



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di laurea magistrale in
Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica**

Tesi di laurea magistrale

**Training di controllo inibitorio come approccio
transdiagnostico per ridurre i comportamenti non salutari:
revisione sistematica e meta-analisi**

**Inhibitory control training as transdiagnostic approach to reduce unhealthy
behaviour: a systematic review and meta-analysis**

Relatore: Prof.ssa Elisa Di Rosa

Laureanda: Beatrice Del Carlo
Matricola: 1238376

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

Abstract.....	1
Capitolo 1. Il controllo inibitorio: teorie e modelli.....	2
1.1 Le funzioni esecutive, definizioni e modelli teorici.....	2
1.2 Sviluppo e substrato neuroanatomico delle Funzioni Esecutive.....	7
1.3 Controllo inibitorio.....	11
1.4 Lo sviluppo del controllo inibitorio.....	13
1.5 Substrato neurale del controllo inibitorio.....	14
1.6 Meccanismo di controllo inibitorio: processo automatico o intenzionale?.....	16
Capitolo 2. Training del controllo inibitorio.....	18
2.1 Misurare il controllo inibitorio.....	18
2.1.1 Go/No-go Task.....	19
3.1.2 Stop-Signal Task.....	20
3.1.3 Antisaccade task.....	22
2.2 Training cognitivi.....	23
2.3 Inhibitory Control Training.....	25
Capitolo 3. Condizioni cliniche caratterizzate da deficit del controllo inibitorio.....	27
3.1 Aspetti clinici del controllo inibitorio.....	27
3.1.1 Controllo inibitorio e dipendenze da alcol e droghe.....	29
3.1.2 Controllo inibitorio e fumo di sigaretta.....	31
3.1.3 Controllo inibitorio e disturbi del comportamento alimentare.....	32
3.2 Questionari per la valutazione del controllo inibitorio.....	34
3.3 Evidenze sull'efficacia del training.....	35
Capitolo 4. Metodi e risultati.....	36
4.1 Scopo/obiettivo.....	36
4.2. Protocollo e registrazione.....	36
4.3 Identificazione e selezione degli studi.....	37
4.4 Criteri di inclusione ed esclusione.....	38
4.5 Estrazione e gestione dei dati.....	39
4.6 Analisi statistiche.....	41
4.6.1 Effetti dell'intervento sperimentale.....	43
4.6.2 Effetti dell'intervento di controllo.....	45
4.6.3 Confronto tra gruppo sperimentale e di controllo.....	47
Capitolo 5. Discussione e conclusioni.....	49
5.1 Discussione dei risultati.....	49
5.2 Limiti.....	51

5.3 Conclusione e ricerca futura	53
BIBLIOGRAFIA.....	55

Abstract

OBIETTIVO: Il controllo inibitorio è una componente centrale del funzionamento esecutivo e svolge un ruolo chiave nel processo cognitivo umano. La compromissione di questa capacità è una caratteristica fondamentale di molte condizioni cliniche e di diversi comportamenti problematici. Queste evidenze indicano la necessità di una maggiore comprensione dei meccanismi di inibizione e dei metodi per migliorare efficacemente il controllo inibitorio. Come per molte altre funzioni cognitive, si ritiene, infatti, che il controllo inibitorio possa essere migliorato attraverso l'allenamento (Spierer et al. 2013). Lo scopo della presente revisione sistematica e metanalisi è valutare l'efficacia dell'Inhibitory Control Training (ICT), un training cognitivo computerizzato, come intervento transdiagnostico in grado di ridurre i comportamenti dannosi legati alla mancanza di controllo inibitorio.

PROCEDURE SPERIMENTALI: per la ricerca e l'analisi sono stati utilizzati i seguenti motori di ricerca: PubMed, PsycINFO e Web of Science. La selezione degli studi è avvenuta tramite il flow-chart proposto dalle linee guida PRISMA (Preferred reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Sono stati quindi inclusi 13 studi controllati randomizzati (RCT) che utilizzavano l'ICT come training per valutare l'efficacia nella riduzione di comportamenti impulsivi. La metanalisi è stata basata su un totale di 1061 soggetti che prendevano in considerazione tre tipi di comportamento, ossia il consumo di alcol, il fumo di sigaretta e l'assunzione di cibo. La sintesi quantitativa dei dati è stata rappresentata graficamente utilizzando i forest plot, costruiti tramite il software statistico Rstudio. I funnel plot invece, sono stati progettati per verificare la presenza di eventuali publication bias.

RISULTATI: le analisi hanno mostrato un effetto significativo dell'allenamento sul comportamento ($g = 0.72$, CI 95 = [0.51, 0.93], $p < .0001$). Tuttavia, confrontando gli effetti del training sul comportamento tra il gruppo sperimentale e di controllo non sono stati evidenziati risultati significativi ($g = 0.09$, CI 95 = [-0.10, 0.27], $p < .001$), indice che non vi sia una grande differenza di miglioramento nella riduzione dei comportamenti problematici tra i due gruppi.

CONCLUSIONI: Sebbene siano necessari ulteriori studi per esaminare sistematicamente l'influenza del numero di sessioni e gli effetti a lungo termine di questo tipo di training cognitivo, questi risultati sono incoraggiati, suggerendo che l'ICT può influenzare il comportamento sanitario, almeno nel breve periodo.

Keyword: inhibitory control, cognitive training, Go/No-go task, Stop-Signal Task, Antisaccade task.

Capitolo 1. Il controllo inibitorio: teorie e modelli

1.1 Le funzioni esecutive, definizioni e modelli teorici

Nella letteratura scientifica il termine “Funzioni Esecutive” fu utilizzato per la prima volta da Muriel Lezak (1983), in riferimento a quelle “abilità cognitive che rendono un individuo capace di eseguire un comportamento indipendente, finalizzato e adattivo; un insieme di abilità capaci di controllare e regolare le altre funzioni cognitive e il comportamento”. Data la natura complessa e multiforme di queste funzioni, nel corso del tempo sono state fornite diverse definizioni:

- “...comportamenti che includono controllo dell’interferenza, flessibilità decisionale, capacità di pianificazione e abilità di anticipare e avviare attività finalizzate” (Baddeley, 1986)
- “...modalità di risposta non iper apprese” (Shallice, 1990)
- “abilità necessarie per un’attività intenzionale e finalizzata al raggiungimento di obiettivi” (Anderson, 1998)
- “sistema superordinato che media l’iniziativa a fare/dire (self-initiated behaviour) e regola l’efficienza e l’appropriatezza del comportamento volto alla risoluzione dei problemi (goal directed behaviour)” (Cicerone, 2002)
- “...consentono a un individuo di percepire stimoli dal proprio ambiente rispondere in modo attivo, cambiare direzione in modo flessibile, anticipare obiettivi futuri, considerare le conseguenze e rispondere in modo integrato o di buon senso.” (Baron, 2004)
- “...formulazione ed esecuzione di articolati schemi di azione e controllo dei processi cognitivi superiori che operano in contesti non abituali ed in situazioni complesse o conflittuali” (Grossi & Trojano, 2009)
- “...è utile pensare le funzioni esecutive come un insieme di processi indipendenti ma coordinati piuttosto che a un singolo tratto” (McCloskey, 2011)

Dunque, nel loro complesso sistema, le funzioni esecutive (FE) includono un'ampia varietà di abilità cognitive che permettono ad un individuo di programmare, pianificare, avviare, risolvere, attuare progetti finalizzati ad uno scopo, apportando, se necessario, delle modifiche *in itinere*. Sono abilità altamente adattive che permettono all'uomo di inibire interferenze interne ed esterne e che consentono la corretta esecuzione di un'azione verbale o motoria dopo un'adeguata valutazione sulle possibili conseguenze, adattandola sulla base del contesto in cui esso agisce (Benso, 2007).

Questa molteplicità di definizioni rispecchia anche la molteplicità di modelli teorici che si trovano in letteratura. È importante, dunque, non scartare nulla, ma provare ad integrare sia le definizioni che i modelli teorici sottostanti.

In proporzione alla complessità di questo costrutto, sono stati proposti molteplici modelli di funzionamento esecutivo, la cui discussione supera i fini di questo lavoro. A livello generale, però, possiamo distinguere due tipi di approcci, uno unitario ed uno frazionario.

I modelli unitari descrivono le FE come un costrutto unitario e indivisibile, mentre i modelli frazionati (o multicomponenziali) le descrivono come diverse componenti indipendenti e, allo stesso tempo, interconnesse. I maggiori esempi di modelli unitari sono il modello del Sistema Attenzionale Supervisore (SAS- Norman e Shallice, 1986) ed il modello della memoria di lavoro di Baddeley (1986).

Il primo modello prevede due sistemi funzionali: un sistema di controllo routinario e un sistema di supervisione esecutiva (*Supervisory Attentional System*). Il primo sistema ha il compito di attivare comportamenti super appresi in risposta a necessità ambientali di routine; il secondo sistema ha invece il compito di attivare comportamenti volontari e strategici in risposta a necessità ambientali nuove o non frequenti che richiedono flessibilità e rapide correzioni adattive in caso di circostanze impreviste.

Uno dei modelli più accreditati è quello proposto da Baddeley e Hitch (1974) nel quale si ipotizza che la memoria di lavoro (*Working memory*) è costituita da un sistema attenzionale, *l'esecutivo centrale*, che supervisiona e coordina due sistemi: il *loop articolatorio fonologico*, responsabile dell'elaborazione dell'informazione linguistica, e il *taccuino visuospatiale* da cui dipende l'elaborazione del materiale non verbale. Il primo, relativo alla memoria verbale, include il magazzino fonologico a breve termine (Area di Brodmann 39-40) e il ripasso articolatorio (Area di Brodmann 6-44). Il secondo invece si occupa di mantenere ed elaborare le informazioni spaziali (Regioni

emisferiche destre e corteccia parietale posteriore) e quelle visive (Area infero-temporale sinistra).

Le ricerche condotte negli anni a seguire hanno però dimostrato che i modelli unitari sono troppo semplicistici e hanno fornito prove a favore dell'ipotesi di modelli multicomponenziali, dato, soprattutto, il maggior supporto empirico di cui godono.

Il modello multicomponenziale di Moscovitch e Umiltà (1990) supera ed ingloba la rigida “mente modulare” di Fodor (1983) il quale sosteneva che la mente umana era divisa in moduli che operavano più o meno indipendentemente l'uno dall'altro. Con questa teoria multicomponenziale gli autori smentiscono il principio di non “assemblabilità” dei moduli postulando l'esistenza di moduli gerarchicamente ordinati (primo, secondo e terzo tipo) ed interconnessi. Dalla teoria modulare di Moscovitch e Umiltà, più recentemente Benso (2007) ha suggerito la presenza di un *continuum* tra sistemi centrali (processore centrale) e i diversi moduli, sottolineando come tale connessione sia attivata/disattivata da aspetti emotivi e motivazionali.

L'architettura multicomponenziale, infatti, presuppone che distinte aree cerebrali siano specializzate nell'implementazione dei processi esecutivi distinti e che lesioni a specifiche aree producano deficit maggiori nei processi in cui esse sono specializzate. Tuttavia, questo approccio non esclude che questi processi siano incapsulati in specifiche aree ma piuttosto che alcune regioni cerebrali siano maggiormente specializzate per particolari funzioni.

Attualmente, il modello teorico più accreditato è quello di Miyake e collaboratori (2000). Tale modello prevede che vi siano tre FE principali, chiaramente distinguibili, ma che condividono alcuni elementi in comune.

Inibizione (Inhibition) è stata concettualizzata come la capacità di inibire deliberatamente risposte dominanti, automatiche o prepotenti (Logan & Cowan, 1984). L'essenza di questa componente FE risiede nell'incapacità di sopprimere una risposta dominante o nel controllo di stimoli interferenti o risposte concorrenti per il raggiungimento di un obiettivo (vedi paragrafo 1.3).

Aggiornamento in memoria (o updating) identifica una funzione specifica della memoria di lavoro, ossia l'abilità di mantenere in memoria informazioni e manipolarle per brevi periodi di tempo (Hunzinger et al., 2006). Il concetto di memoria di lavoro è un costrutto differente rispetto a quello di memoria a breve termine che rimanda alla più semplice abilità di tenere temporaneamente in mente delle informazioni. Il termine *updating* invece fa riferimento alla capacità di aggiornare le informazioni in memoria

per la risoluzione di un compito. Dunque, questa abilità risulta essere altamente funzionale, rappresentando una sorta di interfaccia tra percezione, memoria e azione che ci permette di fare connessioni tra elementi apparentemente non collegati. Inoltre, è una componente imprescindibile per l'acquisizione di abilità come la lettura, il linguaggio e le abilità aritmetiche e permette processi cognitivi complessi quali il ragionamento, l'apprendimento, il pensiero astratto e la pianificazione. I test più comunemente utilizzati sono il Test di Corsi (Mammarella, Toso, Pazzaglia & Cornoldi, 2008), in cui vengono toccati dall'esaminatore dei cubi su una tavoletta, in una data sequenza, e il partecipante, una volta ricevuto il segnale di "via", dovrà toccarli nello stesso ordine. Tra i compiti usati per valutare la memoria di lavoro vi è l'*n-back* (Wayne Kirchner, 1958), in cui al partecipante è presentata una sequenza di stimoli di numerosità variabile, e viene chiesto di ricordare n stimoli indietro. Oppure uno strumento sensibile per la valutazione della componente verbale della memoria di lavoro è il *Backward digit-span*, un test utilizzato nelle batterie Wechsler, ad esempio il subtest "memoria di cifre inversa" che fa parte dell'indice di memoria di lavoro (IML) della WISC- IV (Wechsler, 2012), in cui l'esaminatore legge una sequenza di numeri, al ritmo di una cifra al secondo, e viene chiesto al paziente di ripetere i numeri dall'ultimo al primo, quindi in ordine inverso. Quando la sequenza è ripetuta correttamente l'esaminatore procederà a leggere la sequenza successiva che è più lunga di un numero rispetto alla precedente continuando così finché il soggetto non fallisce una coppia di sequenze o ripete correttamente l'ultima sequenza composta da nove numeri.

Infine, la *Flessibilità cognitiva (Mental Set Shifting)* si riferisce all'abilità di attuare comportamenti diversi in base al cambiamento di regole o del tipo di compito, sviluppando strategie per far fronte a situazioni nuove o complesse. Questa capacità implica il disancoraggio dell'attenzione da un compito o set mentale e il conseguente ancoraggio ad una nuova operazione, in base alle richieste ambientali. Secondo Diamond (2013), questa abilità pone le sue fondamenta sulle FE precedentemente discusse. Secondo tale concezione, infatti, la flessibilità cognitiva presuppone la capacità di cambiare la prospettiva, sia da un punto di vista spaziale che interpersonale e per poter fare ciò l'uomo ha bisogno di inibire le precedenti prospettive e di attivare nella memoria di lavoro una nuova prospettiva. Uno tra i test più rappresentativi dell'indagine della flessibilità cognitiva è sicuramente rappresentato dal *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*: è un test specificamente ideato e disegnato per valutare la presenza di perseverazioni e valutare la capacità di categorizzazione e di *set shifting*. In

questo compito, si richiede al paziente di scoprire per prove ed errore il criterio con il quale lo sperimentatore di volta in volta dispone le carte. I pazienti con lesione prefrontale (spesso dorsolaterale) mostrano soprattutto due tipi di errore, ossia la tendenza a perseverare nelle risposte e l'incapacità di seguire in maniera costante il criterio di classificazione.

Molteplici sono le ragioni per cui gli autori si sono focalizzati su queste tre funzioni: i) sono funzioni di un livello gerarchico inferiore rispetto alle altre funzioni esecutive; infatti, esse sono implicate nella performance di compiti esecutivi più complessi; ii) sono maggiormente definibili dal punto di vista operativo poiché sono relativamente circoscritte; iii) sono facilmente studiabili attraverso test relativamente semplici, ritenuti misure abbastanza affidabili di queste funzioni.

Da queste tre funzioni di ordine inferiore derivano poi altre funzioni esecutive di ordine superiore come il ragionamento, il *problem solving* e la pianificazione.

Seguirà, dunque, una breve rassegna di tutte le altre FE così da avere un quadro abbastanza ampio e completo, ma, dato il fine di questo lavoro, la trattazione si soffermerà sul controllo inibitorio.

Controllo attentivo: si riferisce all'attenzione utile per supportare alcune delle attività quotidiane complesse, per concentrarsi contemporaneamente su due compiti e per spostare il focus in maniera flessibile sulle informazioni rilevanti.

Organizzazione e Pianificazione: abilità di organizzare in maniera volontaria una sequenza di azioni, prevedendone anche le conseguenze, ai fini di raggiungere uno scopo.

Problem solving: si riferisce alla capacità di valutare la situazione e attuare un piano per la risoluzione dei problemi in modo pratico, individuando soluzioni efficaci in risposta a delle problematiche.

Ragionamento astratto e categorizzazione: la capacità di suddividere in gruppi o classi il mondo, gli oggetti e tutto ciò a cui possiamo dare un significato.

Tuttavia, il dominio delle FE non si esaurisce con i processi cognitivi sopra elencati, ma chiama in causa anche funzioni che giocano un ruolo chiave nella regolazione di emozioni, motivazioni e comportamento (Cantagallo, Spintoni, & Antonucci, 2010). Più recentemente è stata proposta una dicotomizzazione delle FE in "Hot" e "Cold" (Zelazo et al., 2004). Con il termine "Cold" ci si riferisce a processi puramente cognitivi che si attivano quando il soggetto è alle prese con problemi astratti e decontestualizzati, mentre il termine "Hot" rimanda agli aspetti emotivo-affettivi del funzionamento

esecutivo. Le funzioni “Hot” e “Cold” operano in modo sinergico per garantire un funzionamento ideale. A livello neuroanatomico le funzioni “Cold” sarebbero associate alle regioni dorsolaterali della corteccia prefrontale e componenti “Hot” alle regioni ventrali e mediali. Gli studi sembrerebbero però supportare l’ipotesi secondo cui questi processi sono dissociabili, documentando deficit a carico delle funzioni “Hot” in assenza di disturbi nelle funzioni “Cold” e viceversa.

1.2 Sviluppo e substrato neuroanatomico delle Funzioni Esecutive

Indipendentemente dal modello di riferimento, le aree frontali, e più specificatamente le aree prefrontali e le loro connessioni con il resto del cervello, rappresentano il substrato neuroanatomico delle funzioni cognitive superiori. Ciò si evince da studi che dimostrano che pazienti con lesioni a queste aree falliscono in numerosi test neuropsicologici che misurano le FE (per una rassegna si veda: Stuss & Levine, 2002). Questo ruolo è dovuto principalmente a due aspetti: in primis a livello quantitativo le aree frontali rappresentano la parte più estesa, circa un terzo di tutto il nostro cervello. A livello qualitativo si distingue per essere una porzione di corteccia con il maggior numero di connessioni con tutte le altre strutture cerebrali, sia corticali che sottocorticali, in cui essa è coinvolta nel ruolo di coordinatore. Esplicativa è la metafora usata da Goldberg (2009) nel suo libro “La sinfonia del cervello” nel quale paragona i lobi frontali ad un direttore d’orchestra; proprio come quest’ultimo dirige i musicisti affinché la musica sia correttamente suonata e armonizzata, ugualmente i lobi frontali ricoprono il ruolo di coordinatori di diverse funzioni con un’azione olistica, dinamica ed altamente integrata. L’area frontale, oltre ad essere la parte più estesa e connessa del cervello, rappresenta negli esseri umani anche la regione più recente sia a livello filogenetico che ontogenetico. Questa porzione di corteccia, infatti, si sviluppa più tardi, raggiungendo questi rapporti, in confronto al resto del cervello, solo nell’uomo (Hoffmann, 2013). Nello specifico, la maturazione strutturale della corteccia frontale consiste in cambiamenti sia progressivi, ossia mielinizzazione, proliferazione neurale e sinaptogenesi, che regressivi, ossia morte cellulare, *pruning* (o sfoltimento sinaptico, ossia il processo di eliminazione delle connessioni sinaptiche meno importanti o poco utilizzate) e perdita di sostanza grigia. La corteccia prefrontale riceve proiezioni di input da altre aree neocorticali, come le regioni parietali e temporali. La corteccia prefrontale riceve anche informazioni dall’ippocampo, dalla corteccia cingolata, dalla substantia

nigra e dal talamo, principalmente dai nuclei dorsali mediali, ma anche dal cervelletto e dal mesencefalo. Presenta, inoltre, connessioni bidirezionali nei confronti delle aree associative visive, uditive, olfattive e tattili. La corteccia prefrontale rimanda le proiezioni ai nuclei dorsali mediali, nonché all'amigdala, ai nuclei del setto, ai gangli della base e all'ipotalamo (McGarry & Carter, 2017) (Per un approfondimento vedi Fuster, 1997). Sebbene le prime osservazioni propendessero per un coinvolgimento omogeneo della corteccia prefrontale, è ora accettato che le FE siano associate all'attivazione di diverse regioni dei lobi frontali (Stuss & Alexander, 2000; Stuss et al. 2002) coinvolte in un'ampia rete cerebrale che include strutture sottocorticali e vie talamiche (Monchi et al., 2006). Grazie al contributo degli studi di neuroimaging funzionale è stato possibile differenziare il contributo delle diverse regioni della corteccia prefrontale nella mediazione delle diverse componenti delle FE (Monchi, 2001; Owen, 1997). Sono stati identificati tre network prefrontali (Fig.1.1):

- *Circuito prefrontale dorsolaterale (DLPFC)* coinvolto fluenza verbale, flessibilità cognitiva, pianificazioni, inibizione, memoria di lavoro, controllo attenzionale, ragionamento, *problem solving* e pensiero astratto
- *Circuito frontale ventromediale o corteccia cingolata anteriore (ACC)* coinvolto nei processi motivazionali, è legato alle funzioni viscerali e ormonali, a loro volta mediate dal sistema limbico e automatico. Una lesione in quest'area produce apatia, abulia, ridotta capacità di interazione sociale e ritardo psicomotorio
- *Circuito orbito frontale (OFC)* viene posto soprattutto in relazione con il comportamento istintivo ed emozionale, responsabile di un comportamento socialmente appropriato. Una lesione in questa area causa disinibizione, impulsività e un comportamento antisociale.

