

**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica

Tesi di laurea magistrale

**La compromissione esecutiva nel Disturbo Depressivo
Maggiore: implicazioni cliniche e interventi**

Executive dysfunction in Major Depressive Disorder: clinical
implications and interventions

Relatrice:

Prof.ssa Elisa Di Rosa

Laureanda:

Russo Maria Grazia

Matricola:

2083219

Anno Accademico: 2023-2024

Indice

Indice.....	i
Abstract.....	iii
Introduzione.....	1
Il Disturbo Depressivo Maggiore	2
1.1 Definizione e criteri diagnostici.....	2
1.2 Eziologia, meccanismi neurobiologici e teorie cognitive.....	5
1.3 Dati epidemiologici	9
1.4 Impatto cognitivo	10
Le Funzioni Esecutive	12
2.1 Definizione	12
2.2 Modelli teorici	13
2.3 Correlati neuroanatomici e modelli neuropsicologici	15
2.4 Strumenti di valutazione	21
La compromissione esecutiva nel Disturbo Depressivo Maggiore	24
3.1 La compromissione esecutiva nel DDM a partire dalla metanalisi di Snyder (2013)	24
3.1.1 Inibizione	28
3.1.2 Flessibilità cognitiva.....	30
3.1.3 Aggiornamento della MdL.....	36
3.1.4 MdL Verbale	38
3.1.5 MdL Visuospaziale.....	40
3.1.6 Pianificazione.....	41
3.2 Il ruolo dei fattori moderatori.....	46
3.3 Il ruolo della corteccia prefrontale	51

Implicazioni cliniche e interventi	55
4.1 Il ruolo della valutazione neuropsicologica	55
4.2 Interventi basati sul potenziamento delle FE	56
4.2.1 La riabilitazione cognitiva.....	56
4.2.2 Effetti della mindfulness e dell'esercizio fisico	61
4.2.3 Un protocollo di neurofeedback	70
4.3 Il ruolo della compromissione esecutiva come indicatore di rischio della psicopatologia: il fattore ρ	74
Conclusioni.....	77
Bibliografia.....	79
Sitografia	94

Abstract

L'obiettivo del presente elaborato è di analizzare il ruolo e l'entità della compromissione delle Funzioni Esecutive (FE) nei soggetti con Disturbo Depressivo Maggiore (DDM), con particolare attenzione alle abilità di *inibizione*, *flessibilità cognitiva* e *aggiornamento* della memoria di lavoro, sulla base del modello di Miyake et al. (2000). Viene poi esaminato il ruolo della corteccia prefrontale quale area chiave per il corretto funzionamento di tali abilità e come eventuali deficit a suo carico possano influenzare non solo il decorso e la gravità del disturbo depressivo, ma anche la performance cognitiva dei soggetti affetti. Si valutano inoltre i possibili moderatori della relazione tra depressione e compromissione esecutiva, come età, numero di episodi depressivi e comorbidità psichiatrica. La tesi esplora infine quali interventi clinici siano considerati efficaci dalla letteratura di riferimento, con particolare enfasi sugli interventi di potenziamento delle FE, e discute l'importanza di una valutazione mirata di tali componenti cognitive per una gestione clinica più efficace del DDM.

Parole chiave: Funzioni esecutive, Depressione, Inibizione, Lobo prefrontale

Introduzione

L'obiettivo primario del presente elaborato è di esaminare il ruolo e l'entità della compromissione esecutiva nei pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) e di valutare l'utilità della valutazione neuropsicologica e della riabilitazione di tali funzioni come obiettivo terapeutico autonomo, al fine di migliorare la qualità delle cure ed il recupero della funzionalità globale dopo la remissione.

Il primo capitolo si concentrerà sull'analisi delle caratteristiche fondamentali del DDM, a partire dall'analisi dei criteri diagnostici stabiliti dai principali manuali di riferimento internazionali, il DSM-5 (APA, 2013) e l'ICD-10 (OMS, 1992). Saranno quindi presentati i più rilevanti dati eziopatogenetici presenti in letteratura, con focus sui meccanismi neurobiologici e i più aggiornati dati epidemiologici. Si tratterà poi specificamente dell'impatto cognitivo del disturbo, introducendo alla compromissione delle Funzioni Esecutive (FE).

