt, U., Magill, N., Renwick, B., Keyes, A., Kenyon, M., Dejong, H., ... & Landau, S. (2015). The Maudsley Outpatient Study of Treatments for Anorexia Nervosa and Related Conditions (MOSAIC): Comparison of the Maudsley Model of Anorexia Nervosa Treatment for Adults (MANTRA) with specialist supportive clinical management (SSCM) in outpatients with broadly defined anorexia nervosa: A randomized controlled trial. *Journal of consulting and clinical psychology*, 83(4), 796.

Semenza, C., Tenconi, E., (2018). “La neuropsicologia dei disturbi psichiatrici”. Vallar, Giuseppe, and Costanza Papagno, eds. *Manuale di neuropsicologia: clinica ed elementi di riabilitazione*. Società editrice il Mulino, Spa.

Shah, A., & Frith, U. (1983). An islet of ability in autistic children: A research note. *Journal of child Psychology and Psychiatry*, 24(4), 613-620.

Shott, M. E., Filoteo, J. V., Bhatnagar, K. A., Peak, N. J., Hagman, J. O., Rockwell, R., ... & Frank, G. K. (2012). Cognitive set-shifting in anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*, 20(5), 343-349.

Smink, F. R., Van Hoeken, D., & Hoek, H. W. (2012). Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Current psychiatry reports*, 14(4), 406-414.

Smith, K. E., Mason, T. B., Johnson, J. S., Lavender, J. M., & Wonderlich, S. A. (2018). A systematic review of reviews of neurocognitive functioning in eating disorders: The state-of-the-literature and future directions. *International Journal of Eating Disorders*, 51(8), 798-821.

Solmi, M., Gallicchio, D., Collantoni, E., Meneguzzo, P., Zanetti, T., Degortes, D., ... & Favaro, A. (2018). The impact of weight suppression and weight loss speed on baseline clinical characteristics and response to treatment. *International Journal of Eating Disorders*, 51(6), 542-548.

Southgate, L., Tchanturia, K., & Treasure, J. (2005). Building a model of the aetiology of eating disorders by translating experimental neuroscience into clinical practice. *Journal of Mental Health*, 14(6), 553-566.

Southgate, L., Tchanturia, K., & Treasure, J. (2008). Information processing bias in anorexia nervosa. *Psychiatry research*, 160(2), 221-227.

Speranza, M., Loas, G., Wallier, J., & Corcos, M. (2007). Predictive value of alexithymia in patients with eating disorders: A 3-year prospective study. *Journal of psychosomatic research*, 63(4), 365-371.

Spielberger, D. C., et al. (1983) "State-Trait Anxiety Inventory (Palo Alto, CA, Consulting Psychologists Press)".

Sproch, L. E., Anderson, K. P., Sherman, M. F., Crawford, S. F., & Brandt, H. A. (2019). A randomized controlled trial of group cognitive remediation therapy for anorexia nervosa: Effects on set-shifting tasks for inpatient adults and adolescents. *International Journal of Eating Disorders*, 52(9), 1004-1014.

Srinivasagam, N. M., Kaye, W. H., Plotnicov, K. H., Greeno, C., Weltzin, T. E., & Rao, R. (1995). Persistent perfectionism, symmetry, and exactness after long-term recovery from anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, *152*(11), 1630-1634.

Steinglass, J. E., Walsh, B. T., & Stern, Y. (2006). Set shifting deficit in anorexia nervosa. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*(3), 431-435.

Steinhausen, H. C. (2002). The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *American journal of Psychiatry*, *159*(8), 1284-1293.

Sternheim, L. C., van Passel, B., Dingemans, A., Cath, D., & Danner, U. N. (2022). Cognitive and experienced flexibility in patients with anorexia nervosa and obsessive compulsive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, *13*.

Stice, E., Gau, J. M., Rohde, P., & Shaw, H. (2017). Risk factors that predict future onset of each DSM-5 eating disorder: Predictive specificity in high-risk adolescent females. *Journal of abnormal psychology*, *126*(1), 38.

Strober, M., & Katz, J. L. (1988). Depression in the eating disorders: A review and analysis of descriptive, family, and biological findings. *Diagnostic issues in anorexia nervosa and bulimia nervosa*, 80-111.

Suchan, B., Bauser, D. S., Busch, M., Schulte, D., Grönemeyer, D., Herpertz, S., & Vocks, S. (2013). Reduced connectivity between the left fusiform body area and the extrastriate body area in anorexia nervosa is associated with body image distortion. *Behavioural Brain Research*, *241*, 80-85.

Sudi, K., Öttl, K., Payerl, D., Baumgartl, P., Tauschmann, K., & Müller, W. (2004). Anorexia athletica. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, California)*, *20*, 657-661.