Tali suddivisioni anatomiche e funzionali e le loro correlazioni con i comportamenti non sono sempre così nette e delineate, anzi spesso esiste un certo grado di sovrapposizione fra localizzazione anatomo-funzionale e comportamento. Pertanto, l'attuale prospettiva sulle FE suggerisce che l'integrità dell'intero cervello è indispensabile per l'esecuzione ottimale di un compito esecutivo (Stuss & Alexander, 2000) e che i processi esecutivi coinvolgono primariamente i lobi frontali ma anche le connessioni tra le regioni frontali e posteriori e le vie subcorticali e talamiche.

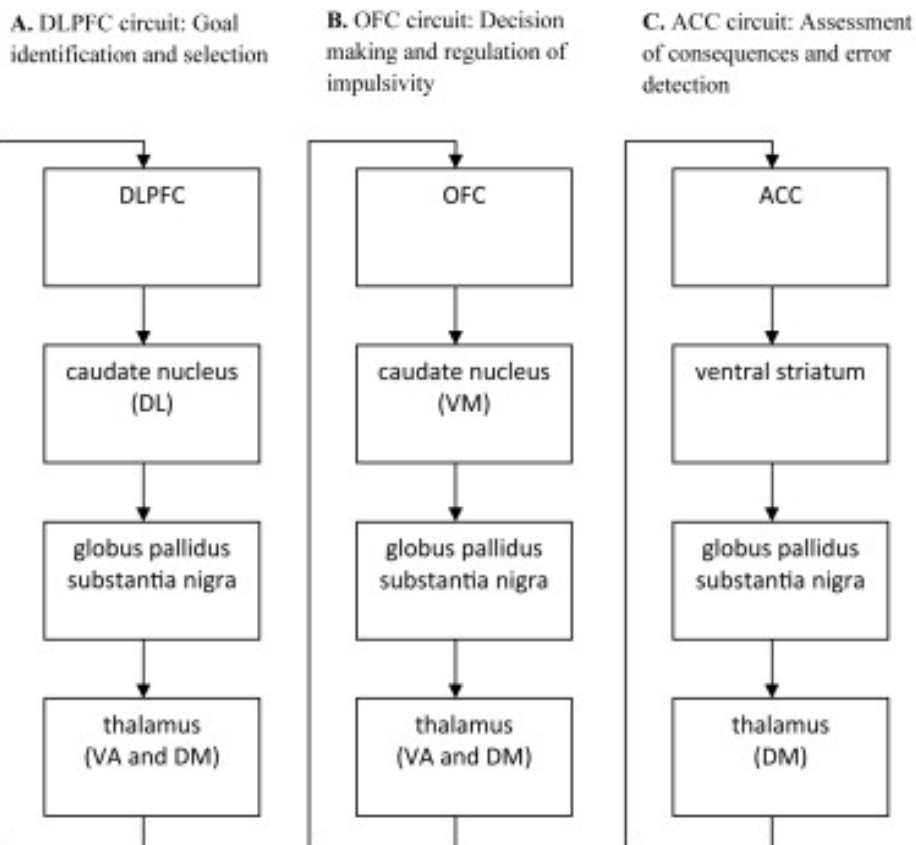


Fig.1.1 I tre circuiti corticali fronto-striatali proposti per essere coinvolti nel funzionamento esecutivo e nel controllo inibitorio. DL: dorsolaterale; DM: dorsomediale; VA: ventroanteriore; VM: ventromediale. Adattato da Fuster (2015).

In merito allo sviluppo delle FE gli studi supportano l'idea che le diverse funzioni seguano una differenziazione progressiva che inizia nella prima infanzia e prosegue fino alla tarda adolescenza. Nonostante le FE siano associate ai comportamenti complessi, tali funzioni emergono molto presto. La scoperta che le FE si sviluppino più rapidamente durante l'età prescolare è coerente con il suggerimento che in questo periodo si verificano sostanziali cambiamenti strutturali e funzionali nei sistemi neurali coinvolti. In passato si riteneva che i lobi frontali fossero funzionalmente "silenti" durante l'infanzia, ma tale nozione è stata smentita dagli studi di neuroimaging, i quali hanno evidenziato la presenza di un'attivazione frontale già a partire dai 6 mesi di età (Jurado & Rosselli, 2007). Nello specifico, le ricerche suggeriscono che le FE si sviluppino in maniera piuttosto rapida nei primi anni di vita, durante il periodo prescolare ma che sono anche le ultime abilità cognitive a raggiungere la piena maturazione. Piaget sosteneva che si potessero rintracciare dei precursori già dai 8-9 mesi (stadio sensomotorio), quando il bambino mostra "intenzionalità" nei comportamenti come la prensione di un oggetto non visibile in quel momento, controllo

delle risposte automatiche come lo spostamento riflesso dello sguardo e la capacità di cambiare un comportamento in base all'input ambientali. Nel periodo prescolare (3-6 anni) si osserva un forte incremento sia della capacità inibitoria e del controllo attento (Davidson et al., 2006; Brocki et al., 2007), della flessibilità cognitiva e della generazione di concetti e strategie (Smidt et al., 2004) e anche della working memory (Brocki et al., 2007). Quest'ultima subisce un picco di miglioramento tra gli 8 e gli 11 anni, così come la capacità inibitoria sia nella sua componente motoria che cognitiva che migliora tra i 6-7 anni rendendo i bambini sempre più capaci di autoregolarsi. Sempre in età scolare, si assiste ad un miglioramento della flessibilità cognitiva che raggiunge livelli simili a quelli misurati negli adulti (De Luca et al., 2003). Zelazo (1995) ha dimostrato che la capacità di "switchare" da una regola ad un'altra emerge stabilmente già dai 4-5 anni. Successivamente, il principale cambiamento che si verifica nel cervello in età adulta è la costante mielinizzazione dei neuroni nella corteccia prefrontale (De Luca et al., 2008). Le capacità di funzionamento esecutivo raggiungono il proprio apice tra i 20 e i 30 anni, permettendo al soggetto di svolgere compiti mentali impegnativi. A partire invece dai 65 anni si assiste ad una progressiva involuzione: tra le funzioni maggiormente sensibili all'invecchiamento vi è la memoria di lavoro, deficit associato ad un calo del controllo inibitorio che rende gli anziani più vulnerabili alle interferenze proattive e retroattive (Hedden & Park 2001) e alla distrazione (Rutman et al., 2010). In particolare, Hasher e Zacks (1988) hanno ipotizzato che la causa dei cambiamenti cognitivi associati all'età sia il declino nell'efficienza dei processi inibitori (Teoria del deficit di inibizione). In generale, l'invecchiamento è associato ad un peggioramento nella performance di task come lo Stop-Signal, i compiti di Stroop e i compiti antisaccade, una performance deficitaria che secondo gli studi di neuroimmagine sarebbe dovuta non tanto nell'attivazione di informazioni non rilevante ma quanto nel fallimento nell'inibizione dei distrattori.

In linea generale, gli studi supportano l'idea che i bambini piccoli e gli anziani tendono ad esercitare le EF in risposta alle richieste ambientali (in modo reattivo), mentre i bambini più grandi e gli adulti sono più propensi a pianificare maggiormente la risposta, reclutando le EF in maniera più proattiva (Czernochowski et al., 2010).

1.3 Controllo inibitorio

Il controllo inibitorio (in inglese *Inhibitory Control*, IC) è un'abilità neurocognitiva che ci permette di interrompere, modificare o ritardare una risposta comportamentale inappropriata (Logan, Cowan & Davis, 1984). Nella letteratura scientifica si parla di IC per riferirsi a quella funzione esecutiva richiesta per inibire le risposte impulsive in modo che sia possibile selezionare un comportamento coerente con i propri standard e obiettivi a lungo termine (Miyake et al., 2000; Nederkoorn et al., 2010), consentendo la cessazione di risposte in corso prepotenti e il controllo delle interferenze (Barkley, 1997).

Facendo una ricerca approfondita della letteratura presente sull'argomento, risulta fin da subito come la definizione di questo costrutto non sia semplice. Nello specifico il controllo inibitorio coinvolge due componenti fondamentali: l'autocontrollo "response inhibition" (cioè l'inibizione comportamentale) e il controllo dell'interferenza (ossia l'attenzione selettiva e l'inibizione cognitiva) (Diamond A., 2013). L'inibizione comportamentale è la capacità di inibire una risposta motoria prepotente e viene solitamente misurata utilizzando le attività Go/No-Go o Stop-Signal. Il controllo delle interferenze, invece, fa riferimento alla capacità di impedire l'accesso ad informazioni distraenti che sono state parzialmente attivate (inibizione dell'attenzione) e di sopprimere l'interferenza, consentendo alla persona di completare la risposta primaria (Fig. 1.1).

In laboratorio, il controllo delle interferenze viene valutato utilizzando il compito Stroop (MacLeod 1991; Potenza et al., 2003), il compito di Simon (Simon, 1969) e il compito di Flanker (Mullane et al. 2009; Wylie et al., 2007).

L'inibizione della risposta può essere ulteriormente divisa in inibizione proattiva e reattiva (Braver, 2012). Il processo proattivo è una forma di controllo "top-down" che interviene prima del verificarsi dell'evento e permette sia una soppressione generale della tendenza di risposta in contesti di incertezza, sia un miglioramento nell'accuratezza e nell'efficienza della risposta motoria. L'inibizione reattiva, invece, è un processo "bottom-up", un'inibizione "cue-trigger", ossia l'arresto di una risposta già avviata come reazione ad un segnale di arresto. Questo tipo di inibizione può assumere la forma di limitazione dell'azione (come nell'attività GNG) o annullamento dell'azione (come nell' SST, in cui il segnale di stop appare poco dopo uno stimolo bersaglio).

Un altro costrutto strettamente associato con l'inibizione è l'impulsività, cioè la tendenza dell'individuo a compiere azioni non lungimiranti, troppo rischiose o inappropriate al contesto e spesso sono la causa di conseguenze indesiderate. Se gli esseri umani non avessero la capacità di regolare e inibire il proprio comportamento, risponderebbero immediatamente allo stimolo più motivante per loro o più saliente in un determinato momento e non sarebbero, dunque, in grado di adattare il loro comportamento quando necessario (Verbruggen, Best, Bowditch, Stevens & McLaren, 2014). È evidente come l'IC sia funzionale per molteplici aspetti della vita quotidiana, ed il normale comportamento umano e la cognizione sono strettamente correlati alla nostra capacità di inibire pensieri, impulsi e azioni inappropriate. Difatti la mancata inibizione si osserva in molti disturbi clinici come il disturbo ossessivo compulsivo (DOC) (Berlino & Lee, 2018 ; Chamberlain et al., 2005 ; Lipszyc & Schachar, 2010), le dipendenze da sostanze (SUD) (Lubman et al., 2004 ; Luijten et al., 2014 ; Smith et al., 2014a , b ; Yücel et al., 2007 ; Yücel & Lubman, 2007), in alcuni disturbi dello sviluppo come il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) (Lipszyc & Schachar, 2010) e negli anziani in particolare nel morbo di Parkinson (Obeso et al., 2011).

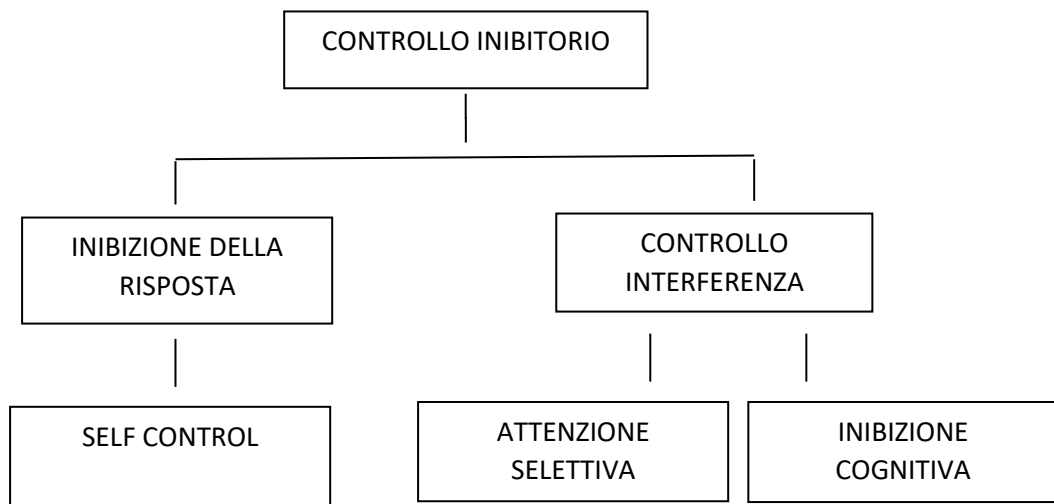


Figura 1.2 Rappresentazione schematica del controllo inibitorio e le sue componenti.

1.4 Lo sviluppo del controllo inibitorio

Nei paragrafi precedenti è stato discusso circa lo sviluppo dei lobi frontali, in particolare della corteccia prefrontale, poiché rappresentano il substrato neuroanatomico delle FE. Come tutte le funzioni esecutive, anche lo sviluppo del controllo inibitorio riflette la maturazione funzionale delle aree frontali. In termini di traiettoria evolutiva l'IC inizia ad emergere verso la fine del primo anno post-natale e subisce un rapido sviluppo durante l'infanzia, soprattutto dai 3 ai 6 anni (Best et al., 2010), mostrando successivamente un miglioramento più lieve, ma continuo, durante l'adolescenza. A partire dai 4 anni i bambini sono in grado di eseguire i compiti che richiedono diversi tipi di abilità inibitorie, dalla semplice soppressione della risposta motoria ad abilità più complesse. Negli anni successivi, tra i 5 e gli 8 anni, si osservano dei miglioramenti inibitori sostenuti da un parallelo potenziamento della memoria di lavoro. Inoltre, il corretto sviluppo di questa funzione sembra essere predittivo di una serie di importanti risultati della vita, tra cui il rendimento scolastico, il comportamento prosociale ed anche l'eventuale insorgenza di patologie in età adulta (Duckworth, et al., 2013; Jaekel et al., 2015).

A dimostrazione di quanto detto è utile ricordare il *Test del Marshmallow* (Mischel, W., 2014), uno tra i più celebri esperimenti della psicologia contemporanea che risale all'inizio degli anni 70, ideato da Walter Mischel, uno psicologo austriaco. Si tratta di un test che valuta l'autocontrollo, nello specifico la capacità di resistere ad una tentazione per riceverne una più grande in un secondo momento. In pratica durante il test il bambino viene posto di fronte a due scelte: mangiare un marshmallow subito oppure attendere 15 minuti e averne in premio due. In primis è stato visto che i bambini sopra i sei anni riuscivano maggiormente a inibire l'impulso di mangiare subito un marshmallow rispetto a bambini di età inferiore, segno di una maggiore capacità di controllo degli impulsi in relazione all'età; effettuando poi uno studio longitudinale gli sperimentatori hanno scoperto che esiste una correlazione tra i secondi attesi e i successi ottenuti in età adulta, i bambini con maggior autocontrollo erano poi gli stessi che da adulti ottenevano maggior successi in ambito scolastico e lavorativo. Uno studio longitudinale più recente ha rilevato che l'autocontrollo, un costrutto che si sovrappone notevolmente all'EF, misurato tra i 3 e gli 11 anni di età prevedeva la salute fisica, la dipendenza da sostanze, lo stato socioeconomico, e la probabilità di una condanna penale all'età adulta (Moffitt et al., 2011). Infine, come già accennato nel paragrafo 1.2,

l'invecchiamento è caratterizzato dal declino di diverse funzioni cognitive, ed una delle abilità che subisce un notevole cambiamento è il controllo inibitorio (Eyler et al., 2011). Studi dimostrano infatti che gli anziani hanno difficoltà a inibire le distrazioni visive e le distrazioni uditive e questo fornisce prove piuttosto evidenti che vi sia un deficit di controllo inibitorio nell'invecchiamento specialmente in compiti dove si utilizza un paradigma antisaccade (Yang e Kapoula, 2006; Abel e Douglas, 2007; Peltsch et al., 2014). Numerosi studi di imaging hanno ulteriormente evidenziato l'effetto dell'invecchiamento sull'inibizione della risposta nel sistema saccadico (Alichniewicz et al., 2013; Raemaekers et al., 2006; Nelles et al., 2009; Mirsky et al., 2013). Studi hanno mostrato che durante la performance saccadica, in particolare durante le prove antisaccade, vi era un'attivazione maggiore legati all'età in una rete distribuita frontoparietale, suggerendo processi compensatori (Raemaekers et al., 2006)

1.5 Substrato neurale del controllo inibitorio

Negli ultimi anni, grazie soprattutto ai progressi delle tecniche di neuroimaging, è stato possibile identificare con precisione i substrati neurali sottostanti al controllo inibitorio. È ormai accettato che le funzioni esecutive, e quindi anche il controllo inibitorio, sono modulate da diverse regioni dei lobi frontali e che quindi non vi sia un'attivazione omogenea di quest'area ma al contrario si assista ad un coinvolgimento di un'ampia rete cerebrale che comprende strutture cortico-sottocorticali. Già i primi studi neuropsicologici avevano dimostrato che le aree prefrontali giocavano un ruolo chiave nell'inibizione delle risposte (Luria et al., 2001). Successivamente un crescente numero di studi ha evidenziato che oltre alle aree prefrontali vi è un'attivazione di regioni corticali e sottocorticali molto distribuito, funzionalmente e strutturalmente connesse tra di loro. Una convergenza di prove evidenzia, come aree cruciali per l'inibizione della risposta, la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), principalmente il giro frontale inferiore destro (rIFG) (Garavan, H., Ross, T. J., & Stein, E. A. 1999), e l'area motoria supplementare e pre-supplementare (SMA/preSMA) (Aron et al., 2007; Aron et al., 2003; Picton et al., 2007) e il nucleo subtalamico (STN) (Frank, 2006). Queste regioni (Fig. 1.3) sembrano essere implicate nei processi di riconoscimento dello stimolo, mantenimento e manipolazione delle associazioni stimolo-risposta e selezione della risposta, inclusa la scelta di non rispondere. Tuttavia, ad oggi, non è chiaro se queste

regioni svolgano funzioni inibitorie specializzate e in che parte contribuiscano all'interno del complesso processo di inibizione della risposta.

Prove convergenti di neuropsicologia, neuroimaging e di stimolazione magnetica transcranica (TMS) hanno stabilito che il rIFG -in particolare la *pars opercularis*- ricopre un ruolo chiave nell'inibire una risposta motoria prepotente. In linea con quanto detto, in uno studio Aron e collaboratori (2003b) è stato scoperto che i pazienti con danno all'IFG destro mostravano ritardi significativi nel tempo di reazione del segnale di arresto (SSRT) rispetto a un gruppo di controllo sano e un campione di pazienti con danno frontale ma lateralizzato a sinistra.

Allo stesso modo, le aree prefrontali mediali, inclusa l'area motoria supplementare (SMA) e la preSMA sono implicate da studi neuropsicologici, TMS e di risonanza magnetica funzionale (fMRI). Nello specifico è stato evidenziato come queste aree siano responsabili sia della selezione della risposta, sia della pianificazione motoria e del controllo inibitorio (Floden & Stuss, 2006; Mostofsky & Simmonds, 2008). Sicuramente le connessioni anatomiche e funzionali dirette tra preSMA e gangli della base hanno un effetto inibitorio sulla corteccia motoria primaria (M1). In particolare, studi combinati di EEG e fMRI hanno evidenziato una diminuzione dell'attivazione nella pre-SMA prima dell'attivazione della corteccia motoria primaria e dell'esecuzione motoria (Ball et al., 1999), che l'ampiezza del potenziale di prontezza¹ della corteccia motoria primaria è correlata con l'efficienza del controllo inibitorio. Oltre ai substrati frontali, le ricerche hanno suggerito che IFG e SMA/preSMA potrebbero coordinare l'inibizione attraverso i gangli della base (BG), soprattutto attraverso il nucleo subtalamico (STN). Studi dimostrano infatti che lesioni circoscritte ai BG alterano la SSRT in misura paragonabile a soggetti con danno a livello IFG (Rieger et al., 2003). In linea con queste osservazioni, uno studio condotto su pazienti con malattia di Parkinson ha dimostrato che la stimolazione del STN facilita la selezione e l'inibizione delle risposte motorie (van den Wildenberg, 2006).

¹ **Potenziale di prontezza motoria:** correlato neurofisiologico di pianificazione, preparazione e inizio di un movimento volontario. Il potenziale di prontezza motoria è visibile 550 ms prima dell'inizio del movimento e precede la consapevolezza dell'intenzione del movimento di circa 350ms.