Nel secondo capitolo, l'attenzione si sposterà su queste funzioni, delle quali verranno analizzati i fondamentali modelli teorici, i correlati neuroanatomici ed i principali strumenti neuropsicologici validati per la loro valutazione.

Il terzo capitolo sarà dedicato all'analisi delle evidenze presenti in letteratura riguardanti la performance esecutiva nei pazienti con DDM, con particolare attenzione ai domini di *inibizione*, *flessibilità cognitiva* e *aggiornamento* della memoria di lavoro, sulla base del modello proposto da Miyake et al. (2000). Saranno inoltre esaminate altre componenti esecutive, come la memoria di lavoro verbale e visuospaziale, la pianificazione e la fluenza verbale. Saranno quindi discusse le ipotesi causali del deficit, approfondendo il ruolo dei possibili moderatori della relazione, quali l'età e la comorbidità psichiatrica.

L'obiettivo finale è di valutare le più rilevanti implicazioni cliniche che emergono dalla revisione condotta e di fornire una panoramica sugli interventi con evidenze di efficacia ad oggi prodotti, con enfasi sugli interventi di potenziamento delle FE, che saranno quindi approfonditi nel quarto capitolo.

CAPITOLO I

IL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE

1.1 Definizione e criteri diagnostici

Il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) è un disturbo mentale caratterizzato da una persistente sensazione di tristezza e disperazione accompagnata da una serie di sintomi emotivi, fisici e cognitivi (Cuomo & Fagiolini, 2019) che influiscono sul modo in cui l'individuo si sente, pensa e svolge le attività quotidiane e che interferiscono con la sua capacità di funzionare adeguatamente nella vita quotidiana (Franza et al., 2017). È quindi importante sottolineare come non si tratti solamente di un periodo di tristezza o di una normale risposta agli eventi stressanti che certamente possono accadere nel corso della vita, ma di una condizione clinica che richiede l'attenzione ed il trattamento adeguati.

L'umore deflesso e l'anedonia costituiscono le due manifestazioni nucleari del disturbo, che si associano ad altre quali affaticamento, variazioni significative nell'appetito, disturbi del sonno, difficoltà di concentrazione, sentimenti di colpa e inutilità e aumento del rischio suicidario. Ne consegue un'estrema variabilità del quadro sintomatologico, che rende talvolta l'identificazione una sfida significativa in ambito clinico (Vischia et al., 2009).

Sebbene da tempo considerati semplicistici (Cassano & Akiskal, 1997), i criteri diagnostici rivestono un ruolo fondamentale nell'orientare e standardizzare il processo di diagnosi, garantendo al contempo una comunicazione chiara tra i professionisti della salute mentale. I principali strumenti diagnostici utilizzati in ambito clinico includono il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5; American Psychiatric Association, 2013) e l'International Classification of Diseases (ICD-10; Organizzazione Mondiale della Sanità, 1992), che consentono ai professionisti di formulare diagnosi basate sul soddisfacimento di specifici criteri diagnostici.

Si forniscono a seguire i criteri diagnostici riportati all'interno del DSM-5 (*Tabella 1*) e dell'ICD-10 (*Tabella 2*).

Tabella 1. Criteri diagnostici del DDM secondo il DSM-5 (APA, 2013)