Swinbourne, J. M., & Touyz, S. W. (2007). The co-morbidity of eating disorders and anxiety disorders: A review. *European Eating Disorders Review: The Professional Journal of the Eating Disorders Association*, 15(4), 253-274.

Sy, R., Ponton, K., De Marco, P., Pi, S., & IsHak, W. W. (2013). Quality of life in anorexia nervosa: a review of the literature. *Eating disorders*, 21(3), 206-222.

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(2), 347-352.

Talbot, A., Hay, P., Buckett, G., & Touyz, S. (2015). Cognitive deficits as an endophenotype for anorexia nervosa: An accepted fact or a need for re-examination?. *International Journal of Eating Disorders*, 48(1), 15-25.

Tan, S., Zhu, X., Fan, H., Tan, Y., Yang, F., Wang, Z., ... & Wykes, T. (2020). Who will benefit from computerized cognitive remediation therapy? Evidence from a multisite randomized controlled study in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 50(10), 1633-1643.

Taylor, G. J., Parker, J. D., Bagby, R. M., & Bourke, M. P. (1996). Relationships between alexithymia and psychological characteristics associated with eating disorders. *Journal of Psychosomatic research*, 41(6), 561-568.

Tchanturia, K., Anderluh, M. B., Morris, R. G., Rabe-Hesketh, S., Collier, D. A., Sanchez, P., & Treasure, J. L. (2004). Cognitive flexibility in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(4), 513-520.

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(5), 545-552.

Tchanturia, K., Campbell, I. C., Morris, R., & Treasure, J. (2005). Neuropsychological studies in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 37(S1), S72-S76.

Tchanturia, K., Davies, H., & Campbell, I. C. (2007). Cognitive remediation therapy for patients with anorexia nervosa: preliminary findings. *Annals of general psychiatry*, 6, 1-6.

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(4), 635-641.

Tchanturia, K., & Lock, J. (2011). Cognitive remediation therapy for eating disorders: development, refinement and future directions. *Behavioral neurobiology of eating disorders*, 269-287.

Tchanturia, K., Harrison, A., Davies, H., Roberts, M., Oldershaw, A., Nakazato, M., ... & Treasure, J. (2011). Cognitive flexibility and clinical severity in eating disorders. *Plos one*, 6(6), e20462.

Tchanturia, K. (Ed.). (2014). *Cognitive remediation therapy (CRT) for eating and weight disorders*. Routledge.

Tchanturia, K., Brown, A., & Fleming, C. (2015). Thinking about emotions: CREST group. *Brief Group Psychotherapy for Eating Disorders: Inpatient Protocols*. Sussex: Routledge, 74-106.

Tchanturia, K., Larsson, E., & Adamson, J. (2016). How anorexia nervosa patients with high and low autistic traits respond to group Cognitive Remediation Therapy. *BMC psychiatry, 16*, 1-7.

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.

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. *The world journal of biological psychiatry, 11*(6), 813-823.

Tenconi, E., Degortes, D., Clementi, M., Collantoni, E., Pinato, C., Forzan, M., ... & Favaro, A. (2016). Clinical and genetic correlates of decision making in anorexia nervosa. *Journal of clinical and experimental neuropsychology, 38*(3), 327-337.

Tenconi, E., Collantoni, E., Meregalli, V., Bonello, E., Zanetti, T., Veronese, A., ... & Favaro, A. (2021). Clinical and cognitive functioning changes after partial hospitalization in patients with anorexia nervosa. *Frontiers in Psychiatry, 12*, 653506.

Touyz, S. W., Beumont, P. J. V., & Johnstone, L. C. (1986). Neuropsychological correlates of dieting disorders. *International Journal of Eating Disorders, 5*(6), 1025-1034.

Treasure, J., & Claudino, A. I. M., & Zucker, N. (2010). *Eating disorders. The lancet, 375*(9714), 583-593.

Treasure, J., & Schmidt, U. (2013). The cognitive-interpersonal maintenance model of anorexia nervosa revisited: a summary of the evidence for cognitive, socio-emotional and interpersonal predisposing and perpetuating factors. *Journal of eating disorders, 1*, 1-10.

Treasure, J., Duarte, T. A., & Schmidt, U. (2020). Eating disorders. *The lancet*.

Urgesi, C., Fornasari, L., Canalaz, F., Perini, L., Cremaschi, S., Faleschini, L., ... & Brambilla, P. (2014). Impaired configural body processing in anorexia nervosa: Evidence from the body inversion effect. *British Journal of Psychology, 105*(4), 486-508.

Vall, E., & Wade, T. D. (2015). Trail making task performance in inpatients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *European Eating Disorders Review, 23*(4), 304-311.

Van den Eynde, F., Suda, M., Broadbent, H., Guillaume, S., Van den Eynde, M., Steiger, H., ... & Schmidt, U. (2012). Structural magnetic resonance imaging in eating disorders: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *European Eating Disorders Review, 20*(2), 94-105.