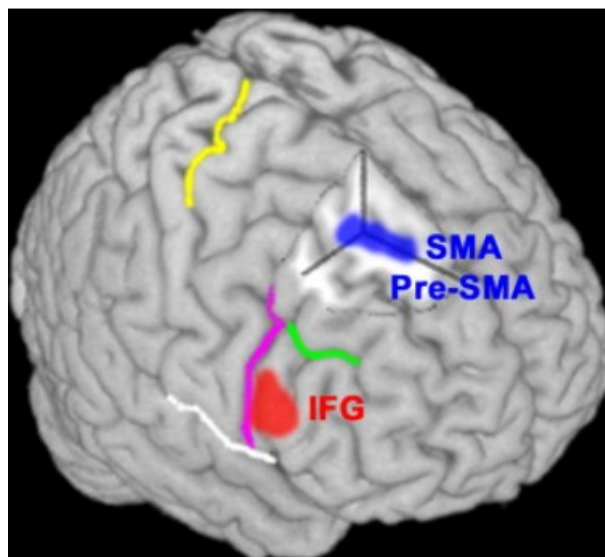


Figura 1.3 Substrati corticali dell'inibizione della risposta nel cervello umano. Giallo = solco centrale; bianco = solco laterale; magenta = solco precentrale; verde = solco frontale inferiore. Adattato da Chambers et al. (2009).

1.6 Meccanismo di controllo inibitorio: processo automatico o intenzionale?

Nel tempo, si è evoluto un modello raffinato di inibizione della risposta. Si tratta di un modello fronto-striatale che propone l'esistenza di tre vie di input: percorsi iperdiretti, diretti e indiretti (Fig.1.4): Prendendo come riferimento tale modello si nota come i processi di elicitazione dell'azione "Go" e di arresto "Stop" sono per lo più indipendenti fino alla loro fase finale, nello specifico la competizione tra i processi "Go" e "Stop" si verifica all'interno dei principali nuclei di output del BG (in figura: GPi/SNr), suggerendo che l'interruzione o la stimolazione di quest'area dovrebbe produrre effetti particolarmente forti sull'inibizione della risposta.

Secondo tale modello l'esecuzione normale della risposta, ad esempio in una prova Go di un compito Stop-Signal Task, prevede tre periodi di elaborazione all'interno dei BG. In primo luogo, i segnali eccitatori corollari vengono inviati dalle aree motorie corticali tramite un percorso iperdiretto per sopprimere tutti i programmi motori, compreso quello selezionato. Successivamente un percorso diretto inibitorio fronto-striatale disinibisce selettivamente il programma motorio selezionato consentendo l'esecuzione della risposta. Infine, la risposta viene interrotta attraverso una via indiretta fronto-striatale più lenta (Nambu et al., 2002). Al contrario, in una prova Stop (vedi Fig. 1.4 b), il percorso iperdiretto viene riattivato tramite l'interazione tra l'IFG e il nucleo sub-talamico, fornendo un "kill switch" guidato dallo stimolo per annullare una risposta

iniziata. Dunque, mentre l'esecuzione della risposta è consentita dal percorso diretto, l'arresto potrebbe essere mediato sia dal percorso iperdiretto che indiretto o, addirittura da entrambi.

Tipicamente le teorie sul controllo inibitorio suggeriscono che la capacità di inibire un'azione sia un processo intenzionale top-down che modula selettivamente processi bottom-up guidati dall'ambiente. I soggetti possono deliberatamente allocare in modo proattivo l'attenzione a una situazione specifica o una caratteristica specifica dello stimolo e selezionare una risposta di arresto piuttosto che una risposta d'avvio. Tuttavia, un numero crescente di studi dimostrano che il controllo inibitorio potrebbe non richiedere alti livelli di consapevolezza, ma che al contrario potrebbe essere frutto di un atto automatico prontamente attivato da informazioni provenienti dall'ambiente (Miller & Cohen, 2001). Associazioni ripetute tra stimoli target e segnali di arresto sviluppano forme automatiche di inibizione. L'impegno controllato fornito dalle aree inibitorie frontali viene quindi bypassato e l'inibizione velocizzata (Spierer et al. 2013). Durante i training cognitivi, l'IC viene attivato direttamente dagli stimoli Stop attraverso le aree cerebrali implementando regole di mappatura stimolo-risposta (S-R).

Verbruggen e Logan (2008) hanno dimostrato che, accoppiando gli stimoli con una risposta inibitoria, i processi inibitori potrebbero diventare in qualche modo automatizzati. Gli autori hanno esaminato lo sviluppo dell'inibizione della risposta automatica utilizzando un paradigma Go/No-go e una versione modificata dello Stop-Signal Task. Hanno ipotizzato che l'inibizione della risposta automatica possa svilupparsi attraverso la pratica quando gli stimoli sono costantemente associati al segnale di arresto. Coerentemente con questa ipotesi hanno scoperto che l'inibizione della risposta ha beneficiato di associazioni stimolo-stop coerenti. Questi risultati suggeriscono che l'inibizione della risposta può basarsi sul recupero delle associazioni stimolo-stop dopo la pratica ripetuta soprattutto in situazioni di mappature coerenti stimolo-stop. La mappatura S-R è in genere coerente nel paradigma Go/No-go; quindi, è probabile che si verifichi un'inibizione automatica. Al contrario, la mappatura S-R è tipicamente incoerente nel compito di Stop-Signal, quindi è improbabile che si verifichi un'inibizione automatica. Pertanto, i risultati suggeriscono che i due paradigmi non sono equivalenti poiché consentono diversi tipi di inibizione della risposta.

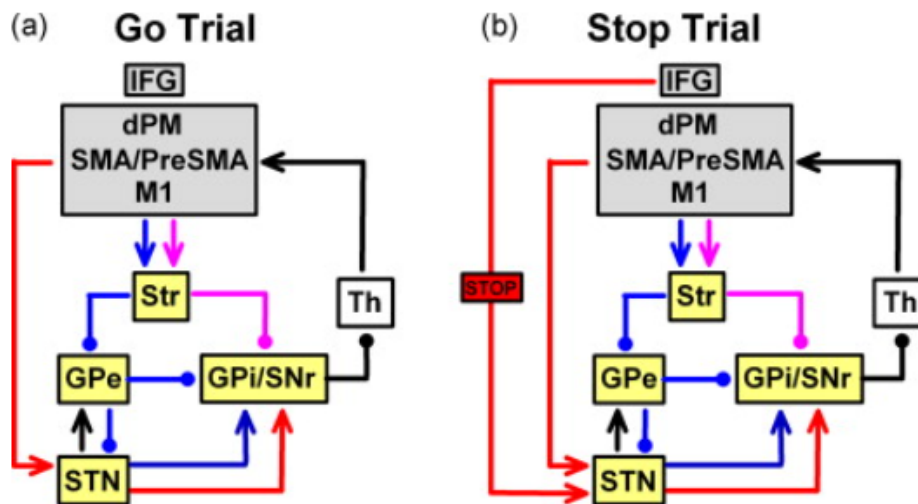


Fig 1.4 Un modello fronto-striatale di controllo della risposta. Le frecce indicano le connessioni eccitatorie (glutamatergiche), mentre i cerchi indicano le connessioni inibitorie (GABAergiche). Le linee rossa, magenta e blu indicano rispettivamente i percorsi iperdiretti, diretti e indiretti (Chambers et al., 2009).

Capitolo 2. Training del controllo inibitorio

2.1 Misurare il controllo inibitorio

Tipicamente, l'inibizione in un ambiente di laboratorio è operazionalizzata utilizzando compiti che richiedono la cessazione volontaria di una risposta riflessiva o la soppressione dell'interferenza da un insieme di risposte stabilite, per generare una risposta pianificata, guidata da un obiettivo o determinata da un'istruzione. Sia in ambito clinico che sperimentale vi è un'ampia varietà di task comportamentali ideati per valutare ed allenare il controllo inibitorio. Uno dei test maggiormente utilizzati è lo Stroop Test, un test per misurare il processo di inibizione cognitiva nel quale si chiede al soggetto di pronunciare ad alta voce il nome del colore con cui è stampata una parola (ad esempio, deve dire ROSSO quando la parola è stampata con l'inchiostro di colore rosso). Quando il significato semantico di tali parole è di un colore diverso da quello con cui è stampata (ad esempio la parola ROSSO colorata di verde), la risposta solitamente è rallentata. La misura chiave delle prestazioni è l'*effetto Stroop*, ovvero la differenza dei tempi di reazione (RT) o tassi di errore tra condizioni incongruenti e congruenti. Allo stesso modo nel compito Flanker, i soggetti devono eseguire una risposta motoria accelerata allo stimolo centrale dell'array di stimoli e inibire la risposta

competitiva che viene attivata dagli stimoli flanker su prove incongruenti. L'*effetto flanker* descrive il decremento delle prestazioni quando i flanker periferici sono incongruenti con lo stimolo centrale, rispetto a condizioni congruenti o neutre.

I maggiori test utilizzati per studiare i processi di controllo inibitorio soprattutto di tipo motorio sono il compito Go/No-go (Newman & Kosson, 1986), lo Stop Signal (Logan et al., 1984), e l'Antisaccade (Hallett, 1978) sui quali ci soffermeremo con maggior attenzione nei prossimi paragrafi. Tuttavia, rimane ancora controverso se tali compiti riescano ad isolare i processi di inibizione della risposta, in contrasto con i processi di controllo correlati come la risoluzione dei conflitti, la selezione della risposta, l'attenzione e la memoria di lavoro (Nigg, 2000).

2.1.1 Go/No-go Task

Uno dei paradigmi più utilizzati per misurare l'inibizione comportamentale è sicuramente il Go/No-Go task (GNG), uno strumento ottimo per avere una misura accurata dell'elaborazione delle informazioni, della capacità dell'individuo di prendere decisioni rapide e dell'impulsività.

In questo tipo di compito, si richiede al partecipante di fornire una risposta motoria rapida (per esempio premendo un pulsante) agli stimoli "Go" e di inibire, invece, le risposte agli stimoli "No-go" o di interrompere la risposta in caso di un segnale di Stop (per esempio quando viene emesso un suono) (Fig. 1.5).

Poiché questo è un compito piuttosto facile, i paradigmi GNG, di solito, implicano un gran numero di trial di cui solo un piccolo numero di prove sono prove "No-go". Ciò è necessario affinché la reazione in risposta ai "Go" diventi prepotente e, quindi, per garantire che i partecipanti commettano abbastanza errori di commissione (ad esempio, premendo erroneamente il pulsante nelle prove "No go"). Nei compiti Go/No-Go si possono calcolare i tempi di risposta (RT), l'accuratezza, il numero di errori che il soggetto fa nelle condizioni di "No-go" (ad esempio, dare una risposta quando non si dovrebbe) e gli errori di omissione (ad esempio, mancata o errata pressione del pulsante nelle prove "Go") (Newman & Kosson, 1986).

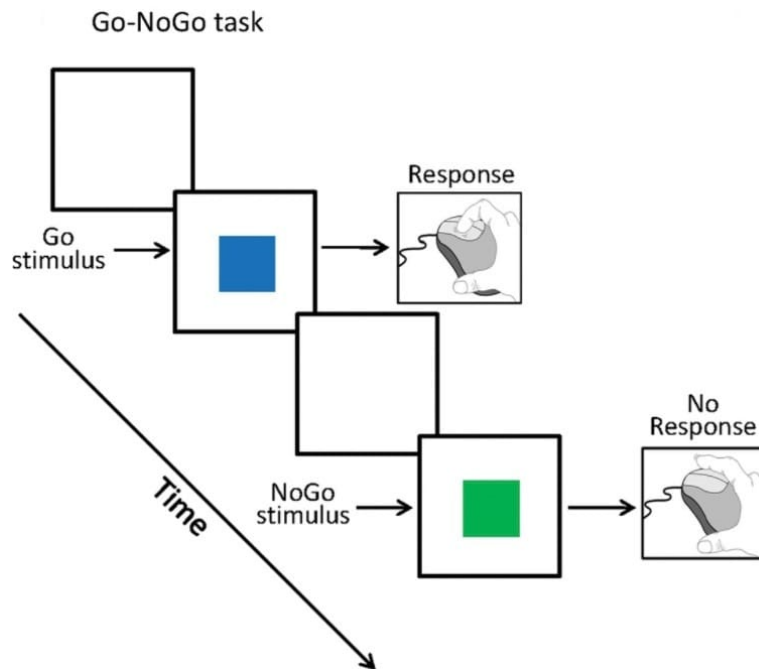


Figura 1.5 Schema delle attività Go/NoGo (GNG). Nel compito GNG, i soggetti devono rispondere quando viene presentato uno stimolo go (ad es. un quadrato blu) e inibire o trattenere la loro risposta quando viene presentato uno stimolo nogo (ad es. un quadrato verde).

Adattato da López-Caneda et al. (2014)

3.1.2 Stop-Signal Task

Lo Stop-Signal Task (SST) è un compito utilizzato nello studio sperimentale del controllo inibitorio. Si tratta di un paradigma sviluppato dal lavoro di Logan e Cowan (1984), si differenzia dai compiti Go/No-Go poiché ai partecipanti viene chiesto di rispondere il più rapidamente possibile sia agli stimoli target che a quelli neutri e inibire le risposte agli stimoli target solo su una parte delle prove, ossia quando viene presentato un segnale di arresto (Fig. 1.6). Dopo un periodo di fissazione, viene richiesto al partecipante di rispondere il più rapidamente possibile a uno stimolo predeterminato, il go trial (può essere una semplice pressione di un tasto o una risposta di discriminazione del bersaglio), ma di trattenere qualsiasi risposta quando viene visualizzato un segnale di stop presentato successivamente. La manipolazione principale nella presentazione del compito è quella del ritardo tra l'inizio della presentazione dello stimolo bersaglio e l'inizio del segnale di arresto (il ritardo del segnale di arresto). Logan e Cowan hanno affermato che possiamo presumere che il processo di arresto

inizi quando viene presentato il segnale di arresto. Il tempo che intercorre tra la presentazione dello stimolo di Go e la presentazione del segnale di stop è chiamato "ritardo del segnale di stop" (SSD). Variando il ritardo tra l'inizio dello stimolo e l'inizio del segnale di arresto, le risposte possono essere soppresse o meno. Infatti, minore è il ritardo tra lo stimolo e il segnale di arresto, maggiore è la probabilità di inibire con successo una risposta in corso. SSD viene generalmente adattato automaticamente in base al livello di prestazioni del 50% aumentando o diminuendo l'SDD a seconda dell'inibizione riuscita della risposta. Una misura di interesse del paradigma in questione è il tempo di reazione del segnale di arresto (SSRT) cioè una stima quantitativa del tempo necessario per far interrompere una risposta ormai avviata (Verbruggen & Logan, 2008): più breve è SSRT maggiore è il controllo inibitorio (Meyer & Bucci, 2016). Questo paradigma fa riferimento ad un modello sottostante, il *Horse-race model*, che afferma che i processi di arresto e reazione siano completamente indipendenti. Il successo nell'inibire la risposta dipende quindi da una "gara" tra processi di inibizione e processi di esecuzione. Inizialmente i due processi competono. Quando il processo di arresto termina prima del processo di avvio, l'inibizione della risposta ha esito positivo e non viene emessa alcuna risposta (inibizione del segnale); quando il processo "Go" termina prima del processo di "Stop", l'inibizione della risposta fallisce e la risposta viene emessa in modo errato (signal-respond). Questo paradigma sperimentale si è rivelato molto utile nella pratica clinica, in cui l'SST ha contribuito a caratterizzare i deficit nell'inibizione comportamentale in condizioni patologiche come la schizofrenia, il morbo di Parkinson, il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e nelle dipendenze da alcol e droghe (Duque et al., 2017).

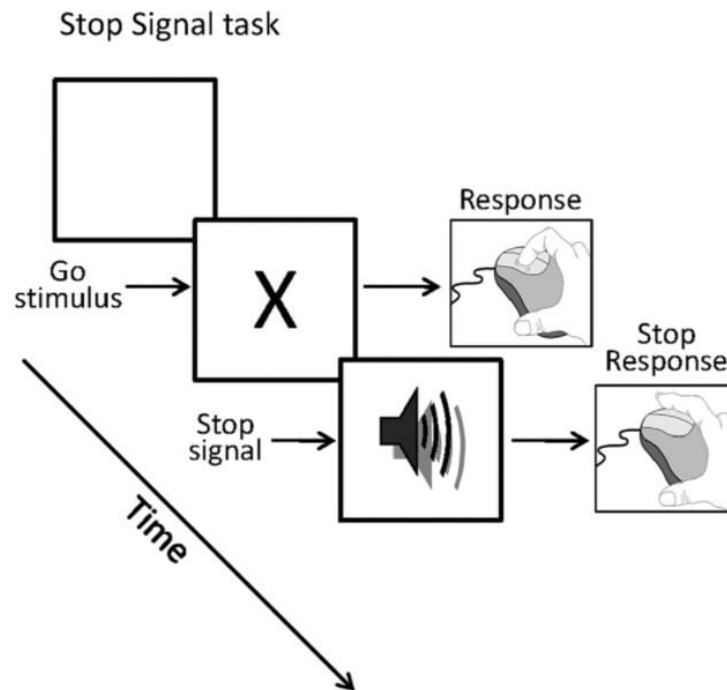


Figura 1.6 Schema del compito Stop-Signal (SST). Nel compito SST, i soggetti devono rispondere il più rapidamente possibile agli stimoli go (ad es. la lettera X). Durante la condizione di arresto, viene presentato un segnale di arresto (ad es. uno stimolo uditivo) con un certo ritardo dopo l'inizio dello stimolo di movimento e i soggetti devono interrompere la risposta motoria già iniziata. Adattato da López-Caneda et al. (2014)

3.1.3 Antisaccade task

Mentre i compiti sopra descritti, Go/No-go e Stop Signal, necessitano di una risposta manuale, il paradigma Antisaccade si basa su un'inibizione oculomotoria e richiede che il partecipante sopprima una prosaccade riflessiva a uno stimolo visivo e al contrario generi una saccade² volontaria nella direzione opposta (Hallet, 1978).

Dato che, in una condizione in cui compare uno stimolo nuovo nella visione periferica, la normale reazione è quella di dirigere lo sguardo verso quello stimolo, l'inibizione sta proprio nel riuscire a bloccare questa reazione.

Nello specifico (Fig. 1.7), viene chiesto al soggetto di tenere lo sguardo fisso verso un bersaglio, di solito un puntino o croce al centro dello schermo su cui si esegue il compito, e lo stimolo viene quindi presentato su un lato del bersaglio. Il soggetto deve

² **Saccadi**: sono movimenti rapidi degli occhi che portano una regione inizialmente periferica al centro del campo visivo ossia nella fovea. (Treccani)

guardare il più rapidamente possibile nella direzione opposta allo stimolo, inibendo così la saccade in favore di un antisaccade. La mancata inibizione di una saccade riflessiva è considerata un errore. Di fatti, la misura principale del controllo inibitorio su questo compito è il tasso di errore di direzione, cioè la percentuale di prove in cui il partecipante guarda per la prima volta verso l'obiettivo periferico. Inoltre, vengono spesso riportate latenze (RT) di risposte corrette. Le prosaccadi sono tipicamente incluse come condizione di controllo sensomotorio.

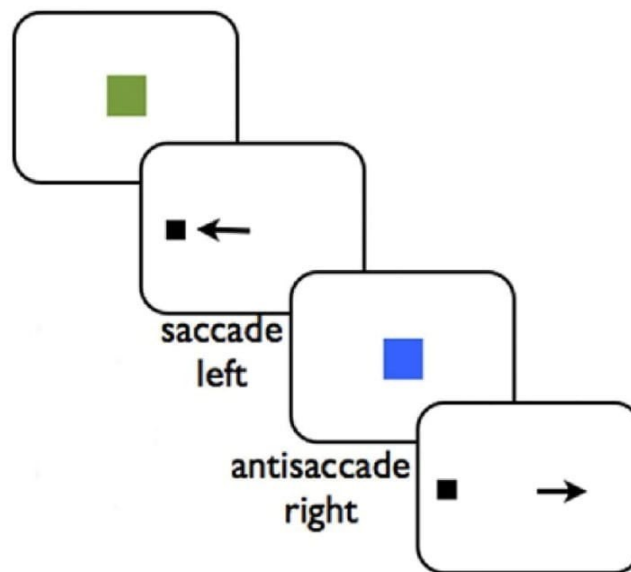


Figura 1.7 Antisaccade task. Il punto di fissazione è rappresentato da un quadrato colorato. In questo caso, il quadrato verde significa "fare una saccade" nella direzione del bersaglio imminente e il blu significa "fare una saccade nella direzione opposta al bersaglio imminente". Nella prova antisaccade mostrata qui, il bersaglio attiva una saccade automatica a sinistra, ma il soggetto la annulla per spostare gli occhi a destra.

Adattato da Aron, A. R. (2011).

2.2 Training cognitivi

Un training cognitivo può essere definito come una parte di un processo riabilitativo che mira all'esercizio delle funzioni cognitive attraverso l'utilizzo di specifici esercizi guidati. Il training cognitivo implica un impegno ripetuto, ovvero somministrare più volte la stessa tipologia di esercizi, e si basa sui presupposti della

plasticità cerebrale. Ormai è nota la capacità del cervello umano di modificare la sua architettura neurale in risposta all'ambiente e a nuovi stimoli. Infatti, la pratica ripetuta di attività specificatamente progettate per stimolare una funzione cognitiva può guidare il cervello nella riorganizzazione delle funzioni vicariando le abilità perse, a causa per esempio di una lesione, o rinforzando le abilità preservate.

Si parlerà in questo caso di esercizi per migliorare il controllo inibitorio con l'obiettivo di allenare e potenziare i sistemi neurali che fungono da substrato neurale di tale funzione (p. es., rIGF e le sue connessioni) e così facendo migliorare determinati comportamenti caratterizzati da scarsa inibizione (Hempel et al, 2004). Nel caso dei soggetti con comportamenti impulsivi si procederà con compiti di controllo inibitorio usando paradigmi come, ad esempio, il Go/No-go o lo Stop-Signal, in cui si utilizza un'associazione ripetuta tra segnali di stop e comportamenti target.