Criteri diagnostici DSM-5
A. Cinque o più dei seguenti sintomi devono essere presenti per un periodo di <i>almeno</i> due settimane, quasi ogni giorno, per la maggior parte del giorno, rappresentando un cambiamento rispetto al funzionamento precedente e <i>almeno</i> uno deve essere (1) o (2); non devono tuttavia essere inclusi sintomi attribuibili a un'altra condizione medica. <ol style="list-style-type: none">1. Umore depresso o irritabile nei bambini/adolescenti;2. Marcata diminuzione di interesse o piacere in tutte o quasi tutte le attività;3. Significativa perdita di peso senza essere a dieta o aumento di peso oppure diminuzione o aumento dell'appetito;4. Insonnia o ipersonnia;5. Agitazione o rallentamento psicomotorio;6. Affaticamento o perdita di energia;7. Sentimenti di inutilità o eccessiva/inappropriata colpa;8. Diminuzione della capacità di pensare o concentrarsi oppure indecisione;9. Pensieri ricorrenti di morte, ideazione suicidaria senza un piano specifico, tentativo di suicidio o piano specifico per commettere suicidio.
B. I sintomi causano un disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o in altre importanti aree del funzionamento.
C. I sintomi non sono attribuibili agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica.
D. I sintomi non sono meglio spiegati da: disturbi schizoaffettivo, schizofrenia, disturbo schizofreniforme, disturbo delirante o da altri disturbi psicotici.
E. Assenza di episodi maniacali o ipomaniacali, ad eccezione che essi non siano la conseguenza dell'effetto fisiologico di una sostanza o di un'altra condizione medica.

Tabella 2. Criteri diagnostici del DDM secondo il ICD-10 (OMS, 1992)

Criteri diagnostici ICD-10
A. L'episodio deve durare per <i>almeno</i> due settimane;
B. Assenza di episodi maniacali o ipomaniacali tali da giustificare la diagnosi di disturbo bipolare;
C. L'episodio non è attribuibile all'uso di sostanze psicoattive o qualsiasi disturbo mentale organico;
D. Almeno due sintomi <i>principali</i> tra (1), (2) e (3): <ol style="list-style-type: none">1. Umore depresso;2. Perdita di interesse e di piacere;3. Riduzione di energia che porta a fatica aumentata e attività ridotte.
E. Almeno quattro, se solo due dei principali sono presenti, o almeno due, se tutti e tre i principali sono presenti, dei seguenti <i>sintomi aggiuntivi</i> : <ol style="list-style-type: none">1. Ridotta capacità di concentrazione e attenzione;2. Riduzione dell'autostima e della fiducia in se stessi;3. Idee di colpa e inutilità;4. Visione pessimistica del futuro;5. Pensieri o atti suicidari;6. Disturbi del sonno;7. Cambiamenti nell'appetito con conseguente variazione di peso.

Infine, le scale di valutazione della depressione sono strumenti standardizzati e validi utilizzabili per valutare la gravità della sintomatologia, il decorso clinico e l'efficacia del trattamento, perché consentono di valutare quantitativamente i sintomi depressivi nel tempo attraverso una serie di domande strutturate. Tra le più utilizzate in ambito clinico e di ricerca troviamo il Beck Depression Inventory (BDI; Beck, 1961; 1978; Beck et al., 1996), il Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9; Spitzer et al., 1999), il Montgomeri-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS; Montgomery & Åsberg, 1979) e la Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD o HAM-D; Hamilton, 1966; 1967; 1969; 1980). La scelta del tipo di scala può dipendere dal contesto clinico, dalla preferenza del clinico o dalla necessità di misurare specifici aspetti della depressione; alcuni aspetti, come la perdita di appetito e l'insonnia, sono condivisi tra le scale, mentre altri sono specifici (es., l'ipocondria nella HAM-D). Le loro versioni aggiornate sono spesso impiegate in molteplici contesti culturali, rendendole strumenti versatili e affidabili per il confronto dei dati a livello internazionale, sebbene possiedano alcuni limiti tipici delle scale di autovalutazione, quali la soggettività delle risposte e l'influenza della desiderabilità sociale.

1.2 Eziologia, meccanismi neurobiologici e teorie cognitive

Sebbene la letteratura concordi nel riconoscere che sia spesso un sentimento di perdita a causare il manifestarsi del disturbo (Barbàra, 2013), l'eziologia della depressione è ben più complessa e, soprattutto, multifattoriale (Cui et al., 2024).