Van Noort, B. M., Kraus, M. K. A., Pfeiffer, E., Lehmkuhl, U., & Kappel, V. (2016). Neuropsychological and behavioural short-term effects of cognitive remediation therapy in adolescent anorexia nervosa: A pilot study. *European Eating Disorders Review, 24*(1), 69-74.

van Passel, B., Danner, U. N., Dingemans, A. E., Aarts, E., Sternheim, L. C., Becker, E. S., ... & Cath, D. C. (2020). Cognitive remediation therapy does not enhance treatment effect in obsessive-compulsive disorder and anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *Psychotherapy and psychosomatics, 89*(4), 228-241.

Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2009). Models of response inhibition in the stop-signal and stop-change paradigms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *33*(5), 647-661.

Wade, T., Tiggemann, M., Bulik, C., Fairburn, C., & Martin, N. (2006). Shared personality risk factors for anorexia nervosa: A twin study. In *Eating Disorder Research Society Annual Meeting 2006*.

Watson, H. J., Yilmaz, Z., Thornton, L. M., Hübel, C., Coleman, J. R., Gaspar, H. A., ... & Seitz, J. (2019). Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nature genetics*, *51*(8), 1207-1214.

Wentz, E., Gillberg, I. C., Anckarsäter, H., Gillberg, C., & Råstam, M. (2009). Adolescent-onset anorexia nervosa: 18-year outcome. *The British Journal of Psychiatry*, *194*(2), 168-174.

Westmoreland, P., Krantz, M. J., & Mehler, P. S. (2016). Medical complications of anorexia nervosa and bulimia. *The American journal of medicine*, *129*(1), 30-37.

Westwood, H., Eisler, I., Mandy, W., Leppanen, J., Treasure, J., & Tchanturia, K. (2016). Using the autism-spectrum quotient to measure autistic traits in anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis. *Journal of autism and developmental disorders*, *46*, 964-977.

Westwood, H., Stahl, D., Mandy, W., & Tchanturia, K. (2016). The set-shifting profiles of anorexia nervosa and autism spectrum disorder using the Wisconsin Card Sorting Test: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, *46*(9), 1809-1827.

Westwood, H., & Tchanturia, K. (2017). Autism spectrum disorder in anorexia nervosa: An updated literature review. *Current Psychiatry Reports*, *19*, 1-10.

Wierenga, C. E., Bischoff-Grethe, A., Melrose, A. J., Irvine, Z., Torres, L., Bailer, U. F., ... & Kaye, W. H. (2015). Hunger does not motivate reward in women remitted from anorexia nervosa. *Biological psychiatry*, *77*(7), 642-652.

Williams, J. M. G. (1999). 10 Depression and the specificity of autobiographical memory. *Remembering our past: Studies in autobiographical memory*, 244.

Williams, J. M. G., Barnhofer, T., Crane, C., & Beck, A. T. (2005). Problem solving deteriorates following mood challenge in formerly depressed patients with a history of suicidal ideation. *Journal of abnormal psychology*, *114*(3), 421.

Williams, J. M. G., Barnhofer, T., Crane, C., Herman, D., Raes, F., Watkins, E., & Dalgleish, T. (2007). Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychological bulletin*, *133*(1), 122.

Wood, L., Al-Khairulla, H., & Lask, B. (2011). Group cognitive remediation therapy for adolescents with anorexia nervosa. *Clinical child psychology and psychiatry*, *16*(2), 225-231.

Woodside, D. B., Garfinkel, P. E., Lin, E., Goering, P., Kaplan, A. S., Goldbloom, D. S., & Kennedy, S. H. (2001). Comparisons of men with full or partial eating disorders, men without eating disorders, and women with eating disorders in the community. *American Journal of Psychiatry*, *158*(4), 570-574.

Wu, M., Brockmeyer, T., Hartmann, M., Skunde, M., Herzog, W., & Friederich, H. C. (2014). Set-shifting ability across the spectrum of eating disorders and in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*, *44*(16), 3365-3385.

Wykes, T., & Huddy, V. (2009). Cognitive remediation for schizophrenia: it is even more complicated. *Current Opinion in Psychiatry*, *22*(2), 161-167.

Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *American Journal of Psychiatry*, *168*(5), 472-485.

Zakzanis, K. K., Campbell, Z., & Polsinelli, A. (2010). Quantitative evidence for distinct cognitive impairment in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Journal of neuropsychology*, *4*(1), 89-106.

Zastrow, A., Kaiser, S., Stippich, C., Walther, S., Herzog, W., Tchanturia, K., ... & Friederich, H. C. (2009). Neural correlates of impaired cognitive-behavioral flexibility in anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, *166*(5), 608-616.

Zipfel, S., Giel, K. E., Bulik, C. M., Hay, P., & Schmidt, U. (2015). Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment. *The lancet psychiatry*, *2*(12), 1099-1111.