Negli ultimi anni la ricerca si è concentrata sullo studio del controllo inibitorio con la logica di indagare se la manipolazione diretta di questo costrutto possa avere influenza causale su un comportamento target e se eventuali miglioramenti possano essere poi trasferiti in contesti di vita quotidiana e quindi si possa parlare di generalizzazione degli esiti, che è poi uno degli aspetti più importanti di un processo riabilitativo.

Nonostante i risultati incoraggianti sul controllo inibitorio e i relativi sistemi neurali sottostanti, ancora adesso la domanda se un training cognitivo mirato al potenziamento del controllo inibitorio possa effettivamente migliorare uno specifico comportamento con l'allenamento è ancora aperta.

Infatti, nonostante ci siano numerose prove che attestano che vi siano modificazioni neurali in seguito all'allenamento del controllo inibitorio (Kuhn et al., 2017; Berkman et al., 2014; Houben et al., 2011). Le ricerche per il trasferimento sul comportamento sono ancora contrastanti (Enge et al., 2014). Studi di fMRI hanno evidenziato una relazione tra miglioramenti pre e post training e l'attivazione cerebrale: in particolare l'attività del giro frontale inferiore è diminuita durante l'implementazione del controllo, cioè durante l'arresto, ed è aumentata durante i segnali che hanno preceduto l'implementazione dell'ICT dal pre-training al post-training (. Queste osservazioni hanno suggerito che se le reti cerebrali sottostanti sono soggette a cambiamenti plastici durante il training si può presumere che questi cambiamenti supportino l'acquisizione di nuove abilità, il recupero di deficit o il

miglioramento di capacità già acquisite. Tuttavia, se da un lato l'evidenza suggerisce che le prestazioni nei compiti IC migliorano con l'allenamento, dall'altro non ci sono prove certe che dimostrano che questi guadagni si trasferiscano ad altri compiti comportamentali in contesti di vita quotidiana dopo il training. In particolare, Sala e collaboratori (2019) in una metanalisi di secondo ordine (una metanalisi di metanalisi) non ha rilevato alcun miglioramento comportamentale oltre il compito addestrato, indipendentemente dal tipo di popolazione o dal paradigma utilizzato. Ad oggi, gli studi presenti in letteratura mostrano prove limitate sull'efficacia dell'addestramento al controllo inibitorio. Probabilmente che questo sia dovuto sia all'alta eterogeneità tra i protocolli dei training utilizzati, sia a causa del fatto che la letteratura, ad oggi, non stabilisce dei parametri standard da utilizzare per ottimizzare l'efficacia di questo tipo di training.

2.3 Inhibitory Control Training

L'Inhibitory Control Training (ICT) è un intervento psicologico computerizzato che mira a migliorare la capacità di controllo inibitorio in generale o in risposta a specifici segnali target attraverso l'apprendimento associativo. Come tutti i training cognitivi, l'obiettivo è stimolare la funzione cognitiva interessata attraverso l'utilizzo di specifici esercizi guidati e trasferire i benefici dell'allenamento a contesti quotidiani. Durante l'ICT i partecipanti completano un compito di controllo inibitorio in cui si chiede di rispondere frequentemente agli stimoli sullo schermo di un computer premendo un tasto, rendendo così dominante una risposta comportamentale. Il passaggio successivo consiste nell'accoppiare immagini di stimoli specifici del disturbo comportamentale che vogliamo modificare (ad esempio, l'eccessivo consumo di alcol) con un segnale che indica che il partecipante deve inibire una risposta comportamentale (Vinogradov, Fisher & de Villers-Sidani, 2012). Si teorizza che questo tipo di training possa rafforzare la capacità di controllo inibitorio neurale, traducendosi così in una maggiore capacità di inibire le risposte agli stimoli nel mondo reale. Nello specifico si possono distinguere due forme di training di controllo inibitorio (ICT): "general" e "cue-specific". L'obiettivo dell'ICT "general" è quello di aumentare il controllo inibitorio, inteso proprio come capacità in generale, o comunque aumentare la motivazione del soggetto ad impegnarsi nell'inibire un determinato comportamento. L'ICT "cue-specific" opera invece attraverso un apprendimento associativo che mira ad addestrare i

partecipanti a impegnarsi nel controllo inibitorio ogni volta che incontrano specifici segnali associati ad obiettivi target. L'ICT "general" si basa sulla pratica ripetuta, infatti i partecipanti svolgono diverse sessioni che possono avere cadenza giornaliera, settimanale o mensile, con difficoltà crescente. Durante i training "cue-specific" invece, i partecipanti eseguono ripetutamente un'attività di controllo inibitorio modificata (come l'attività Go/No-Go o Stop Signal o Antisaccade) che contiene segnali relativi al comportamento target che dobbiamo andare a migliorare. Ad esempio, se lo studio mira a modificare il comportamento alimentare, gli stimoli del paradigma saranno creati ad hoc utilizzando per esempio cibi ipercalorici associati a segnali di stop. La contingenza tra segnali correlati alla sostanza e segnali di inibizione può essere manipolata in modo che i partecipanti che ricevono ICT "cue-specific" formino un'associazione tra segnali correlati alla sostanza e inibizione del comportamento. Chiaramente più alta è la contingenza tra il "segnale di stop" o "No-Go" e stimolo target da evitare, maggiore sarà la possibilità che il soggetto apprenda l'associazione. Le ultime ricerche indicano che un test computerizzato che richiede ai partecipanti di inibire ripetutamente una risposta a stimoli rilevanti (ad es. segnali legati all'alcol) provoca un cambiamento del comportamento (ad es. consumo ridotto di alcol). In particolare, diversi studi evidenziano che l'ICT "cue specific" sembra migliorare l'associazione tra segnali correlati alla sostanza e aumento del controllo inibitorio; dopo il training i soggetti commettono meno errori e sono più lenti a rispondere ai segnali correlati alla sostanza target come alcol, cibo ipercalorico o droghe (Jones & Field, 2012; Lawrence et al. 2015). Uno degli interrogativi a cui ad oggi non abbiamo ancora una risposta univoca è come il training si traduca in un miglioramento del comportamento. La ricerca ha supportato tre meccanismi chiave riguardo la modifica del comportamento: (a) svalutazione di stimoli rilevanti (ad esempio segnali legati all'alcol), (b) sviluppo di una risposta stop-stimolo e (c) rafforzamento di una risposta inibitoria (Adams, S., Mokrysz, C., Attwood, A. S., & Munafò, M. R. 2017). Innanzitutto, l'ICT sfrutta il principio di apprendimento associativo, quindi, addestra i partecipanti a formare associazioni tra segnali correlati alla sostanza di abuso -che sia essa alcol, cibo o fumo- e inibizione del comportamento in modo tale che il controllo inibitorio venga automaticamente evocato ogni volta che si incontrano segnali correlate alla sostanza. Una seconda teoria potenziale presuppone che un training inibitorio rafforzi il controllo top-down, ossia il potenziamento delle aree di controllo prefrontali su aree sottocorticali più automatiche. Infine, una spiegazione importante è stata fornita dalla teoria *Behavior Stimulus*

Interaction (BSI) la quale postula che un training di controllo inibitorio riduca l'attrazione percepita degli stimoli appetitivi come gli stimoli correlati alla sostanza. Secondo tale teoria oltre ad una “mera” inibizione del comportamento questa modifica può essere accompagnata da cambiamenti della valutazione del soggetto nei confronti degli stimoli correlati alla sostanza target. Quando gli stimoli appetitivi vengono ripetutamente presentati nelle prove No-Go, i partecipanti devono impegnarsi nell'inibizione della risposta per inibire le loro risposte di approccio. La tendenza all'approccio e l'inibizione della risposta portano a un conflitto di risposta e alla connotazione negativa del conflitto (che viene quindi associato agli stimoli originariamente appetitivi, rendendoli meno attraenti ed attenuando l'influenza di tali segnali sul comportamento motivato (Dreisbach & Fischer, 2015)

Capitolo 3. Condizioni cliniche caratterizzate da deficit del controllo inibitorio

3.1 Aspetti clinici del controllo inibitorio

Numerosi sono i quadri clinici ove sono presenti delle compromissioni più o meno marcate di flessibilità cognitiva, memoria di lavoro, programmazione e controllo comportamentale. Tenendo a mente il fine di questo lavoro ci siamo concentrati soprattutto nell'analisi degli aspetti clinici del controllo inibitorio, anche se è necessario ricordare che è raro trovare quadri clinici ove è compromessa una singola funzione esecutiva.

Diversi studi dimostrano che la mancanza di inibizione si associa ad una varietà di disturbi clinici sia nei bambini che negli adulti, ma anche in soggetti senza una diagnosi clinica ma che adottano comportamenti nocivi come l'uso di droghe, il fumo di sigaretta o il consumo eccessivo di cibo.

Tra i disturbi del neurosviluppo in cui è probabile trovare deficit del controllo inibitorio abbiamo il Disturbo dello Spettro Autistico (ASD), un disturbo associato a comportamenti ripetitivi gravi e un'esecuzione più lenta dei processi di arresto o ad una ridotta capacità di ritardare l'insorgenza di risposte comportamentali in contesti di incertezza (Schmitt et al., 2018). Per questo motivo studi strutturali hanno individuato delle anomalie corticali e sottocorticali in questi pazienti, evidenziando una alterata maturazione post-natale dei lobi frontali associata ad anomalie serotoninergiche in

queste aree. In questi pazienti è stata riscontrata una scarsa flessibilità cognitiva così come dimostrano gli studi condotti con il Wisconsin Card Sorting Test (Heaton et al., 1993), un deficit della pianificazione misurata col Test di Londra e una marcata compromissione nell'inibizione di risposte prepotenti soprattutto nel Go/No-go test (Ozonoff et al., 1994).

Sempre per quanto riguarda i disturbi del neurosviluppo, diversi studi hanno proposto che la fisiopatologia dell'ADHD derivi da un deficit delle funzioni esecutive, in particolare del controllo inibitorio, della memoria di lavoro e della flessibilità cognitiva (Yanez-Tellez et al., 2012). Questa sindrome è caratterizzata da marcati, persistenti e maladattivi livelli di inattenzione, impulsività e iperattività, che sono inadeguati rispetto all'età, il che rende l'IC un potenziale obiettivo di intervento per questi soggetti.

Questa incapacità di ritardare la messa in atto di un impulso rappresenta il nucleo psicopatologico dei soggetti con disturbo ossessivo compulsivo (DOC) i quali mostrano tempi di reazioni al segnale di arresto (SSRT) molto elevati (Lei, et al., 2015), un maggior numero di errori di commissione nel Go/No-go task, ed un maggior tempo di reazione allo Stroop Test rispetto a soggetti sani (Bannon et al 2002).

Un numero crescente di prove evidenzia come il fallimento del controllo inibitorio ricopra uno ruolo centrale nell'insorgenza, nel mantenimento e nella ricaduta in pazienti che fanno uso di alcol, droghe (vedi paragrafo 3.1.1) e fumo di sigaretta (vedi paragrafo 3.1.2). Prove convergenti evidenziano che alcuni disturbi del comportamento alimentare possono avere caratteristiche sovrapponibili a quelle messe in atto da persone che fanno uso di alcol o droghe. Questa visione ha portato i ricercatori a proporre studi e trattamenti basati sul modello della dipendenza. Per questo, è stato evidenziato come i comportamenti di alimentazione incontrollata siano associati ad uno scarso controllo inibitorio (Fischer et al., 2008; Reinert et al., 2013; Vainik et al., 2013; Wonderlich et al., 2004) (vedi paragrafo 3.1.3).

Infine, sebbene un calo del controllo inibitorio rappresenti un segno fisiologico dell'invecchiamento sano, in alcune patologie questo deficit gioca un ruolo chiave, come nel caso di pazienti con morbo di Parkinson (Obeso et al., 2011) e in diverse patologie psichiatriche come la schizofrenia (Hughes et al., 2012).

In sintesi, i deficit di controllo inibitorio partecipano all'emergere o al mantenimento di molte condizioni cliniche importanti, influenzando in modo significativo sulla vita quotidiana e sul funzionamento sociale.

3.1.1 Controllo inibitorio e dipendenze da alcol e droghe

La dipendenza da sostanze viene definita dall'OMS come *“uno stato psichico e talora fisico, derivante dall'interazione con una sostanza, che determina modificazioni del comportamento e la necessità di assumere questa, per ottenere gli stessi effetti psichici ed evitare la sindrome da astinenza”*. La dipendenza, che sia da alcol, da droghe o da fumo di sigaretta, è caratterizzata da una evidente perdita di controllo sul proprio comportamento. Studi neuropsicologici hanno dimostrato che gli individui dipendenti mostrano prestazioni ridotte, non solo in compiti che richiedono un controllo inibitorio, ma anche gravi deficit di memoria, compromissione del processo decisionale e della regolazione degli affetti (Verdejo-García et al., 2008).

Tradizionalmente si ritiene che alla base delle dipendenze vi sia un'alterazione del sistema della gratificazione (*reward system*) e del sistema frontale di inibizione. Da un punto di vista neuro anatomico il sistema della gratificazione comprende circuiti mesocortico-limbici. La via della ricompensa mesolimbica è una via dopaminergica che corre all'interno del fascio mediale del proencefalo, collegando l'area tegmentale ventrale (VTA) del mesencefalo al nucleo accumbens (NAc) all'interno dello striato ventrale. Questa via è stata associata a ricompense immediate e, insieme ad altre aree di ricompensa corticali, è costantemente attivata da cibi appetibili, sostanze d'abuso, copulazione e altri stimoli gratificanti.

La via mesocorticale, che comprende l'output dopaminergico dal VTA alla corteccia prefrontale, è fortemente implicata nella ricompensa ritardata, nel controllo cognitivo, nella motivazione e nella regolazione emotiva.

Vari modelli neurobiologici hanno suggerito che i disturbi da dipendenza sono caratterizzati da un'attivazione maggiore del sistema della ricompensa e, al contrario, un'attivazione minore della corteccia prefrontale (Volkow et al., 2010). La PFC, infatti, svolge un ruolo importante nel controllo inibitorio poiché interagisce con il circuito della ricompensa, sopprimendo l'impulso o le voglie legate alla sostanza che li generano. In accordo con questo modello, le ricerche, infatti, hanno evidenziato che il controllo inibitorio deficitario nei soggetti con dipendenze riflette una disregolazione delle regioni fronto-striatali (Volkow et al., 2008). Studi di neuroimaging hanno costantemente riportato un'ipoattivazione nelle aree corticali frontali associate al controllo cognitivo, in particolare la corteccia cingolata anteriore dorsale (dACC), la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) e il giro frontale inferiore destro (IFG).

Il ruolo del controllo inibitorio nei comportamenti di dipendenza è evidenziato in diversi modelli di comportamenti di dipendenza. Diversi studi trasversali hanno evidenziato una costante relazione tra mancanza di controllo inibitorio e abuso di sostanze. I dati mostrano che soggetti che dichiaravano un consumo eccessivo di alcol erano gli stessi che riportavano punteggi più alti ai test che misuravano l'impulsività (es. BIS/BAS, Scala dell'impulsività di Eysenck, Barratt Scale) rispetto a gruppi di controllo non clinici (Johnson et al., 2003; Soloff, et al., 2000).

In accordo con queste evidenze, studi neuropsicologici hanno riportato che i consumatori di cocaina commettevano maggiori errori di commissione in compiti Go/No-Go (Kaufman et al., 2003; Moeller et al., 2004), un aumento del tempo di reazione del segnale di arresto nel compito Stop-Signal (Fillmore e Rush, 2002; Li et al., 2006) e un aumento dei punteggi di interferenza nello Stroop Test (Bolla et al., 2000). Anche la letteratura in ambito del ICT legato all'alcol ha riportato risultati rilevanti dimostrando che, rispetto a un intervento di controllo, anche una singola sessione di ICT alcool-specific si possa tradurre in una forte riduzione del consumo di alcol in laboratorio (Jones., 2016). Studi fMRI che hanno utilizzato una versione alcolica del compito Go/No-Go in un campione di soggetti giovani che si distinguevano tra bevitori "forti" e "leggeri" hanno mostrato una maggiore attivazione nella corteccia prefrontale dorsolaterale destra, nella corteccia anteriore cingolata e nell'insula anteriore destra durante le prove sull'alcol NoGo; gli autori hanno proposto che la presenza di una distorsione dell'attenzione ai segnali legati all'alcol (a causa del suo maggiore valore attribuito dal soggetto) nei forti bevitori comportasse la necessità di una maggiore attivazione neurale per sopprimere una risposta prepotente.

Parallelamente allo squilibrio tra un sistema di ricompensa (mediato per la gran parte da strutture limbiche) e un sistema di controllo esecutivo compromesso si inserisce la componente motivazionale. L'autoregolazione, infatti, non dipende solo dalla capacità di inibire le tendenze appetitive, ma anche dalla motivazione al cambiamento del soggetto. Tuttavia, suggeriamo che i risultati clinici possono essere dedotti in modo più accurato sondando sistematicamente l'integrità del sistema inibitorio in stati motivazionali della vita reale, piuttosto che misurare i livelli di brama o la sola funzione inibitoria. Tali approcci avrebbero certamente implicazioni terapeutiche.

3.1.2 Controllo inibitorio e fumo di sigaretta

Tra le dipendenze più diffuse c'è sicuramente quella per la nicotina, una delle principali sostanze psicoattive presenti nel tabacco che contribuisce al vizio del fumo di sigaretta, portando ad elevati tassi di morbilità e mortalità in tutto il mondo (OMS, 2016). Sfortunatamente, i tassi di abbandono rimangono bassi e quelli di ricaduta alti, nonostante la disponibilità di diversi trattamenti farmacologici volti alla cessazione del fumo di tabacco.

La nicotina, al pari di altre droghe, agisce infatti sui circuiti cerebrali della ricompensa e sul rilascio della dopamina. L'incapacità di smettere di fumare può essere il risultato del valore amplificato dei segnali legati al fumo e dei deficit di controllo inibitorio. Chiaramente lo sviluppo e il mantenimento di tale comportamento richiede una vulnerabilità dell'individuo la cui origine risulta essere multifattoriale, spesso data dall'interazione tra fattori ambientali, culturali, psicologici e genetici. Nessun fattore, infatti, preso singolarmente ha un ruolo causale nell'insorgenza del comportamento disfunzionale. Anche in questo caso il supporto della letteratura scientifica evidenzia come la dipendenza di nicotina sia associata a uno scarso controllo inibitorio (Luijten et al., 2011; Billieux, et al., 2010).

A differenza, però, dei comportamenti discussi nei paragrafi precedenti (consumo eccessivo di alcol, uso di sostanze, assunzione incontrollata di cibo) gli studi sulla capacità inibitoria nei fumatori sono ancora pochi, meno ancora se si considera quelli in cui si utilizza un training inibitorio come potenziale intervento per smettere di fumare. La letteratura in questo ambito, seppur crescente, è ancora piena di interrogativi e non univoca. Uno studio recente che ha utilizzato l'ICT specifico per il fumo ha riportato prove incoraggianti sul fatto che il training specifico possa aumentare la resistenza all'impulso di fumare in laboratorio dopo l'astinenza notturna; tuttavia, non ha riportato un rafforzamento del controllo inibitorio né una riduzione del fumo di sigaretta (Adams et., 2017). La ricerca si è concentrata soprattutto sull'effetto svalutazione dimostrando che l'abbinamento di segnali correlati al fumo con prove no-go nell'allenamento go/no-go riduce il valore di questi segnali. In particolare, uno studio di Scholten e collaboratori (2019) è stato scoperto che i fumatori hanno mostrato un effetto di svalutazione dopo un allenamento GNG specifico per il fumo, suggerendo che la valutazione dei segnali di fumo può essere ridotta mediante l'allenamento Go/No-go. È importante sottolineare che questo effetto di svalutazione è stato riportato anche dai non

fumatori, questo dato potrebbe costituire un elemento importante su cui lavorare in termini di prevenzione.

3.1.3 Controllo inibitorio e disturbi del comportamento alimentare

Alcuni ricercatori e clinici hanno evidenziato che tra gli episodi di abbuffata e l'abuso di alcol o sostanze ci sono delle caratteristiche comuni. Quando parliamo di abbuffate ci riferiamo al consumo di una grande quantità di cibo in un lasso di tempo ristretto. Questi tipi di episodi si verificano soprattutto in disturbi quali il Binge Eating Disorder e la Bulimia Nervosa; tuttavia, episodi ricorrenti di alimentazione incontrollata si possono osservare anche in soggetti sani e con un peso adeguato (Lowe et al., 2009).

Il Binge Eating Disorder (BED) è un disturbo alimentare caratterizzato da episodi ricorrenti di consumo eccessivo di cibo accompagnati da un senso di perdita di controllo (American Psychiatric Association, 2013). È il tipo più diffuso di disturbo alimentare, soprattutto tra le donne (Hudson et al., 2007), e colpisce più del 25% delle persone obese che cercano un trattamento dimagrante (Pull, 2004).

In questo disturbo alimentare non si verificano le condotte compensatorie (ad esempio vomito, uso di lassativi, di diuretici o altri farmaci o eccessiva attività fisica), comportamenti che invece vengono attuati da soggetti con Bulimia Nervosa, un disturbo caratterizzato da episodi di abbuffata ricorrenti ed inappropriate per prevenire l'aumento di peso.

Prove considerevoli sostengono che le abbuffate condividono gli stessi processi fisiologici che operano nei disturbi da abuso di sostanze, compreso il consumo di alcol e il fumo di sigaretta.