Tra le prime ad essere postulate, l'ipotesi monoaminergica (Schildkraut, 1965) suggeriva che la depressione fosse causata da bassi livelli di monoamine, in particolare di serotonina (5-HT), noradrenalina (NE) e dopamina (DA). È proprio a partire da questa ipotesi patofisiologica che sono stati progettati i farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) (Hirschfeld, 2000). Tuttavia, è stato osservato che tali farmaci sono in grado di migliorare i sintomi depressivi solo in un terzo dei pazienti e presentano spesso un ritardo nell'insorgenza dei loro effetti terapeutici (Pastis et al., 2024).

Studi successivi hanno messo in evidenza il ruolo rivestito dal sistema neuroendocrino nell'eziopatogenesi dei sintomi depressivi, in particolar modo dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA), un sistema a feedback negativo che regola la risposta allo stress attraverso il rilascio di cortisolo. Nella depressione, questo asse è spesso disfunzionale come conseguenza della resistenza recettoriale ai glucocorticoidi, testimoniata dalla mancata soppressione al test del desametasone e si traduce nell'incremento del rilascio di corticotropina (adrenocorticotropic hormone, ACTH) e cortisolo (Holsboer, 2000). Livelli mattutini elevati di cortisolo (Lombardo et al., 2023) si ritengono difatti un fattore di rischio per lo sviluppo del disturbo e sovente ne precedono l'esordio (Zajkowska et al., 2022). Ciononostante, i farmaci che mirano a regolare l'asse HPA non sempre dimostrano un'efficacia clinica sufficiente, il che suggerisce che questo meccanismo è solo parte della complessa patofisiologia della depressione (Ellenbogen et al., 2019). Similmente, sono documentate anche alterazioni a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT) e dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG), ma il loro trattamento non media la risoluzione della sintomatologia depressiva (Favaro & Sambatano, 2021).

Similmente, l'ipotesi infiammatoria (Maes et al., 1995) suggerisce come anche l'attivazione della risposta infiammatoria possa impattare negativamente sull'umore attraverso l'azione delle citochine proinfiammatorie che, incrementando l'attività dell'asse HPA, favoriscono l'ipersecrezione di ACTH e, di conseguenza, un aumento del rilascio di cortisolo. L'ipotesi infiammatoria spiegherebbe la deflessione timica che può verificarsi durante malattie autoimmuni, infezioni e trattamenti con citochine. Allo stesso tempo, lo stress può attivare direttamente le cellule immunitarie del cervello o farlo indirettamente attraverso il rilascio di catecolamine, che stimolano la produzione di monociti nel midollo osseo. Una volta attivati, questi monociti possono influenzare il cervello, mantenendo attiva l'infiammazione e creando un circolo vizioso in cui l'infiammazione e lo stress si rinforzano a vicenda, peggiorando l'umore e contribuendo alla depressione (Favaro & Sambatano, 2021).

In effetti, l'atrofia dell'ippocampo è un fenomeno osservato in diverse condizioni patologiche caratterizzate da un'iperattività dell'asse HPA e da una cronica sovrapproduzione di cortisolo (D'Alessio, 2020). L'eccesso di cortisolo determina un incremento delle citochine proinfiammatorie e del glutammato, che possono causare danni neurotossici. Aree cerebrali come l'ippocampo, l'insula, le regioni orbitofrontali, il cingolo e i lobi frontali subiscono una sofferenza neuronale, con conseguente perdita di cellule nervose. Questa perdita cellulare non viene adeguatamente compensata dai meccanismi gliogenetici e neurogenetici, anch'essi inibiti dall'iperfunzione dell'asse HPA. A sostegno di ciò, è stato riscontrato che il volume dell'ippocampo sia strettamente legato alle prestazioni di memoria (Heijer et al., 2012) e tenda ad aumentare in risposta ai farmaci antidepressivi che promuovono la neurogenesi a livello ippocampale attivando i recettori per i glucocorticoidi (Anacker et al., 2011). Nelle forme di depressione senili, invece, si osservano maggiormente le iperintensità della sostanza bianca, a supporto della validità dell'ipotesi vascolare (Alexopoulos et al., 1999; Taylor et al., 2023).