In particolare, si è osservato un incremento della dopamina (DA) sia in soggetti che abusano di alcol o di droghe sia dopo l'assunzione di cibo. Sebbene il rilascio di dopamina non sia equivoco alle proprietà di dipendenza, questa sostanza è stata associata al valore percepito di ricompensa sia del cibo che delle sostanze psicoattive. Maggiore è la valutazione che il soggetto dà alla sostanza di abuso, che sia essa cibo, alcol, fumo o sostanze stupefacenti, maggiore è il rilascio di dopamina extracellulare nel nucleo accumbens (Volkow et al., 2002). Inoltre, le alterazioni del sistema dopaminergico o il blocco farmacologico dei recettori della dopamina riducono il valore di ricompensa sia degli alimenti ricchi di zucchero che delle droghe d'abuso (Avena &

Hoebel, 2003; Colantuoni et al., 2002). In accordo con questo dato, anche studi di imaging tomografico a emissione di positroni (PET) hanno dimostrato che sia gli individui obesi che gli individui tossicodipendenti hanno livelli significativamente più bassi del recettore della dopamina D₂. Addirittura, la disponibilità del recettore della dopamina diminuisce in proporzione al BMI degli individui obesi presi in considerazione nello studio (Wang et al., 2001).

Allo stesso modo, il sistema degli oppiacei è stato implicato sia nel consumo di droghe che di cibo. Il consumo di alcol e cibo, in particolare di dolci ad alto contenuto di grassi, può causare un maggior rilascio di oppiacei endogeni nel cervello (Drewnowski, Krahn, Demitrack, Nairn & Gosnell, 1995) e, al contrario, i bloccanti degli oppiacei possono ridurre il valore di rinforzo e il desiderio di alcol nei soggetti che ne abusano (O'Malley et al., 2002).

L'evidente sovrapposizione di alcuni elementi comuni tra episodi di abbuffata e abuso di sostanze ha portato i ricercatori a proporre che gli individui che sperimentano episodi di alimentazione incontrollata possono essere trattati con interventi basati sul modello della dipendenza. Secondo tale teoria le persone che si abbuffano sono biologicamente vulnerabili agli alimenti e diventano dipendenti da essi e non sono più in grado di controllare l'assunzione. Nello specifico i pazienti con dipendenza da cibo sperimentano un desiderio irrefrenabile ed una sensazione di perdita di controllo sul proprio comportamento. Spesso questi pazienti attuano questi comportamenti per modulare le emozioni negative e lo stress, nonostante nella maggior parte dei casi vi sia la consapevolezza delle conseguenze negative e del ripetuto fallimento dei tentativi nell'interrompere tale comportamento.

È pur vero che, nonostante queste somiglianze tra episodi di abbuffate e abuso di sostanze alcol e fumo, ci sono anche delle differenze sostanziali soprattutto riguardanti la psicopatologia l'epidemiologia, fattori di rischio e le conseguenze. La dipendenza da cibo infatti è da considerarsi un caso speciale nello studio delle dipendenze in quanto a differenza delle altre sostanze d'abuso il cibo costituisce un elemento imprescindibile per la sopravvivenza dell'uomo.

Fatto sta che la capacità di esercitare un controllo inibitorio appropriato è fondamentale per la regolazione del peso corporeo e per il mantenimento di una dieta equilibrata. La relazione però tra controllo inibitorio obesità e abbuffate non è stata completamente compresa e chiarificata in particolare non è chiaro se il ruolo decisivo è dato da un'impulsività più o meno specifica per il cibo o da un deficit del controllo inibitorio.

Secondo studi trasversali, gli individui con obesità mostrano un'impulsività generale più alta e una maggior ritardo nella gratificazione rispetto a controlli sani. Studi longitudinali hanno evidenziato come tratti marcati di impulsività possono costituire un fattore predittivo di una difficoltà nella riduzione delle frequenze di abbuffate in patologie alimentari e una minor perdita di peso durante il trattamento dimagrante.

La letteratura sull'applicazione del ICT food-specific è piuttosto ampia e i risultati mostrano che interventi ripetuti, soprattutto attraverso l'utilizzo di paradigmi modificati di Go/No-go, portano a una riduzione del consumo di cibo e ad una svalutazione nei confronti dei cibi ipercalorici determinando una perdita di peso consistente. (Giel et al. 2017; Najberg et al.2021)

3.2 Questionari per la valutazione del controllo inibitorio

In questo paragrafo prenderemo in rassegna i maggiori test e questionari utilizzati per misurare i comportamenti problematici presi in considerazione nei paragrafi precedenti. La disponibilità di diversi test permette una valutazione ampia dell'esistenza o meno del problema, della sua gravità e di numerosi aspetti correlati.

Tra i maggiori test per valutare eventuali disturbi del comportamento alimentare è necessario citare l'EDE-Q, un questionario self-report di 28 elementi adattato dall'intervista semi-strutturata Eating Disorder Examination (EDE). L'EDE è un colloquio clinico strutturato che valuta le caratteristiche comportamentali chiave e la psicopatologia associata ai disturbi alimentari. Si tratta di un questionario progettato per valutare la gamma e la gravità delle caratteristiche associate a una diagnosi di disturbo alimentare utilizzando 4 sottoscale (Restraint, Eating Concern, Shape Concern e Weight Concern) e un punteggio globale. Tutti gli item sono valutati su una scala Likert a 7 punti (0 = mai; 6 = ogni giorno). Un punteggio più alto di EDE-Q indica un disturbo alimentare più grave.

Un altro questionario molto utilizzato è il BES che comprende 16 voci che valutano se un individuo ha problemi di alimentazione incontrollata. Tutti gli elementi contengono tre o quattro affermazioni e le persone scelgono quella che li descrive meglio. Il punteggio totale BES varia tra 0 e 46, ad un punteggio più alto si associa una maggior tendenza al binge eating.

Nel 2009 è stato sviluppato il Yale Food Addiction Scale; YFAS (Gearhardt, Corbin, & Brownell, 2009), uno strumento di valutazione standardizzato. Si tratta di uno strumento

formato da 25 voci e si basa sui sette criteri di dipendenza da sostanze nel DSM-IV e, di conseguenza, valuta sette sintomi di dipendenza da cibo, nonché una menomazione o un disagio clinicamente significativi.

Infine, il Food Frequency Questionnaire, (FFQ) è uno questionario per misurare tre componenti principali: l'elenco degli alimenti, la frequenza del consumo e la dimensione della porzione consumata.

Tra i questionari maggiormente utilizzati per valutare il consumo di alcol si trova sicuramente l'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) (Babor et al., 1989), uno strumento di screening per l'identificazione dei bevitori a rischio. È un test autovalutativo composto da 10 item che esplorano il consumo di alcol in relazione agli ultimi 12 mesi.

Un'altra scala autovalutativa interessante è quella proposta da MacNeil e collaboratori nel 1991: l'Index of Alcohol Involvement (IAI). Una scala composta da 25 item studiata per stabilire la presenza o meno di disturbi legati all'alcol, utilizzando item che esplorano gli aspetti alcol-relati.

Tra i test più utilizzati in ambito clinico che permettono di misurare quantitativamente la dipendenza dal fumo di sigaretta è il test di Fagerström (FTND) formulato nel 1991 da Fagerström. È un test molto veloce e di facile somministrazione, composto da 6 domande che prendono in considerazione la sola dimensione della dipendenza fisica dal tabacco.

Tra le scale più recenti per la valutazione della dipendenza da sigarette vi è la Cigarette Dependence Scale (CDS) del 2003. Si tratta di questionario di autovalutazione disponibile in due versioni: una lunga (CDS-12) composta da 12 domande e una più breve composta da solo 5 domande (CDS-5). È uno strumento idoneo a valutare la dipendenza da tabacco in popolazioni non cliniche.

3.3 Evidenze sull'efficacia del training

In sintesi, negli ultimi anni la ricerca si è concentrata sullo studio del controllo inibitorio con la logica di indagare se la manipolazione diretta di questo costrutto (IC) possa avere influenza causale su un comportamento target e se eventuali miglioramenti possano essere poi trasferiti in contesti di vita quotidiana. Nonostante le ricerche approfondite

sul controllo inibitorio e sui suoi sistemi neurali ancora adesso, la domanda se l'ICT possa essere migliorato con l'allenamento e come cambiano i sistemi neurali associati è ancora aperta. L'evidenza, ad oggi, suggerisce che le prestazioni nei compiti IC migliora con l'allenamento ma che questi guadagni poi non si trasferiscono ad altri compiti comportamentali in contesti quotidiani dopo il training (Logan, G. D., & Burkell, J. 1986). In particolare, Sala et al. (2019) in una metanalisi di secondo ordine (una metanalisi di metanalisi) non ha rilevato alcun miglioramento comportamentale oltre il compito addestrato, indipendentemente dal tipo di popolazione o dal paradigma utilizzato. Tuttavia, come discusso nei paragrafi precedenti, ci sono studi che rilevano anche dei risultati incoraggianti, seppur moderati. Questi dati promettenti potrebbero indicare una rapida risposta in termini di plasticità nelle regioni cerebrali correlate all'inibizione, risultato della pratica ripetuta di meccanismi inibitori. Su questo presupposto si basa l'idea di poter riabilitare una funzione cognitiva come quella del controllo inibitorio.

Capitolo 4. Metodi e risultati

4.1 Scopo/obiettivo

L'obiettivo generale di questo studio era di condurre una revisione sistematica e una metanalisi di studi randomizzati e controllati (Randomized controlled trial – RCT) di Inhibitory Control Training (ICT). Nello specifico, l'obiettivo era quello di studiare l'efficacia della ICT come intervento per ridurre i comportamenti problematici ed impulsivi

4.2. Protocollo e registrazione

Questa revisione sistematica è stata condotta in conformità con le linee guida PRISMA (Moher et al., 2009) e il protocollo di revisione è stato sviluppato seguendo le procedure delineate nel Manuale Cochrane per le revisioni sistematiche (Higgins & Green, 2011). Il protocollo è stato pre-registrato su the National Institute of Health and Research PROSPERO International Prospective Register of Systematic Reviews [CRD42021232571].

4.3 Identificazione e selezione degli studi

Per identificare gli studi per una possibile inclusione, sono state condotte ricerche sistematiche nei database elettronici PubMed, PsycINFO, Web of Science. Sono stati inclusi RCT pubblicati senza limiti di tempo e in lingua inglese. La prima ricerca è stata fatta a giugno 2021 ed è stata aggiornata successivamente, utilizzando il medesimo procedimento, a febbraio 2022. Per identificare tutti gli studi potenzialmente pertinenti è stata utilizzata la seguente stringhe booleane, nel caso della ricerca su PubMed sono stati utilizzati anche i MESH Terms (Medical Subject Headings, ossia un sistema di metadati) con i rispettivi filtri:

PUBMED : (go no go" OR "go/no-go" OR "go nogo" OR "go no" OR "go no-go" OR "motor control" OR "stop signal" OR "stop-signal" OR "stopsignal" OR "stopping" OR "response inhibition" OR "inhibitory control" OR "inhibition" OR "inhibitory" OR "disinhibition" OR "impulsivity" OR "antisaccade" OR "inhibition psychology"[MeSH Terms] OR "impulsive behavior"[MeSH Terms])AND ("training" OR "intervention") AND ("randomized controlled trial" OR "randomized controlled trial" OR "randomized control trial" OR "randomized control trial" OR "RCT" OR "randomized controlled trials as topic" [MeSH Terms]).

Filters: Humans; English

PSYCINFO: ("go no go" OR "go/no-go" OR "go nogo" OR "go no" OR "go no-go" OR "motor control" OR "stop signal" OR "stop-signal" OR "stopsignal" OR "stopping" OR "response inhibition" OR "inhibitory control" OR "inhibition" OR "inhibitory" OR "disinhibition" OR "impulsivity" OR "antisaccade") AND ("training" OR "intervention") AND ("randomized controlled trial" OR "randomised controlled trial" OR "randomized control trial" OR "randomised control trial" OR "RCT").

Filters: English; Adulthood (18 years & older); Human

Web of Science: ("go no go" OR "go/no-go" OR "go nogo" OR "go no" OR "go no-go" OR "motor control" OR "stop signal" OR "stop-signal" OR "stopsignal" OR "stopping" OR "response inhibition" OR "inhibitory control" OR "inhibition" OR "inhibitory" OR "disinhibition" OR "impulsivity" OR "antisaccade") AND ("training" OR "intervention") AND ("randomized controlled trial" OR "randomised controlled trial" OR "randomized control trial" OR "randomised control trial" OR "RCT").

Filters: English; Article

Una volta raccolti tutti gli articoli dai tre diversi database, i record sono stati caricati su Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>) tramite il quale è stato effettuato un primo screening che prevedeva la lettura dei titoli degli articoli e degli abstract in modo da escludere i paper non rilevanti per il nostro studio, questo passaggio è stato effettuato in modo indipendente da due revisori. I risultati della selezione sono stati confrontati e i disaccordi risolti mediante discussione con un terzo revisore. Dopo lo screening iniziale è stato recuperato il testo integrale degli articoli selezionati al fine di verificarne l'effettiva eleggibilità, sulla base dei criteri di inclusione.

4.4 Criteri di inclusione ed esclusione

La ricerca è avvenuta per articoli in lingua inglese senza limiti di tempo. I criteri di inclusione utilizzati sono stati i seguenti:

- Primary study, pubblicato su rivista peer-reviewed;
- Trials sperimentali o randomizzati controllati (RCT) con un gruppo di intervento (ICT, basato su un paradigma Go No-Go task, Stop-Signal task o Antisaccade task) e un gruppo di controllo (che comprende soggetti che non effettuavano nessun training, training a stimolo neutro o un altro tipo di ICT);
- Studi che coinvolgono adulti (di età pari o superiore ai 18 anni), che presentavano comportamenti problematici e impulsivi ritenuti dannosi per l'individuo e/o altri e che si manifestano in qualsiasi condizione diagnostica.

Come criteri di esclusione sono stati considerati invece i seguenti:

- Revisioni degli studi (scoping, narrativo o sistematico);
- Il testo non disponibile in inglese;
- Non sottoposto a revisione paritaria, ad es. libro, tesi, commento, editoriale, articolo di giornale, abstract di conferenza;
- Studi che coinvolgono esclusivamente popolazioni non umane;
- Studi che coinvolgono bambini e adolescenti (sotto i 18 anni di età);
- Soggetti sani.

4.5 Estrazione e gestione dei dati

Per l'estrazione dei dati è stata costruita una griglia specifica su un file Microsoft Excel. Per ogni studio sono state estratte le seguenti informazioni:

- Autori
- Anno di pubblicazione
- Range di età del campione
- Media e deviazione standard dell'età del campione
- Il rapporto numerico tra maschi e femmine nel campione (M: F)
- La numerosità del campione
- Il comportamento target dello studio (es. consumo di alcol)
- Il paradigma utilizzato (GNG/SST/ANTISACCADE)
- Setting (Lab-based/ Home based)
- Il numero di sessioni di training
- Tipo di condizione di controllo (es. TAU, ICT con stimoli neutri),
- Outcome comportamentale di interesse
- Medie e deviazioni standard (SD) pre-training e post-training sia del/ dei gruppo/i attivi che di quello/i di controllo.

La rassegna è riassunta in Fig.1.8. Da un totale di 3882 record dai 3 database, 37 sono stati rivisti nel testo completo dopo l'applicazione dei criteri di ammissibilità a titoli e abstract. La riapplicazione dell'ammissibilità ai testi completi ha portato a 28 studi selezionati per la revisione. Laddove queste informazioni non erano presenti sono stati contattati gli autori per chiedere i dati mancanti. Due articoli sono stati identificati

manualmente data la conoscenza personale di tali studi e l'adeguata adesione ad i criteri di ammissibilità (Chami et al. 2020; Keeler et al., 2022) Sono stati quindi selezionati un totale di 13 studi (Keeler et al.,2015a; Lawrence N. et al., 2015; Jones A. et al., 2018a; Jones A. et al., 2018b; Carbine K. Et al., 2021; Stice et al., 2017; Preuss H et al., 2017; Bos J. Et al., 2019; Houben et al., 2012; Hughes et al., 2021; Chami et al., 2020; Keeler et al., 2022°; Keeler et al., 2022b; Scholten et al., 2021).

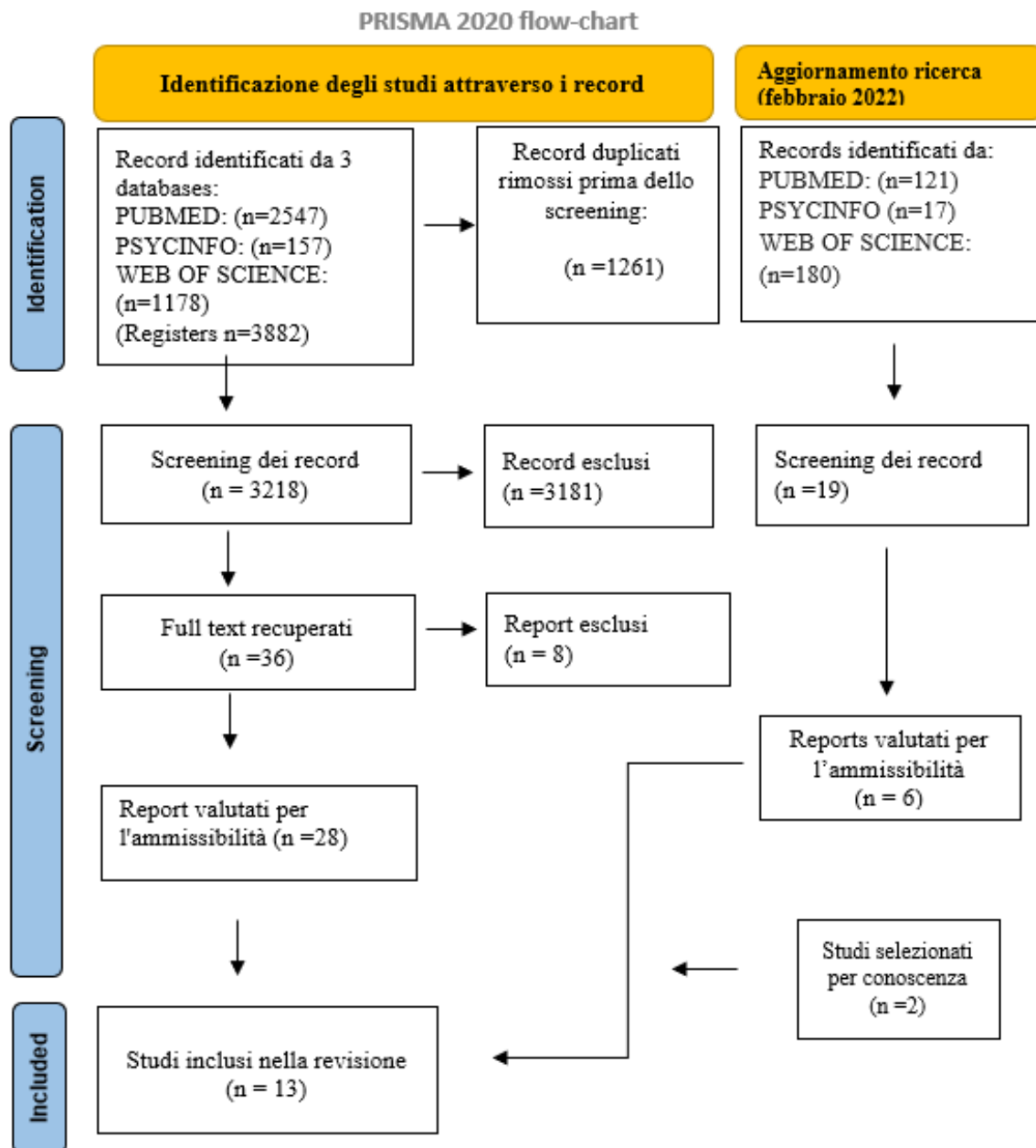


Figura 1.8 PRISMA flowchart. Rappresentazione grafica del processo di selezione degli studi inclusi nella revisione sistematica e metanalisi. (Adattato da: Page MJ et al., 2020, <http://www.prisma-statement.org/>).

4.6 Analisi statistiche

Le analisi statistiche sono state svolte con il software R (versione 4.0.2, RStudio Team, 2021). Le dimensioni degli effetti sono state misurate utilizzando media e SD (Deviazione Standard) pre e post training. Nei casi in cui gli studi riportavano i dati in SE (Errore Standard) è stata utilizzata la seguente formula per ottenere SD:

$$SE * \sqrt{RadiceQuadrata(N)}$$

N=numero di osservazioni

Inoltre, nel caso in cui uno studio aveva più di un outcome di interesse sono stati estratti tutti i dati relativi. Due studi (Lawrence N. et al., 2015; Keeler et al., 2022) dei 13 presi in esame poiché avevano due outcome comportamentali rilevanti per lo studio è stato deciso di combinarli assieme unendo *l'effect size* dei due esiti, ottenendo una misura globale. È utile anche precisare che due studi derivano da uno stesso articolo (Jones A. et al., 2018). Sono state unite quindi le misure aggregate per i due studi che presentavano più misure di interesse con tutti gli altri studi che avevano una misura singola. A questo punto è stato possibile fare l'analisi sui 13 studi. Gli studi inclusi (Vedi Tab.1.1) sono basati su dati di 1061 soggetti (di cui 178 soggetti che presentavano un disturbo del comportamento alimentare quali BED o BN, 230 soggetti senza diagnosi di disturbo alimentare ma in una condizione di sovrappeso o obesità legato ad un consumo eccessivo di cibo autodichiarato, 549 soggetti con un consumo di alcol eccessivo e 320 soggetti con dipendenza da nicotina). Nonostante non vi siano state restrizioni a livello preliminare sul tipo di comportamento indagato gli studi che sono stati inclusi comprendevano 3 studi sul consumo di alcol (Jones A. et al., 2018a; Jones A. et al. 2018b; Houben et al., 2012), 3 studi sul fumo di sigarette (Bos J. et al. 2019; Hughes et al., 2021; Scholten et al., 2021) e 7 studi sull'assunzione di cibo (Chami et al., 2020; Keeler et al., 2022; Carbine K. et al., 2021; Stice et al., 2017; Preuss H et al., 2017; Giel et al., 2017; Lawrence N. et al. 2015). Per quanto riguarda invece i paradigmi utilizzati nell'implementazione del training, solo uno studio di quelli presi in considerazione utilizzava come paradigma del training un Antisaccade Task (Giel et al. 2017), uno lo Stop Signal Task (Preuss H. et al., 2017) e i restanti 9 studi utilizzavano il Go/No-go Task (Houben et al., 2012; Jones et al., 2018; Chami et al., 2020; Keeler et al., 2022; Carbine K. et al., 2021; Lawrence N. et al. 2015; Bos J. et al. 2019; Hughes et al., 2021; Scholten et al., 2021) e uno studio (Stice et al., 2017) ha utilizzato un training

multiplo food-specific (GNG, SST + Respond-signal training + Dot-probe training + Visual-search training). Per quanto riguarda i gruppi di controllo nella maggior parte dei casi si tratta di soggetti che effettuano un training ICT “general”, ossia un training “attivo” in cui i partecipanti non sono in una condizione di controllo passiva (p. es., waitlist o psicoeducazione) bensì effettuano un compito di IC con il medesimo paradigma utilizzato nella condizione sperimentale con la differenza che nella condizione di controllo gli stimoli utilizzati sono neutri, solitamente articoli di cancelleria. Solamente due dei 14 studi presi in esame utilizzavano come condizione di controllo un TAU (Preuss H et al., 2017; Keeler et al. 2022). Nello studio di Scholten e collaboratori (2021) la condizione di controllo era “passiva” e consisteva in una psicoeducazione.

Tabella 1.1 Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione e metanalisi

<i>Studio</i>	<i>Età range m (SD)</i>	<i>N</i>	<i>M/F</i>	<i>Comportamento sanitario</i>	<i>Condizione clinica</i>	<i>Paradigma ICT</i>	<i>Numero sessioni</i>	<i>Setting</i>	<i>Training</i>	<i>Condizione di controllo</i>
<i>Houben et al. (2012)</i>	20,91 (1,83)	57	33/24	A	Forti bevitori	GNG	Single session	Lab.	ICT	Beer-go (beer-related pictures-go cue, pictures of empty glasses no-go cue)
<i>Lawrence N. et al. (2015)</i>	18-65	83	19/64	F	Sovrappeso e obesità	GNG	4	Casa	ICT -s	ICT -g
<i>Giel et al. (2017)</i>	36,6 (11,9)	22	0/22	F	BED	Antisaccade Task	3	Lab.	ICT -s	ICT -g
<i>Stice et al. (2017)</i>	32,6 (8,35)	47	5/42	F	Sovrappeso e obesità	GNG, SST, Respond-signal, Dot-probe, Visual-search	4	Lab.	ICT -s	ICT -g
<i>Preuss H et al. (2017)</i>	18-50 38,09 (10,71)	69	4/65	F	Sovrappeso e obesità	SST	4	Lab.	ICT -s	TAU
<i>Jones A. et al. (2018) a</i>	41,32 (11,74)	104	58/53	A	Forti bevitori	GNG	14	Casa	ICT -s	(categorizzare di immagini alcol e neutri ma senza compiti di inibizione)
<i>Jones A. et al. (2018) b</i>	41,32 (11,74)	101	64/55	A	Forti bevitori	SST	14	Casa	ICT -s	ICT -g
<i>Bos J. et al. (2019)</i>	20-60 46,15 (9,38)	107	50/57	C	Fumatori	GNG	14	Casa	ICT -s	ICT -g
<i>Chami et al. (2020)</i>	18-60 33,43 (12,55)	78	6/72	F	BN (40) o BED (38)	GNG	28	Casa	ICT -s	ICT -g
<i>Carbine K. et al. (2021)</i>	18-45 28,05 (7,56)	100	47/53	F	Sovrappeso e obesità	GNG	4	Casa	ICT -s	ICT-general
<i>Hughes et al. (2021)</i>	20-60 46,15 (9,38)	107	50/57	C	Fumatori	GNG	14	Casa	ICT -s	ICT-general
<i>Scholten et al. (2021)</i>	18-30 22,15 (2,59)	106	48/58	C	Fumatori	GNG	5	Casa	ICT -s (videogioco)	Brochures
<i>Keeler et al. (2022)</i>	18-60 31,8 (11,2)	80	3/77	F	BED o BN	GNG	28	Casa	ICT -s	TAU

Note: F=food; C=cigarette; A=alcohol; SST= Stop Signal Task; GNG=Go/No-go Task; ICT-s= ICT cue-specific per il comportamento target; ICT-g= ICT-generale con stimoli neutri; TAU=treatment-As-Usual; Lab. =Laboratorio.

4.6.1 Effetti dell'intervento sperimentale

Per ciascun studio è stato calcolato l'*effect size* con un intervallo di confidenza del 95% (CI 95). Sono state calcolate le dimensioni degli effetti *g* di Hedge e le rispettive varianze (Var *g*) per tutti gli effetti (Hedges, 1981). La *g* di Hedges è simile alla *d* di Cohen ma corregge una piccola distorsione del campione. La formula *g* di Hedges è:

$$\text{Hedges' } g = \frac{M_1 - M_2}{SD_{pooled}^*}$$

- $M_1 - M_2$ = differenze delle medie
- SD_{pooled}^* = deviazione standard aggregata e ponderata.

$$SD_{pooled}^* = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)SD_1^2 + (n_2 - 1)SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Per combinare gli *effect size* e quindi calcolare l'*effect size* medio è stato utilizzato il modello statistico Random-Effects model, assumendo così che gli *effect size* considerati nella metanalisi possano variare tra di loro. Il comportamento ha prodotto un effetto significativo, seppur moderato ($g = 0.63$, CI 95 = [0.47, 0.78], $p < .0001$). Questo rappresenta un effetto che rientra tra le linee guida sulla dimensione dell'effetto medio (0.50) grande (0.80) proposte da Cohen (1992), indicando una riduzione dei comportamenti impulsivi nei soggetti che svolgevano ICT cue-specific. Nella Fig.1.9 è presentato il Forrest plot, ossia la rappresentazione grafica degli studi presi in esame con i valori relativi della dimensione dell'effetto ed il relativo grado di confidenza. Le statistiche *Q* e *I*² di Cochran sono state utilizzate per esplorare l'eterogeneità (Huedo-Medina, Sánchez-Meca, Marin-Martinez & Botella, 2006). Se *Q* è statisticamente significativo, è presente eterogeneità, in questo caso il valore è $Q(12) = 15.6109$, $p\text{-val} = 0.2097$

I^2 ha espresso un'eterogeneità bassa (23.23%) come percentuale della variazione totale tra gli studi inclusi. I valori fino al 25% indicavano una bassa eterogeneità, fino al 50% indicavano un'eterogeneità moderata e fino al 75% o più indicavano un'elevata eterogeneità (Higgins, Thompson, Deeks & Altman, 2003). Quindi non si nota una grande dispersione tra tutte le osservazioni considerate che sono le stesse da cui è ricavato il valore globale.

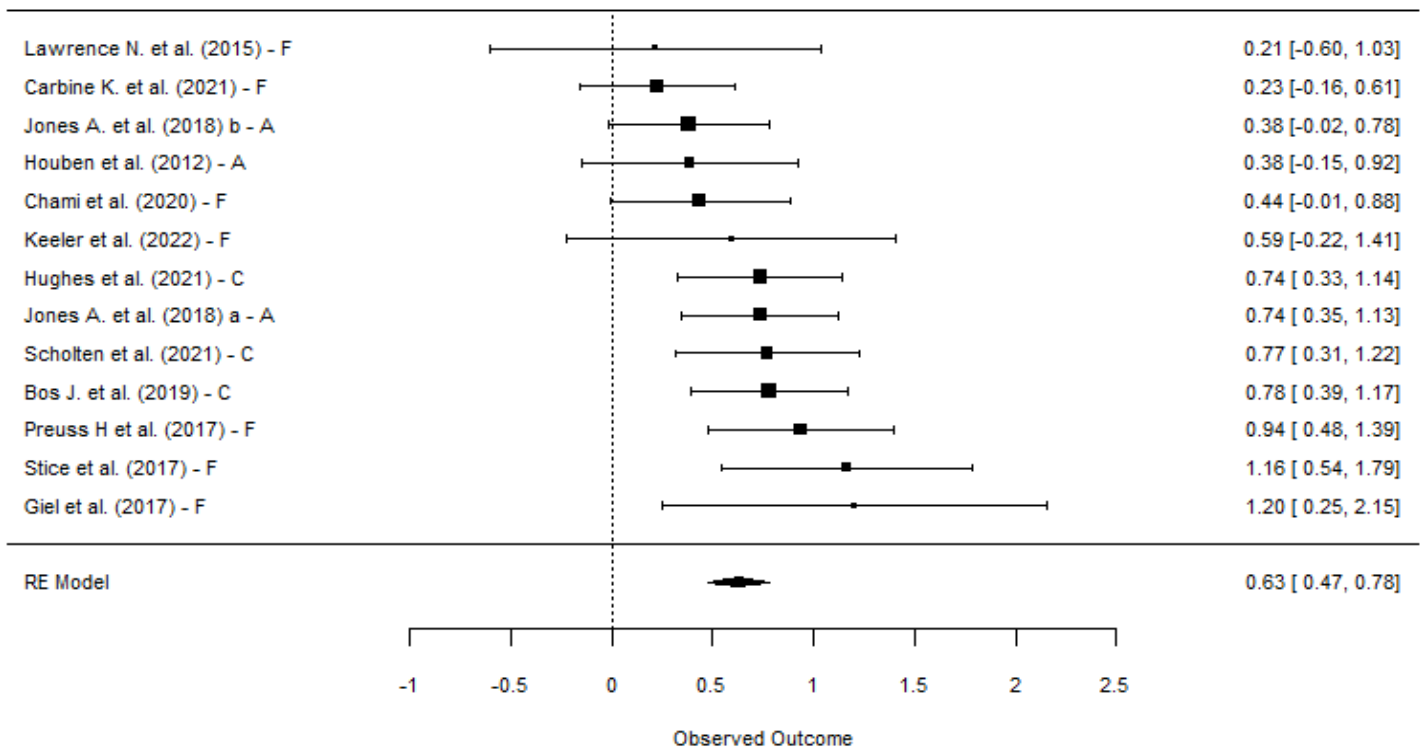


Fig.1.9 Forrest plot rappresentante l'effects size del training effettuato dal gruppo sperimentale.

Plottando in ascissa (asse x) i valori dell'effects size di ciascuno studio e in ordinata (asse y) lo Standard Error possiamo ottenere il funnel plot relativo al gruppo sperimentale, il quale indica che le prove incluse sono distribuite simmetricamente (Fig.2.1). Per saggiare la simmetria è stato utilizzato il test di asimmetria di regressione di Egger, il quale non evidenzia publication bias ($z = 0.6965$, $p = 0.4861$).

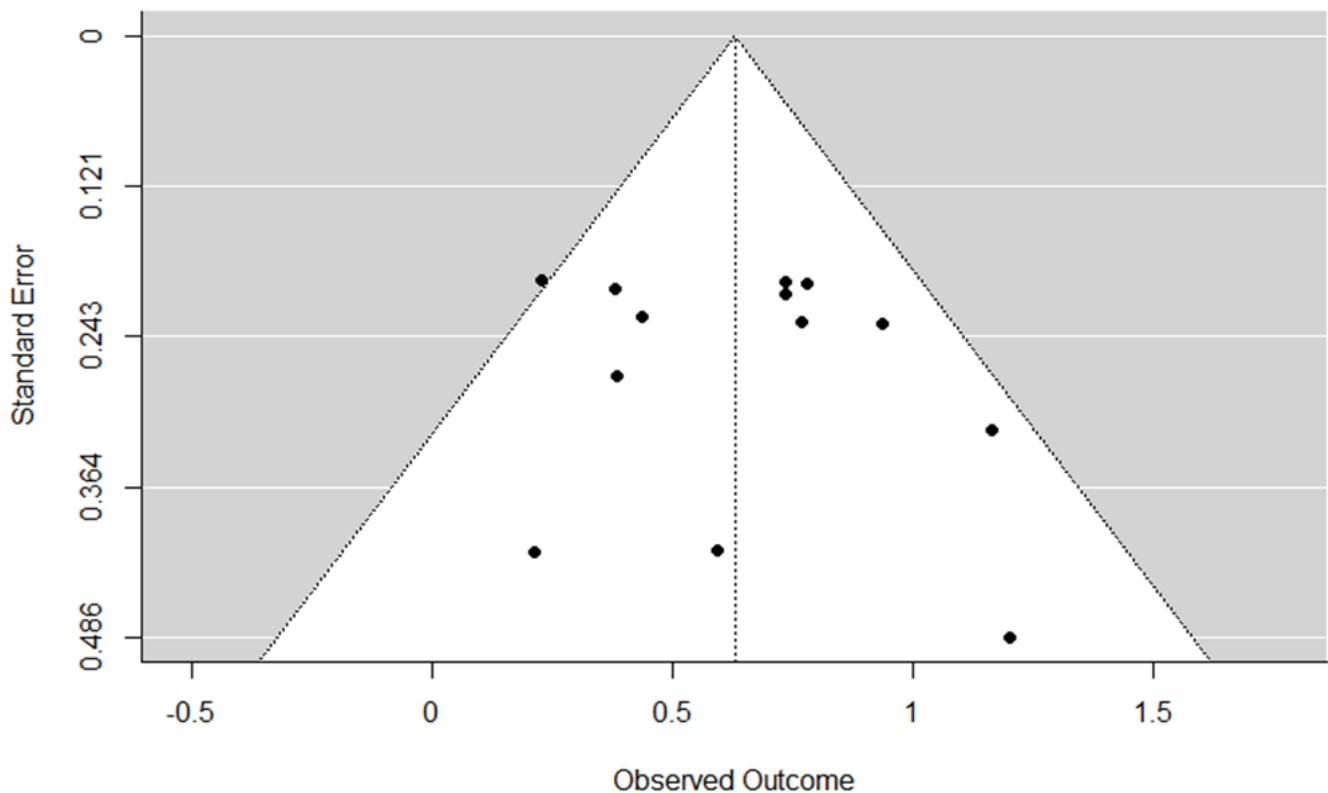


Fig.2.1 Funnel plot relativo al gruppo sperimentale. Ogni punto rappresenta uno dei 13 studi inclusi.

4.6.2 Effetti dell'intervento di controllo

È stato eseguito lo stesso processo anche con i gruppi di controllo dei 13 studi presi in esame. L'analisi ha prodotto un *effect size* ($g = 0.52$, CI 95 = [0.31, 0.73], $p < .001$) riportato nel forrest plot corrispondente (Fig. 2.2). Il training ha prodotto quindi un effetto significativo anche sul gruppo di controllo, seppur minore rispetto al gruppo "attivo".

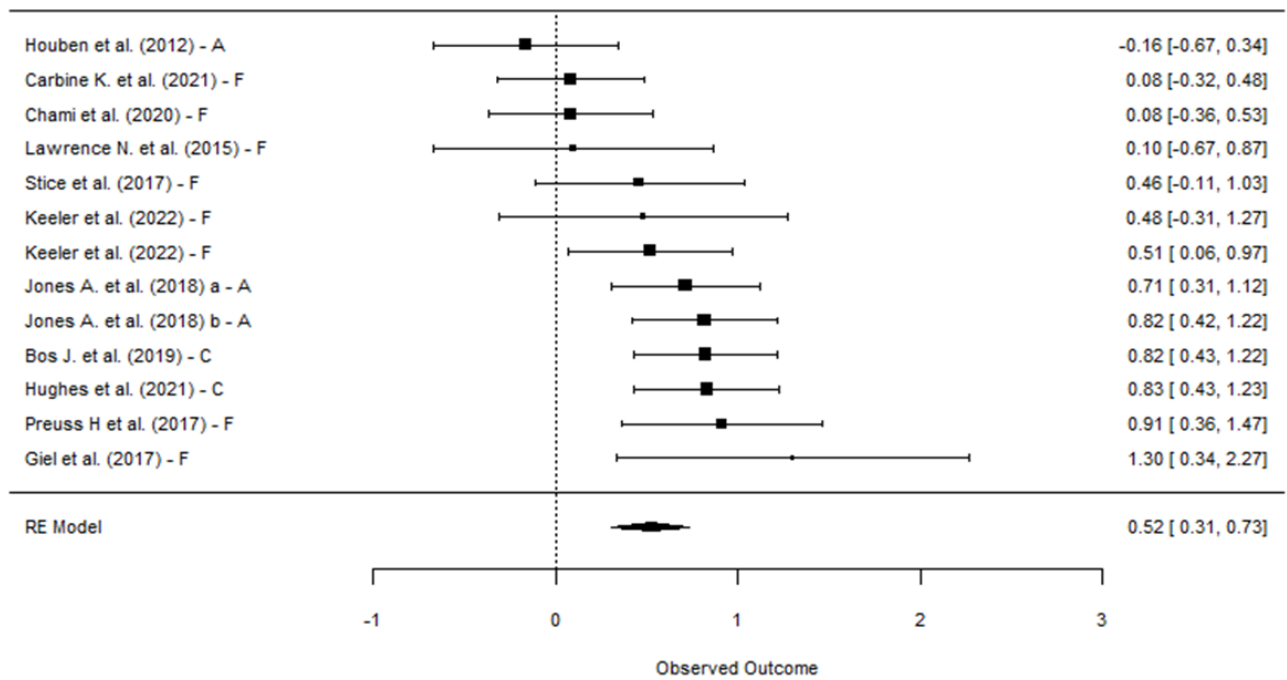


Figura 2.2 Forrest plot rappresentante l'effect size del gruppo di controllo

I test per l'eterogeneità hanno indicato che vi era alcuna sostanziale eterogeneità nella dimensione dell'effetto tra gli studi, $Q(12) = 28.3811$, $p\text{-val} = 0.0049$; $I^2 = 57.63\%$.

Per valutare il rischio di bias di pubblicazione stata condotta un'ulteriore analisi che ha rilevato una certa simmetria tra gli studi ($z = 0.2300$, $p = 0.8181$). Attraverso il funnel plot (Fig. 2.3) è possibile notare una sostanziale simmetria e tre studi "outlier".