Nei pazienti depressi è stata poi riscontrata una riduzione dei livelli del fattore neurotrofico cerebrale (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), la cui espressione diminuisce con lo stress e aumenta in risposta ai farmaci

antidepressivi (Rana et al, 2020). L'ipotesi neurotrofica può spiegare, assieme a quelle monoaminergica e neuroendocrina, il meccanismo e il timing degli effetti della farmacoterapia antidepressiva, più lenti nel caso degli antidepressivi tradizionali che modulano l'espressione di BDNF e più rapida nel caso degli antidepressivi glutamatergici che agiscono direttamente sul suo rilascio.

Anche alterazioni dei ritmi circadiani possono precedere l'insorgenza di episodi depressivi, in particolare nelle forme melanconiche, e sono state proposte come possibili marker di tratto della depressione (Germain & Kupfer, 2008), sebbene preponderanti nelle forme di depressione bipolare (Grierson et al., 2016). Tra queste alterazioni figurano alcuni disordini nel ciclo sonno-veglia, come insonnia, difficoltà nell'addormentamento o nel mantenimento del sonno, risvegli precoci, riduzione delle fasi 3 e 4 (sonno profondo), aumento della fase REM, oppure ipersonnia (nelle forme atipiche), che possono persistere dopo la remissione (Favaro & Sambatano, 2021). Inoltre, le alterazioni dei ritmi fisiologici possono contribuire a spiegare le forme di depressione con andamento stagionale, suggerendo un legame tra i cambiamenti ambientali (quantità di luce) e le variazioni nei pattern di sonno e umore (Partnonen, 1994; Jamal et al., 2024), per cui sono state recentemente proposte specifiche forme di prevenzione, quali l'assunzione di vitamine del gruppo B, C e D (Mihan et al., 2024).

Gli studi di associazione genica hanno identificato numerose varianti genetiche associate alla depressione, tra cui il polimorfismo del gene SLC6A4, che codifica il trasportatore della serotonina (5-HTT). Questo trasportatore regola il riassorbimento della serotonina a livello sinaptico, influenzando così la quantità di serotonina disponibile per la trasmissione neuronale (Heils et al., 1996). Il polimorfismo 5-HTTLPR consiste in una variazione nella lunghezza del promotore del gene, che presenta due principali varianti: una versione breve ("s") e una lunga ("l"). La versione breve è associata a una ridotta trascrizione del gene e, di conseguenza, a una minore produzione del trasportatore della serotonina. Questo può ridurre la capacità di ricaptazione della serotonina, alterando l'equilibrio neurotrasmettitoriale e aumentando la vulnerabilità alla depressione in presenza di fattori di stress ambientali (Gafarov et al., 2024).

Tuttavia, le predisposizioni genetiche non sono sufficienti da sole a spiegare lo sviluppo della depressione. Ad esempio, è stato dimostrato che la variante "s" del gene 5-HTTLPR può influenzare l'insorgenza della depressione solo se associata ad almeno quattro eventi avversi nei cinque anni precedenti o maltrattamenti infantili (Favaro & Sambatano, 2021), in linea col modello diatesi-stress (Monroe & Simons, 1991). Tra i fattori di rischio psicosociale che possono aumentare il rischio di sviluppare depressione, influenzare la gravità del disturbo in modo dose-dipendente e favorire il rischio di cronicizzazione, si annoverano: l'esposizione precoce allo stress, la violenza domestica, l'abuso fisico o sessuale e la depressione materna, perché sovente associata a uno stile genitoriale disfunzionale (Braithwaite et al., 2014; Russel et al., 2010; Weiss et al., 1999; Barker et al., 2012).