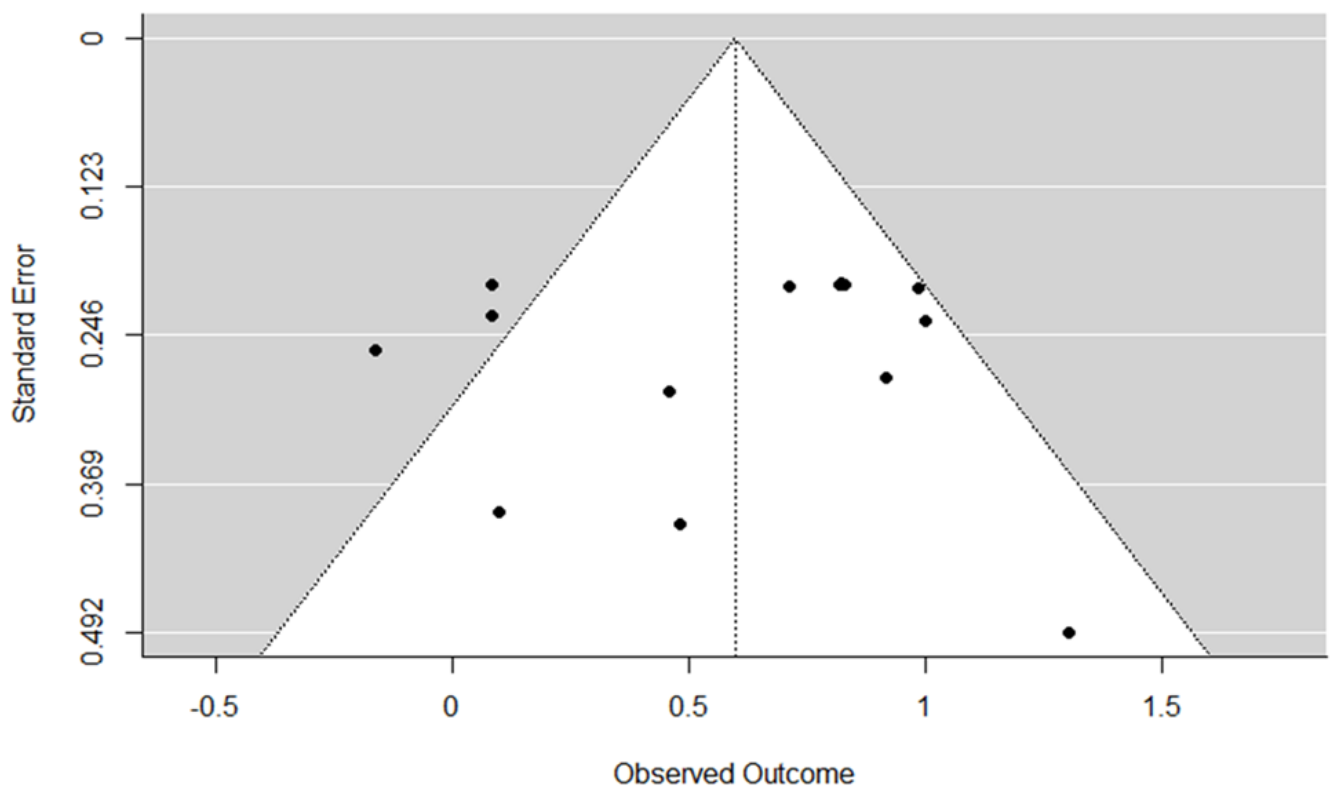


Figura 2.3 Funnel plot relativo al gruppo di controllo

4.6.3 Confronto tra gruppo sperimentale e di controllo

Infine, sono stati confrontati gli effetti sul comportamento tra il gruppo attivo e di controllo. L'analisi ha prodotto un *effect size* non significativo ($g = 0.09$, CI 95 = [-0.10, 0.27], $p < .001$) indicando che non vi è una grande differenza tra il miglioramento rilevato dal pre-training al post training tra i soggetti del gruppo sperimentale e soggetti del gruppo di controllo (Fig. 2.4). Il test per l'eterogeneità hanno indicato che non vi era alcuna sostanziale eterogeneità nella dimensione dell'effetto tra gli studi, $Q(12) = 8.5621$, $p\text{-val} = 0.7398$; $I^2 = 0.00\%$. I^2 esprime la quota di variabilità tra le stime degli *effect size* dovuta all'eterogeneità piuttosto che alla variabilità campionaria. In questo tipo di confronto (Trattamento-controllo) risulta essere nulla, e quindi più bassa rispetto ai valori trovati nelle altre due analisi separate poiché gli *effect size* sono più simili

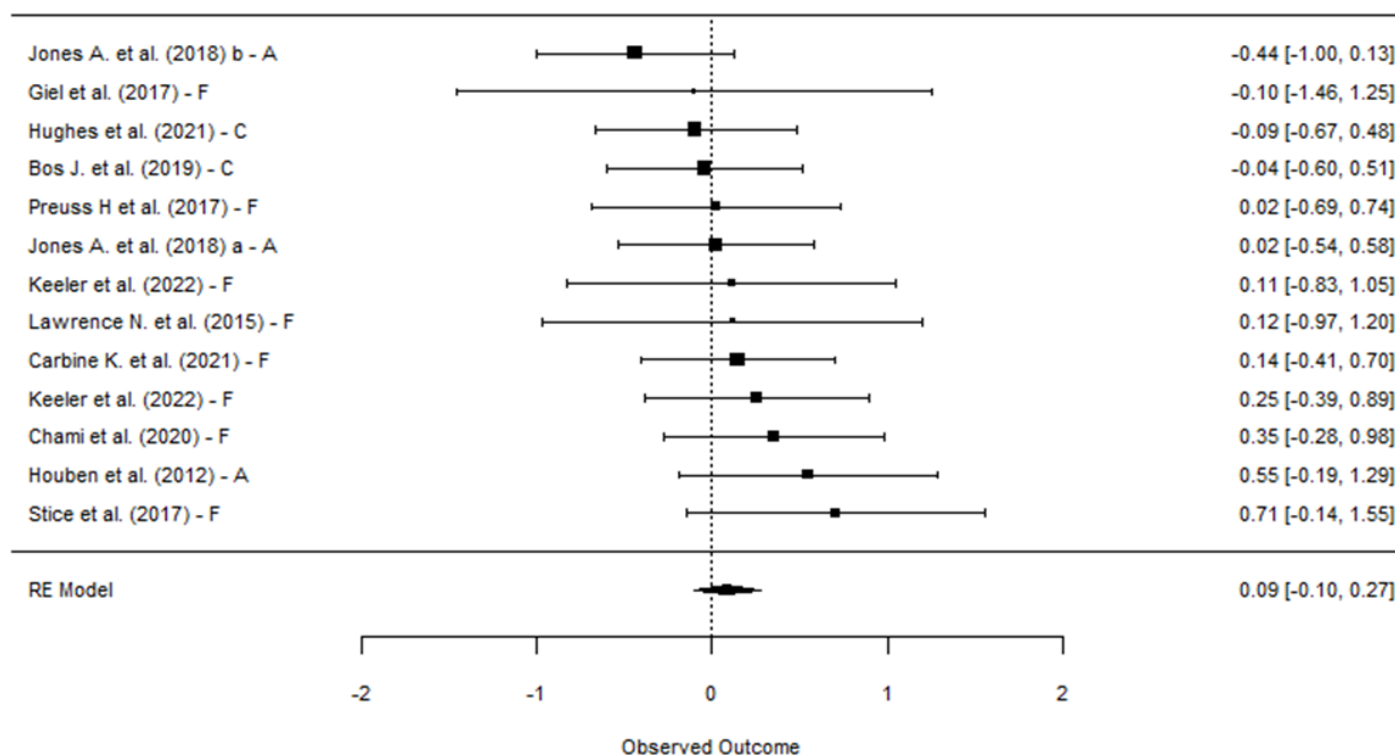


Figura 2.4 Forrest Plot del confronto tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo

La distribuzione degli studi come è possibile vedere dal relativo funnel plot (Fig 2.5) è simmetrica; dunque, molto probabilmente la metanalisi non presenta problemi di publication bias. L'analisi ha prodotto i seguenti risultati ($z = 0.8957$, $p = 0.3704$)

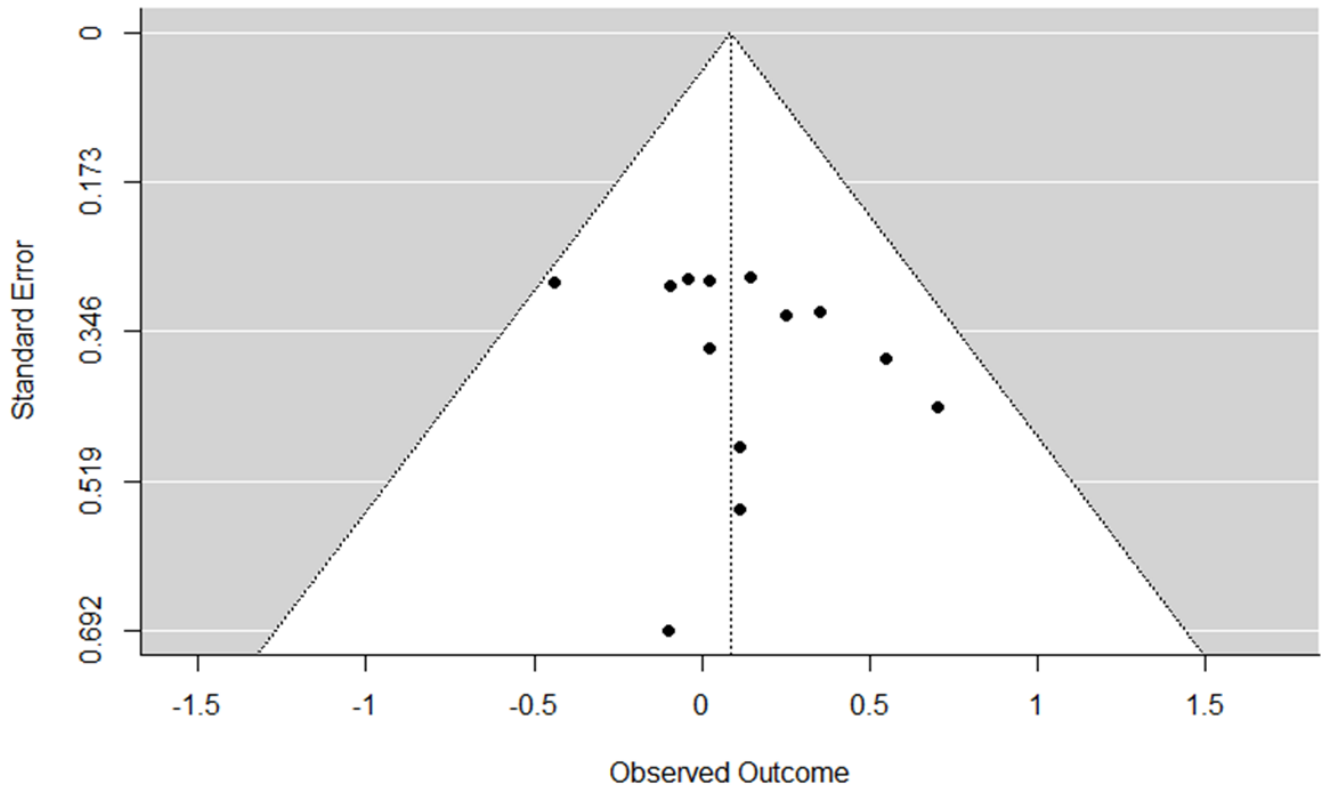


Figura 2.5 Funnel plot relativo al confronto tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo

Capitolo 5. Discussione e conclusioni

5.1 Discussione dei risultati

Come discusso nei capitoli precedenti, prove crescenti suggeriscono che un ridotto IC svolge un ruolo causale importante nell'insorgenza e nel mantenimento dei comportamenti sanitari, tra cui disturbi del comportamento alimentare, aumento di peso, eccessivo consumo di alcol e comportamenti di dipendenza, come il fumo di sigaretta. Tipicamente l'idea generale è che l'inibizione della risposta sia sempre un atto deliberato. Studi più recenti hanno messo in discussione questa idea, proponendo che l'inibizione della risposta possa essere un riflesso appreso, tramite un apprendimento associativo, e quindi automatizzato. Tuttavia, questa visione non esclude che il IC sia un processo intenzionale guidato da meccanismi top-down ma che vi siano vari modi per essere ottenuto. Queste osservazioni hanno portato i ricercatori a proporre degli interventi per riabilitare il controllo inibitorio attraverso l'utilizzo di associazioni di stimoli target e segnali di arresto. L'Inhibitory Control Training (ICT) è un recente intervento psicologico computerizzato che mira a migliorare la capacità di controllo inibitorio. L'ICT si basa su una pratica ripetuta di un compito cognitivo che coinvolge il controllo inibitorio, come il Go/No-Go (Newman & Kosson, 1986) lo Stop-Signal (Logan et al., 1984) e i compiti Antisaccade (Hallett, 1978). I primi due valutano la capacità di inibire una risposta motoria prepotente o abituale quando richiesto da un segnale, ad esempio uno stimolo no-go o un segnale di arresto. L'ultimo richiede ai partecipanti di evitare di fare un movimento oculare (saccade) verso uno stimolo specifico che appare dopo un segnale, e quindi misura specificamente l'inibizione oculomotoria piuttosto che generale. Dunque, lo scopo della presente revisione sistematica e metanalisi è valutare l'efficacia di questo particolare training come intervento transdiagnostico in grado di ridurre i comportamenti dannosi legati alla mancanza di controllo inibitorio.

La presente metanalisi ha riassunto i risultati di 13 studi inclusi per un totale di 1061 soggetti. Le analisi hanno rivelato come l'effetto dell'ICT sulla riduzione dei comportamenti non salutari sia significativa ($g=0.63$), un risultato significativo e leggermente più alto rispetto a quello evidenziato dall'analisi dell'effetto del training sul gruppo di controllo ($g=0.52$).

Le analisi effettuate hanno mostrato un potenziamento del controllo inibitorio che si traduce in un miglioramento del comportamento in termini di riduzione del comportamento nocivo. Questo vuol dire che, se lo studio prendeva in esame soggetti con eccessivo consumo di alcol, l'utilizzo di un'ICT alcol-specific portava ad una riduzione del consumo di alcol. Nello specifico gli studi inclusi hanno suggerito che un training cue-specific può essere efficace per migliorare il comportamento alimentare in termini di riduzione degli episodi di alimentazione incontrollata (Preuss et al., 2017; Stice et al., 2017; Giel et al., 2017), il consumo di alcol (Jones et al., 2018) e la dipendenza da nicotina (Scholten et al., 2021; Bos et al., 2019).

Complessivamente i dati indicano che vi è stato un miglioramento dal pre-training al post training sia nel gruppo sperimentale che di controllo. Tuttavia, non ci sono state differenze sostanziali tra i gruppi di controllo e i gruppi attivi. Le analisi hanno infatti riportato un valore non significativo ($g= 0.09$). Questo dato potrebbe essere dovuto alla natura della condizione di controllo impiegata negli studi inclusi nell'analisi. In quasi la totalità degli studi, infatti, i soggetti del gruppo di controllo svolgevano il medesimo compito di IC con la differenza che gli stimoli utilizzati erano neutri, solitamente oggetti di cartoleria. Si trattava quindi di una condizione di controllo che in qualche modo può essere definita "attiva" poiché anch'essi lavoravano sul controllo inibitorio. In questa metanalisi, è stata osservata un'eterogeneità abbastanza bassa nella valutazione degli effetti del training sul gruppo sperimentale ($I^2= 23.23\%$) e moderata sul gruppo di controllo ($I^2 = 57.63\%$). Nonostante i rigorosi criteri di inclusione utilizzati, questa eterogeneità può essere dovuta sia alle caratteristiche dei partecipanti, sia ai diversi paradigmi utilizzati nel training, sia alla dimensione campionaria dei singoli studi.

Infine, per stimare l'entità del publication bias sono stati utilizzati i funnel plot, i quali hanno evidenziato in tutte e tre le analisi una distribuzione simmetrica degli studi, indice di un buon dataset con assenza di publication bias.

Dunque, sebbene siano necessarie ancora studi clinici su larga scala i risultati sembrano essere incoraggianti, portando a una riduzione dei comportamenti impulsivi in diversi comportamenti target che potrebbero indicare una rapida risposta in termini di plasticità nelle regioni cerebrali correlate come risultato di una pratica ripetuta di meccanismi inibitori, proprio come avviene nell'ICT.

Questo lavoro è stato eseguito aderendo rigorosamente alla dichiarazione PRISMA e ai protocolli di revisione registrati. È stata adottata una solida strategia di ricerca per i tre

database, selezionando solo gli studi con design RCT dato che è il modo più rigoroso per determinare la relazione di causa-effetto per garantire la credibilità scientifica. Sono stati inclusi studi con un disegno sperimentale between, il che conferisce una certa consistenza nel disegno sperimentale. Per calcolare la dimensione dell'effetto è stato utilizzato il *g* di Hedges per fornire una stima accurata, soprattutto in questo caso che gli studi avevano una numerosità campionaria piuttosto bassa. Inoltre, questo lavoro costituisce uno dei pochi contributi in cui si è tentato di valutare le dimensioni e la variabilità dell'effetto dell'ICT sul comportamento sanitario in diverse popolazioni cliniche. Un lavoro simile è stato fatto da Allom e collaboratori nel 2016, ma questa metanalisi ci ha permesso di includere studi molto recenti e quindi questo aggiunge alla letteratura scientifica un'informazione aggiornata.

L'analisi ha incluso esclusivamente studi con soggetti con diverse condizioni cliniche (es. disturbi alimentari; dipendenza da alcol o droghe) nonché persone senza una diagnosi clinica ma che adottano comportamenti malsani come il fumo di sigaretta o il consumo eccessivo di cibo. Come dichiarato nel primo capitolo (vedi paragrafo 1.3) il controllo inibitorio è un costrutto sfaccettato che comprende diversi processi inibitori simili ma distinti tra cui l'inibizione della risposta, l'inibizione cognitiva e il controllo dell'interferenza. Questo lavoro si è concentrato sull'inibizione della risposta, ossia la soppressione delle azioni che interferiscono con il comportamento diretto all'obiettivo. Questa scelta è dovuta principalmente perché i compiti utilizzati per valutare e addestrare questo processo inibitorio (cioè, GNG e SST e Antisaccade Task) richiedono direttamente e unicamente l'inibizione della risposta, mentre altri compiti di IC (ad esempio, i compiti di Stroop) richiedono altri elementi di inibizione (Spierer et al., 2013).

5.2 Limiti

Sebbene tale metanalisi sia stata condotta con rigore metodologico, i risultati potrebbero essere considerati alla luce di una serie di limitazioni. La ricerca degli articoli pertinenti potrebbe non essere stata esaustiva, nessuna stringa di ricerca infatti possiede una sensibilità e una specificità del 100% per rilevare tutti gli studi potenzialmente pertinenti. Un ulteriore aspetto da considerare sono i limiti intrinseci agli studi presi in esame. Per quanto si sia utilizzato un metodo rigoroso e prestabilito sin dall'inizio, l'interpretazione e la decisione se inserire o meno uno studio è soggettivo. Notiamo

anche una sostanziale eterogeneità nei metodi di studio che rende difficile attuare dei confronti, in una serie di domini, tra cui il numero di sessioni, i diversi paradigmi utilizzati, la natura dei gruppi sperimentali, le diverse misure di esito. Un altro importante elemento da valutare è la natura del gruppo di controllo. Infatti, è importante ricordare che, in quasi la totalità degli studi inclusi in questa metanalisi, il gruppo di controllo era composto da soggetti con la stessa condizione clinica, o lo stesso comportamento problematico dei soggetti che componevano il gruppo sperimentale. Inoltre, molto spesso il gruppo di controllo non era in una condizione “passiva” bensì svolgeva un ICT generale con stimoli neutri. Questo significa che i risultati andrebbero letti alla luce non di un confronto con soggetti “passivi”, ma alla luce di un confronto con soggetti che in qualche modo lavorano anch'essi sul controllo inibitorio. Inoltre, è importante specificare che i risultati venivano valutati poche ore o giorni dopo il completamento della formazione, precludendo conclusioni sugli effetti a lungo termine. Un altro elemento importante da valutare è sicuramente la motivazione, anche in questo caso ci troviamo di fronte ad un'alta eterogeneità, alcuni studi misuravano la motivazione al cambiamento, altri non la valutavano affatto, alcuni studi richiedevano ai partecipanti di astenersi dal comportamento impulsivo (es. digiunare) nelle ore precedenti al training, mentre altri studi incorporavano manipolazioni del desiderio prima della somministrazione dell'allenamento. Tutto questo rende difficile interpretare e generalizzare gli effetti del training.

Inoltre, è importante ricordare anche che molto spesso i partecipanti sapevano il fine ultimo dello studio o comunque sapevano di lavorare su un comportamento nocivo impulsivo e quindi è importante considerare il possibile pregiudizio dei partecipanti quando si traggono le conclusioni rispetto a determinati risultati valutati. Alcuni risultati, infatti, sono stati messi in discussione perché sono stati auto-riportati attraverso delle batterie auto-valutative compilate da partecipanti non “ciechi” (Lawrence et al., 2015; Preuss et al., 2017).

Infine, notiamo che la maggior parte di questi studi ha una numerosità campionaria piuttosto bassa e questo potrebbe inficiare sulla potenza statistica. Un effetto “consistente” può infatti essere rivelato anche da un campione di piccole dimensioni mentre un effetto piccolo, come in questo caso, necessita di un campione più numeroso. Il problema della bassa potenza statistica contribuisce a sovrastimare le dimensioni degli effetti, aumentare i falsi negativi (errori di tipo 2) e comporta una bassa riproducibilità.

5.3 Conclusione e ricerca futura

In conclusione, la presente metanalisi, in linea con le ricerche precedenti (es. Allom et al., 2016), suggerisce che l'ICT può portare miglioramenti del controllo inibitorio e che questo può tradursi poi in una riduzione dei comportamenti impulsivi in diverse condizioni cliniche. Nello specifico, in questo lavoro sono stati valutati gli effetti in relazione al consumo eccessivo di cibo e alla dipendenza da alcol e nicotina. Tuttavia, è da sottolineare che, ad oggi, l'impatto dell'ICT sui comportamenti nelle situazioni di vita quotidiana (ad esempio, comportamenti alimentari quali abbuffate) sono contrastanti (Jones et al., 2018) e molto spesso i risultati ottenuti nelle performance in laboratorio non si riflettono in un miglioramento effettivo del comportamento in contesti naturali, mancando quindi di validità ecologica (Turton et al., 2016). Alla luce del ruolo primario della corteccia prefrontale nel controllo inibitorio, futuri studi longitudinali dovrebbero anche indagare l'eventuale relazione tra l'effetto comportamentale dell'ICT ed attività cerebrale, al fine di definire predittori di esito e fornire indicazioni differenziali per il trattamento. Sapere come il controllo inibitorio influenzi la risposta al trattamento consentirebbe di adattare i parametri degli interventi terapeutici alle esigenze del singolo paziente. Inoltre, dati i risultati incoraggianti, sarebbe utile da valutare questo tipo di training non come trattamento autonomo bensì in aggiunta ad altri tipi di interventi, soprattutto di tipo psicoterapico o psicoeducativo, così da integrare al meglio tutti gli aspetti che concorrono allo sviluppo ed al mantenimento del disturbo oggetto del trattamento. Sempre legato a questo aspetto, poiché questo tipo di training è indirizzato a soggetti con disturbi di tipo psicologico e psichiatrico, sarebbe utile indagare anche la dimensione psicologica sottostante. Nel caso, ad esempio, di soggetti con disturbi alimentari, il peso rappresenta l'aspetto maggiormente visibile, ma gli studi clinici da tempo dimostrano che vi è anche una dimensione più "nascosta" che include difficoltà nei processi di regolazione emotionale e relazionale. Questi aspetti nascosti, di solito, concorrono all'insorgenza ed al mantenimento di risposte alimentari abituali, quali, per esempio, le abbuffate. Alla luce di ciò sarebbe auspicabile integrare anche un approccio più ampio, inserendo dei test o questionari autovalutativi per la misurazione dell'umore o della motivazione pre e post training al fine di valutare eventuali cambiamenti rispetto alla condizione di baseline. La motivazione, per esempio, potrebbe essere un fattore importantissimo per l'effettiva

riuscita del training in termini di miglioramento. Un soggetto più motivato a modificare il proprio comportamento nocivo applicherà maggior impegno nel training e questo potrebbe portare a maggiori miglioramenti degli esiti comportamentali. In ultimo, nuovi sviluppi futuri potrebbero contribuire all'accessibilità del training. Infatti, sempre nell'ottica che un training cognitivo presuppone un esercizio ripetuto, potrebbe essere utile sviluppare app ad hoc, permettendo alle persone di completare il training sul proprio smartphone, personalizzare gli stimoli ed effettuare sessioni con una frequenza maggiore. Dunque, l'analisi mette in luce l'importanza sia di stabilire parametri specifici del training sia l'importanza di valutare le differenze individuali in relazione all'efficacia. In sintesi, l'evidenza scientifica disponibile sino ad oggi fornisce un importante supporto prof-of-concept poiché dimostra che brevi sessioni di training ripetute possono portare a riduzione di comportamenti impulsivi in svariate tipologie di disturbo e che quindi la riabilitazione del controllo inibitorio può trarre vantaggio da protocolli di allenamento neurocognitivi specifici.

BIBLIOGRAFIA

- Abel, L. A., & Douglas, J. (2007). Effects of age on latency and error generation in internally mediated saccades. *Neurobiology of Aging*, 28(4), 627-637.
- Adams, S., Mokrysz, C., Attwood, A. S., & Munafò, M. R. (2017). Resisting the urge to smoke: inhibitory control training in cigarette smokers. *Royal Society open science*, 4(8), 170045. <https://doi.org/10.1098/rsos.170045>
- Alichniewicz, K. K., Brunner, F., Klünemann, H. H., & Greenlee, M. W. (2013). Neural correlates of saccadic inhibition in healthy elderly and patients with amnesic mild cognitive impairment. *Frontiers in Psychology*, 4, 467.
- Allom V, Mullan B, Hagger M. Does inhibitory control training improve health behaviour? A meta-analysis. *Health Psychol Rev*. 2016 Jun;10(2):168-86. doi: 10.1080/17437199.2015.1051078. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26058688.
- Anderson P. (2002). *Assessment and development of executive function during childhood*, *Child Neuropsychology*, vol. 8, n. 2, pp- 71-82.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, 8(4), 170-177.
- Aron, A. R., and Poldrack, R. A. (2006). Cortical and subcortical contributions to stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci*. 26, 2424–2433. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4682-05.2006
- Aron, A. R. (2007). The neural basis of inhibition in cognitive control. *The neuroscientist*, 13(3), 214-228.
- Aron, A. R., Durston, S., Eagle, D. M., Logan, G. D., Stinear, C. M., & Stuphorn, V. (2007). Converging evidence for a fronto-basal-ganglia network for inhibitory control of action and cognition. *Journal of Neuroscience*, 27(44), 11860-11864.
- Aron, A. R. (2011). From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biological psychiatry*, 69(12), e55-e68.

Avena, N. M., & Hoebel, B. G. (2003). A diet promoting sugar dependency causes behavioral cross-sensitization to a low dose of amphetamine. *Neuroscience*, *122*(1), 17-20.

Baddeley A.D. (1986), *Working memory*, Oxford, Oxford University Press.

Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In *Psychology of learning and motivation* (Vol. 8, pp. 47-89). Academic press.

Band, G. P., Van Der Molen, M. W., & Logan, G. D. (2003). Horse-race model simulations of the stop-signal procedure. *Acta psychologica*, *112*(2), 105-142.

Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological bulletin*, *121*(1), 65.

Best, J. R., & Miller, P. H. (2010). A developmental perspective on executive function. *Child development*, *81*(6), 1641-1660.

Berkman, E. T., Kahn, L. E., & Merchant, J. S. (2014). Training-induced changes in inhibitory control network activity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *34*(1), 149–157.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3564-13.2014>

Billieux, J., Gay, P., Rochat, L., Khazaal, Y., Zullino, D., & Van der Linden, M. (2010). Lack of inhibitory control predicts cigarette smoking dependence: evidence from a non-deprived sample of light to moderate smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, *112*(1-2), 164-167.

Braver, T. S. (2012). The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends in cognitive sciences*, *16*(2), 106-113.

Brydges, C. R., Anderson, M., Reid, C. L. & Fox, A. M. Maturation of cognitive control: delineating response inhibition and interference suppression. *PLoS ONE* *8*, e69826 (2013).

Brydges, C. R. et al. Dissociable components of cognitive control: an event-related potential (ERP) study of response inhibition and interference suppression. *PLoS ONE* *7*, e34482 (2012).

Bolla, K. I., Funderburk, F. R., & Cadet, J. L. (2000). Differential effects of cocaine and cocaine alcohol on neurocognitive performance. *Neurology*, *54*(12), 2285-2292.

- Cantagallo, A., Spintoni, G., & Antonucci, G. (2010). Le funzioni esecutive. *Valutazione e riabilitazione. Roma: Carocci.*
- Chambers, C. D., Bellgrove, M. A., Gould, I. C., English, T., Garavan, H., McNaught, E., ... & Mattingley, J. B. (2007). Dissociable mechanisms of cognitive control in prefrontal and premotor cortex. *Journal of neurophysiology*, 98(6), 3638-3647.
- Chambers, C. D., Bellgrove, M. A., Stokes, M. G., Henderson, T. R., Garavan, H., Robertson, I. H., ... & Mattingley, J. B. (2006). Executive “brake failure” following deactivation of human frontal lobe. *Journal of cognitive neuroscience*, 18(3), 444-455.
- Chami, R., Cardi, V., Lawrence, N., MacDonald, P., Rowlands, K., Hodsoll, J., & Treasure, J. (2020). Targeting binge eating in bulimia nervosa and binge eating disorder using inhibitory control training and implementation intentions: a feasibility trial. *Psychological Medicine*, 1-10.
- Chao, L. L., & Knight, R. T. (1997). Prefrontal deficits in attention and inhibitory control with aging. *Cerebral Cortex (New York, NY: 1991)*, 7(1), 63-69.
- Chen, Z., Veling, H., Dijksterhuis, A., & Holland, R. W. (2016). How does not responding to appetitive stimuli cause devaluation: Evaluative conditioning or response inhibition?. *Journal of Experimental Psychology: General*, 145(12), 1687.
- Colantuoni, C., Rada, P., McCarthy, J., Patten, C., Avena, N. M., Chadeayne, A., & Hoebel, B. G. (2002). Evidence that intermittent, excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence. *Obesity research*, 10(6), 478-488.
- Czernochowski, D., Nessler, D., & Friedman, D. (2010). On why not to rush older adults—relying on reactive cognitive control can effectively reduce errors at the expense of slowed responses. *Psychophysiology*, 47(4), 637-646.
- De Luca, C. R., Wood, S. J., Anderson, V., Buchanan, J. A., Proffitt, T. M., Mahony, K., & Pantelis, C. (2003). Normative data from the CANTAB. I: development of executive function over the lifespan. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 25(2), 242-254.
- Dreisbach, Gesine, and Rico Fischer. "Conflicts as aversive signals for control adaptation." *Current Directions in Psychological Science* 24, no. 4 (2015): 255-260.
- Diamond, A. (2013). *Executive functions*. *Annual review of psychology*, 64, 135-168.

- Duckworth, A. L., Tsukayama, E., & Kirby, T. A. (2013). Is it really self-control? Examining the predictive power of the delay of gratification task. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 39(7), 843-855.
- Durston, S., Thomas, K. M., Yang, Y., Uluğ, A. M., Zimmerman, R. D., & Casey, B. J. (2002). A neural basis for the development of inhibitory control. *Developmental science*, 5(4), F9-F16.
- Enge, S., Behnke, A., Fleischhauer, M., Küttler, L., Kliegel, M., & Strobel, A. (2014). No evidence for true training and transfer effects after inhibitory control training in young healthy adults. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 40(4), 987.
- Eyler, L. T., Sherzai, A., Kaup, A. R., & Jeste, D. V. (2011). A review of functional brain imaging correlates of successful cognitive aging. *Biological psychiatry*, 70(2), 115-122.
- Fodor, J. A. (1983). *The modularity of mind*. MIT press.
- Frank, M. J. (2006). Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural networks*, 19(8), 1120-1136.
- Friedman, N. P. & Miyake, A. The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. *J. Exp. Psychol. Gen.* 133, 101–135 (2004).
- Fuster, J. (2015). *The prefrontal cortex*. Academic press.
- Garavan, H., Ross, T. J., & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(14), 8301-8306.
- Giel, K. E., Speer, E., Schag, K., Leehr, E. J., & Zipfel, S. (2017). Effects of a food-specific inhibition training in individuals with binge eating disorder—Findings from a randomized controlled proof-of-concept study. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 22(2), 345-351.
- Hallett, P. E. (1978). Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision research*, 18(10), 1279-1296.

- Hempel, A., Giesel, F. L., Garcia Caraballo, N. M., Amann, M., Meyer, H., Wüstenberg, T., ... & Schröder, J. (2004). Plasticity of cortical activation related to working memory during training. *American Journal of Psychiatry*, *161*(4), 745-747.
- Higgins, J. P., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., ... & Sterne, J. A. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*, *343*.
- Hoebel, B. G., Rada, P. V., Mark, G. P., & Pothos, E. N. (1999). Neural systems for reinforcement and inhibition of behavior: relevance to eating, addiction, and depression.
- Hoffmann, M. (2013). The human frontal lobes and frontal network systems: an evolutionary, clinical, and treatment perspective. *International Scholarly Research Notices*, *2013*.
- Hommel, B. (2011). The Simon effect as tool and heuristic. *Acta psychologica*, *136*(2), 189-202.
- Hu, S., Ide, J. S., Chao, H. H., Castagna, B., Fischer, K. A., Zhang, S., & Li, C. S. R. (2018). Structural and functional cerebral bases of diminished inhibitory control during healthy aging. *Human brain mapping*, *39*(12), 5085-5096.
- Hudson, J. I., Hiripi, E., Pope Jr, H. G., & Kessler, R. C. (2007). The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biological psychiatry*, *61*(3), 348-358.
- Hughes, M. E., Fulham, W. R., Johnston, P. J., & Michie, P. T. (2012). Stop-signal response inhibition in schizophrenia: behavioural, event-related potential and functional neuroimaging data. *Biological psychology*, *89*(1), 220-231
- Jaekel, J., Eryigit-Madzwamuse, S., & Wolke, D. (2016). Preterm toddlers' inhibitory control abilities predict attention regulation and academic achievement at age 8 years. *The Journal of pediatrics*, *169*, 87-92.
- Johnson, S. L., Turner, R. J., & Iwata, N. (2003). BIS/BAS levels and psychiatric disorder: An epidemiological study. *Journal of psychopathology and behavioral assessment*, *25*(1), 25-36. Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). .

Johnstone, S. J., Barry, R. J., Markovska, V., Dimoska, A. & Clarke, A. R. Response inhibition and interference control in children with AD/HD: a visual ERP investigation. *Int J Psychophysiol* 72, 145–153 (2009).

Jones, A., & Field, M. (2013). The effects of cue-specific inhibition training on alcohol consumption in heavy social drinkers. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 21(1), 8.

Jones, A., Hardman, C. A., Lawrence, N., & Field, M. (2018). Cognitive training as a potential treatment for overweight and obesity: A critical review of the evidence. *Appetite*, 124, 50-67.

Jones, A., McGrath, E., Robinson, E., Houben, K., Nederkoorn, C., & Field, M. (2018). A randomized controlled trial of inhibitory control training for the reduction of alcohol consumption in problem drinkers. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 86(12), 991.

Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: A review of our current understanding. *Neuropsychology review*, 17(3), 213-233.

Kühn, S., Lorenz, R. C., Weichenberger, M., Becker, M., Haesner, M., O'Sullivan, J., ... & Gallinat, J. (2017). Taking control! Structural and behavioural plasticity in response to game-based inhibition training in older adults. *NeuroImage*, 156, 199-206.

Lawrence, N. S., O'Sullivan, J., Parslow, D., Javaid, M., Adams, R. C., Chambers, C. D., ... & Verbruggen, F. (2015). Training response inhibition to food is associated with weight loss and reduced energy intake. *Appetite*, 95, 17-28.

Lei, H., Zhu, X., Fan, J., Dong, J., Zhou, C., Zhang, X., & Zhong, M. (2015). Is impaired response inhibition independent of symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder? Evidence from ERPs. *Scientific reports*, 5(1), 1-9.

Lezak M.D. (1983), *Neuropsychological assessment*, New York, Oxford University Press, pp. 80-84.

Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of experimental psychology: human perception and performance*, 10(2), 276.

- Logan, G. D., & Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological review*, 91(3), 295.
- Logan, G. D., & Burkell, J. (1986). Dependence and independence in responding to double stimulation: A comparison of stop, change, and dual-task paradigms. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 12(4), 549.
- López-Caneda, E., Rodríguez Holguín, S., Cadaveira, F., Corral, M., & Doallo, S. (2014). Impact of alcohol use on inhibitory control (and vice versa) during adolescence and young adulthood: a review. *Alcohol and alcoholism*, 49(2), 173-181.
- Lowe, M. R., van Steenburgh, J., Ochner, C., & Coletta, M. (2009). Neural correlates of individual differences related to appetite. *Physiology & behavior*, 97(5), 561-571.
- Luijten, M., Littel, M., & Franken, I. H. (2011). Deficits in inhibitory control in smokers during a Go/NoGo task: an investigation using event-related brain potentials. *PloS one*, 6(4), e18898.
- Luria, A. R. (2012). *Higher cortical functions in man*. Springer Science & Business Media.
- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological bulletin*, 109(2), 163.
- Mammarella, I. C., Toso, C., Pazzaglia, F., & Cornoldi, C. (2008). *BVS-Corsi. Batteria per la valutazione della memoria visiva e spaziale. Con CD-ROM*. Edizioni Erickson.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, 24(1), 167-202.
- Mirsky, J. B., Heuer, H. W., Jafari, A., Kramer, J. H., Schenk, A. K., Viskontas, I. V., ... & Boxer, A. L. (2011). Anti-saccade performance predicts executive function and brain structure in normal elders. *Cognitive and behavioral neurology: official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 24(2), 50.
- Mischel, W. (2014). *The marshmallow test: Understanding self-control and how to master it*. Random House.

- 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.
- Moffitt, T. E., Arseneault, L., Belsky, D., Dickson, N., Hancox, R. J., Harrington, H., ... & Caspi, A. (2011). A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. *Proceedings of the national Academy of Sciences*, 108(7), 2693-2698.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group*. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*, 151(4), 264-269.
- Monchi, O., Petrides, M., Petre, V., Worsley, K., & Dagher, A. (2001). Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 21(19), 7733-7741.
- Monchi, O., Petrides, M., Strafella, A. P., Worsley, K. J., & Doyon, J. (2006). Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 59(2), 257-264.
- Moscovitch, M., & Umiltà, C. (1990). Modularity and neuropsychology: Modules and central processes in attention and memory. *Modular deficits in Alzheimer-type dementia*, 1-59.
- Mullane, J. C., Corkum, P. V., Klein, R. M., & McLaughlin, E. (2009). Interference control in children with and without ADHD: a systematic review of Flanker and Simon task performance. *Child neuropsychology*, 15(4), 321-342.
- Nederkoorn, C., Houben, K., Hofmann, W., Roefs, A., & Jansen, A. (2010). Control yourself or just eat what you like? Weight gain over a year is predicted by an interactive effect of response inhibition and implicit preference for snack foods. *Health Psychology*, 29(4), 389.
- Nelles, G., de Greiff, A., Pscherer, A., & Esser, J. (2009). Age-related differences of saccade induced cortical activation. *Neuroscience Letters*, 458(1), 15-18.

- Newman, J. P., & Kosson, D. S. (1986). Passive avoidance learning in psychopathic and nonpsychopathic offenders. *Journal of abnormal psychology, 95*(3), 252.
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological bulletin, 126*(2), 220.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action. In *Consciousness and self-regulation* (pp. 1-18). Springer, Boston, MA.
- Obeso, I., Wilkinson, L., Casabona, E., Bringas, M. L., Alvarez, M., Alvarez, L., ... & Jahanshahi, M. (2011). Deficits in inhibitory control and conflict resolution on cognitive and motor tasks in Parkinson's disease. *Experimental brain research, 212*(3), 371-384
- Öngür, D., Ferry, A. T., & Price, J. L. (2003). Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *Journal of Comparative Neurology, 460*(3), 425-449.
- Oliva R, Morys F, Horstmann A, Castiello U, Begliomini C. The impulsive brain: Neural underpinnings of binge eating behavior in normal-weight adults. *Appetite*. 2019 May 1;136:33-49. doi: 10.1016/j.appet.2018.12.043. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30615922.
- Owen, A. M. (1997). The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *European Journal of Neuroscience, 9*(7), 1329-1339.
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of clinical psychology, 51*(6), 768-774.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al.
- Peltsch, A., Hemraj, A., Garcia, A., & Munoz, D. P. (2014). Saccade deficits in amnesic mild cognitive impairment resemble mild Alzheimer's disease. *European Journal of Neuroscience, 39*(11), 2000-2013.
- Potenza, M. N., Leung, H. C., Blumberg, H. P., Peterson, B. S., Fulbright, R. K., Lacadie, C. M., ... & Gore, J. C. (2003). An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *American Journal of Psychiatry, 160*(11), 1990-1994.

- Pull, C. B. (2004). Binge eating disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 17(1), 43-48.
- Raemaekers, M., Vink, M., van den Heuvel, M. P., Kahn, R. S., & Ramsey, N. F. (2006). Effects of aging on BOLD fMRI during prosaccades and antisaccades. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(4), 594-603.
- Rieger, M., Gauggel, S. e Burmeister, K. (2003). Inibizione delle risposte in corso a seguito di lesioni dei gangli frontali, non frontali e basali. *Neuropsicologia*, 17 (2), 272.
- Sala, G., Aksayli, N. D., Tatlidil, K. S., Tatsumi, T., Gondo, Y., Gobet, F., ... & Verkoeijen, P. (2019). Near and far transfer in cognitive training: A second-order meta-analysis. *Collabra: Psychology*, 5(1).
- Schmitt, L. M., White, S. P., Cook, E. H., Sweeney, J. A., & Mosconi, M. W. (2018). Cognitive mechanisms of inhibitory control deficits in autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59(5), 586-595.
- Scholten, H., Granic, I., Chen, Z., Veling, H., & Lijten, M. (2019). Do smokers devalue smoking cues after go/no-go training?. *Psychology & Health*, 34(5), 609-625.
- Soloff, P. H., Lynch, K. G., & Moss, H. B. (2000). Serotonin, impulsivity, and alcohol use disorders in the older adolescent: A psychobiological study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24(11), 1609-1619.
- Sterne, J. A., & Harbord, R. M. (2004). Funnel plots in meta-analysis. *The stata journal*, 4(2), 127-141.
- Stice, E., Yokum, S., Veling, H., Kemps, E., & Lawrence, N. S. (2017). Pilot test of a novel food response and attention training treatment for obesity: Brain imaging data suggest actions shape valuation. *Behaviour research and therapy*, 94, 60-70.
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological research*, 63(3), 289-298.
- Stuss, D. T., & Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual review of psychology*, 53(1), 401-433.
- Turton, R., Bruidegom, K., Cardi, V., Hirsch, C. R., & Treasure, J. (2016). Novel methods to help develop healthier eating habits for eating and weight disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 61, 132-155.

- van den Wildenberg, W. P., van Boxtel, G. J., van der Molen, M. W., Bosch, D. A., Speelman, J. D., & Brunia, C. H. (2006). Stimulation of the subthalamic region facilitates the selection and inhibition of motor responses in Parkinson's disease. *Journal of cognitive neuroscience*, *18*(4), 626-636.
- Veling, H., Holland, R. W., & van Knippenberg, A. (2008). When approach motivation and behavioral inhibition collide: Behavior regulation through stimulus devaluation. *Journal of Experimental Social Psychology*, *44*(4), 1013-1019.
- Verbruggen, F., Best, M., Bowditch, W. A., Stevens, T., & McLaren, I. P. (2014). The inhibitory control reflex. *Neuropsychologia*, *65*, 263-278.
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2008). Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends in cognitive sciences*, *12*(11), 418-424.
- Verdejo-García, A., Lawrence, A. J., & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*(4), 777-810.
- Vinogradov, S., Fisher, M., & de Villiers-Sidani, E. (2012). Cognitive training for impaired neural systems in neuropsychiatric illness. *Neuropsychopharmacology*, *37*(1), 43-76.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G. J. (2002). Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behavioural pharmacology*, *13*(5), 355-366.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., & Telang, F. (2008). Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *363*(1507), 3191-3200.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Tomasi, D., Telang, F., & Baler, R. (2010). Addiction: decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *Bioessays*, *32*(9), 748-755.
- Kirchner, W. K. (1958). Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of experimental psychology*, *55*(4), 352.

- Wang, G. J., Volkow, N. D., Logan, J., Pappas, N. R., Wong, C. T., Zhu, W., ... & Fowler, J. S. (2001). Brain dopamine and obesity. *The Lancet*, 357(9253), 354-357.
- Wechsler, D. (2012). Wechsler preschool and primary scale of intelligence—fourth edition. *The Psychological Corporation San Antonio, TX*.
- Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2003). Understanding the role of impulsivity and externalizing psychopathology in alcohol abuse: application of the UPPS impulsive behavior scale. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 11(3), 210.
- Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Eckerle, M. K., & Manning, C. A. (2007). Inefficient response inhibition in individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 45(7), 1408-1419.
- Yang, Q., & Kapoula, Z. (2006). The control of vertical saccades in aged subjects. *Experimental brain research*, 171(1), 67-77.
- Zelazo P.D. e Muller U. (2002), *Executive function in typical and atypical development*. In U. Goswami (a cura di), *Handbook of childhood cognitive development*, Oxford, Blackwell Publisher, pp. 445-469.
- Zelazo P. D. (2004). *The development of conscious control in childhood*. *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 8, pp. 12-17.
- The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.