Esistono infine diverse teorie cognitive che cercano di spiegare la depressione. Tra le principali, la teoria dell'impotenza appresa (Seligman & Maier, 1967; 1976) sostiene che l'esposizione ripetuta a situazioni percepite come incontrollabili crei una sensazione di impotenza radicata, meglio nota come *helplessness*, che conduce alla passività che caratterizza l'esordio depressivo e ne favorisce lo sviluppo. La teoria della disperazione (Abramson et al., 1988) amplia questo concetto, postulando che la depressione derivi non solo dalla percezione di inevitabilità degli eventi negativi, ma della convinzione che questi nel futuro avranno solo conseguenze negative e dalla percezione di *hopelessness*, che emerge come un predittore significativo dei sintomi depressivi (Alfred et al., 1995) e dell'ideazione suicidaria (Wolfe et al., 2019). Tra le teorie più influenti, il modello della triade cognitiva (Beck, 1976; 1993) sottolinea il ruolo centrale dei pensieri negativi persistenti su se stessi, sul mondo e sul futuro, considerati nucleari nella depressione e degli schemi cognitivi distorti, derivanti da esperienze di vita negative; questa visione è confermata dalla presenza di un *negativity bias* nei soggetti affetti da depressione (Watters & Williams, 2011). Infine, la teoria della ruminazione (Nolen-Hoeksema, 1991) evidenzia come la riflessione eccessiva amplifichi i sintomi depressivi, ostacolando l'adozione di comportamenti più adattivi e associandosi a una maggiore gravità dei sintomi e a una minore probabilità di remissione (Jones et al., 2008; Roberts et al., 2021).

1.3 Dati epidemiologici

La depressione è tra i disturbi psichiatrici più frequenti (Silvestri et al., 2023) ed è ad oggi la principale causa di disabilità al mondo (Friedrich, 2017). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, 2023), oltre 280 milioni di persone ne soffrono a livello globale, con una prevalenza complessiva del 3,8%, che raggiunge il 5% tra gli adulti e il 5,7% negli individui di età superiore ai 60 anni, con incidenze variabili a seconda del contesto economico e socioculturale. Le statistiche mostrano significative differenze di genere, con una prevalenza circa doppia per le donne in tutte le fasce d'età, attribuibile a una combinazione di fattori biologici, come le fluttuazioni ormonali, che caratterizzano il ciclo mestruale, la gravidanza e la menopausa, e a fattori psicologici e sociali; ad esempio, le donne possono essere maggiormente vulnerabili agli stressor sociali e psicologici a causa delle loro esperienze di vita e dei ruoli di genere tradizionali (Yoon & Kim, 2018; Favaro & Sambatano, 2021). Nel complesso, questi dati indicano come la depressione non sia solo una questione di salute individuale ma una crisi di salute pubblica globale.

La pandemia di COVID-19 ha avuto un impatto devastante sulla salute mentale. Uno studio condotto dalla Società Italiana di Psichiatria (SIP) (Carpiniello et al., 2020) tramite questionari online ha rivelato che meno del 20% dei centri di salute mentale era chiuso, ma circa il 25% aveva orari di accesso ridotti. I centri hanno adattato i loro servizi, con il 75% dei contatti avvenuti a distanza. La situazione è ulteriormente peggiorata per molti pazienti, con un aumento dell'aggressività e della violenza tra i pazienti in circa un quinto delle strutture esaminate. Gli autori hanno avuto quindi modo di concludere come il COVID-19 abbia comportato una drastica riduzione dei livelli assistenziali, con potenziali ricadute negative sulla salute mentale della popolazione. Un altro studio condotto dalla SIP (Balestrieri et al., 2021) ha confrontato i consulti psichiatrici di nove unità di pronto soccorso di ospedali italiani durante e dopo il lockdown con quelli dello stesso periodo dell'anno precedente. I risultati hanno rivelato un calo significativo nei consulti psichiatrici, con una diminuzione del 37,5% dei consulti durante il lockdown e del 17,9% dopo. Anche il numero di singoli pazienti visitati è sceso, con un calo del

34,9% durante il lockdown e dell'11,2% dopo. Durante il lockdown, è invece aumentata la percentuale di pazienti con precedenti ospedalizzazioni psichiatriche, per poi scendere nel periodo post-lockdown. Per quanto riguarda le cause dei consulti psichiatrici, durante il lockdown c'è stato un lieve calo (-3,4%) nelle richieste dovute a ideazione e pianificazione suicidaria, per poi subire un rimbalzo dopo il lockdown assieme ai consulti per tentativi suicidari. Inoltre, durante il lockdown, le prescrizioni di antipsicotici e benzodiazepine sono aumentate rispettivamente del 5,2% e del 4,1%. In aggiunta, i ricoveri obbligatori sono stati più frequenti dopo il lockdown rispetto al 2019, indicando un peggioramento delle condizioni mentali dei pazienti. Infine, una ricerca condotta da Mencacci & Salvi (2020) offre importanti dati relativi alla percezione di salute dei pazienti rispetto al lockdown. Su un campione di oltre 2.700 soggetti, il 32% ha riferito sintomi depressivi elevati e il 19% sintomi ansiosi, numeri significativamente più alti rispetto alle percentuali di prevalenza di circa il 6% rilevate in una survey relativa agli anni 2015-2018.

1.4 Impatto cognitivo

La depressione rappresenta una condizione complessa e pervasiva che va oltre il semplice malessere emotivo, impattando in modo significativo sulla qualità della vita e sul benessere degli individui perché capace di interferire gravemente con il loro funzionamento sociale, lavorativo e relazionale (Paskaleva-Yankova, 2022; de Oliveira et al., 2021). Le conseguenze di questa patologia sono infatti ampie e pervasive, e sovente aggravate dalla presenza di condizioni mediche coesistenti, spesso secondarie alla sintomatologia depressiva, come disturbi cardiovascolari, diabete, ipertensione e fibromialgia, che complicano ulteriormente il quadro clinico e l'onere per il paziente e il sistema sanitario (Arnaud et al., 2023; Greenberg et al., 2021; Chan et al., 2024).

Un aspetto fondamentale e spesso trascurato della depressione è proprio il suo impatto sulle funzioni cognitive, in particolare sulle funzioni esecutive, come il controllo inibitorio, la flessibilità cognitiva e la pianificazione (Snyder, 2013; Zuckerman et al., 2018; Kriesche et al., 2023; Rhee et al., 2024). Tali funzioni

sono essenziali per il funzionamento quotidiano, la qualità della vita e il benessere globale e una loro compromissione può influenzare negativamente la capacità dell'individuo di gestire le proprie attività quotidiane, generando frustrazione e abbassando l'autoefficacia in quanto rientrano tra i principali mediatori dei risultati psicosociali e funzionali a lungo termine (Zuckemberg et al., 2018).

Un'analisi post-hoc condotta sui partecipanti dell'International Mood Disorders Collaborative Project (IMDCP) (McIntyre et al., 2015) ha infatti evidenziato che, tra gli adulti lavoratori diagnosticati con DDM, le funzioni cognitive hanno un impatto maggiore sulle prestazioni lavorative rispetto alla gravità complessiva dei sintomi depressivi. Questo suggerisce che la disfunzione cognitiva rappresenta un fattore chiave nella compromissione funzionale della malattia e ne sottolinea la rilevanza nella valutazione e nella gestione clinica dei pazienti con DDM, rendendola centrale per migliorare i risultati terapeutici. Inoltre, è stata associata ad un aumentato rischio di sviluppare demenza, comunemente intesa come lo stadio finale della progressione dei disturbi cognitivi (Kessing & Andersen, 2017), sebbene l'output cognitivo sia influenzato da innumerevoli fattori quali avversità infantili, età e scolarità (Lemos-Miller & Kearney, 2006; Thomas et al., 2009; Gyldengers et al., 2012).

Sebbene il nesso causale tra compromissione cognitiva e DDM non sia ancora pienamente chiarito (Zuckerman et al., 2018), un'analisi più approfondita di queste disfunzioni risulta cruciale per lo sviluppo di interventi terapeutici mirati. Una comprensione più dettagliata delle implicazioni cognitive della depressione potrebbe non solo ottimizzare i trattamenti per i sintomi emotivi, ma anche favorire il recupero della funzionalità complessiva dei pazienti. L'obiettivo non è solo ridurre il dolore emotivo, ma anche potenziare l'efficacia terapeutica, migliorando la qualità di vita di chi soffre di depressione ed il ritorno al funzionamento premorbo.

CAPITOLO II

LE FUNZIONI ESECUTIVE

2.1 Definizione

In psicologia, il termine Funzioni Esecutive (FE) viene utilizzato per far riferimento alle abilità cognitive di ordine superiore deputate alla pianificazione, all'esecuzione e alla regolazione del comportamento finalizzato (Lezak, 1983). Esse consentono infatti all'individuo di perseguire e raggiungere obiettivi, nonché di adattarsi a contesti richiedenti soluzioni nuove e/o complesse. Al loro interno è possibile individuare abilità come la pianificazione, la flessibilità cognitiva, la memoria di lavoro (MdL), il problem solving, l'inibizione, l'automonitoraggio, e molte altre.

Il dominio esecutivo comprende tuttavia anche una serie di funzioni cruciali nella regolazione delle emozioni, della motivazione e del comportamento. Zelazo et al. (2004) hanno a tal scopo proposto una distinzione tra due tipologie di FE: le FE *fredde* e le FE *calde*. Le prime si riferiscono a processi puramente cognitivi attivati in contesti astratti e decontestualizzati, come durante la risoluzione di problemi teorici; le seconde, invece, sono coinvolte nella regolazione dell'affettività e della motivazione in contesti emotivamente rilevanti, quali la gestione di interazioni sociali complesse. La neuropsicologia dimostra come questi due tipi di FE, pur

operando sinergicamente, siano doppiamente dissociate nell'adulto, per cui compromissioni nelle FE fredde possono verificarsi in assenza di compromissioni a carico delle FE calde, e viceversa.

2.2 Modelli teorici

Nel corso degli ultimi decenni, diverse sono state le concettualizzazioni atte a fornire un modello della struttura e del funzionamento esecutivo, a partire dai primi modelli cognitivi di Baddeley e Hitch (1974) e di Norman e Shallice (1986) per giungere al più recente modello di Diamond (2013), di cui si offre a seguire una tabella riassuntiva (*Tabella 3*).

Tabella 3. Tabella riassuntiva dei principali modelli teorici di FE

Autore e modello	Tipo di modello	Descrizione
Modello tripartito di Baddeley & Hitch (1974) e Baddeley (1986; 2000; 2003)	Unitario	Modello di MdL che comprende l'Esecutivo Centrale e tre servosistemi: il <i>Loop Articolatorio</i> per l'elaborazione delle informazioni linguistiche, il <i>Taccuino Visuospaziale</i> per l'elaborazione delle informazioni visive e spaziali e, successivamente introdotto, un buffer episodico, che integra le informazioni provenienti dagli altri sistemi a quelle della MLT. L' <i>Esecutivo Centrale</i> è un sistema flessibile responsabile di coordinare i processi cognitivi, indirizzando le risorse attentive e integrando le informazioni provenienti dai sistemi ausiliari e dalla MLT per facilitare la manipolazione delle informazioni.
Sistema Attentivo Supervisore (SAS) di Norman & Shallice (1986) e Shallice (1988)	Unitario	Ciascuna operazione cognitiva possiede un livello di attivazione (<i>soglia</i>) che dipende dai segnali attivanti che riceve dal mondo esterno (sistema percettivo) o interno (intenzioni) dell'individuo: quando la soglia viene raggiunta o superata l'operazione è selezionata ed eseguita a livello di <i>Selezione Competitiva</i> , a discapito delle operazioni con cui essa compete. Il <i>Sistema Attentivo Supervisore</i> (SAS) è un sistema di controllo che interviene sul processo di selezione competitiva, fornendo attivazione aggiuntiva ad un'operazione e/o inibendo l'operazione con cui essa compete, favorendo l'allocazione delle (limitate) risorse attentive laddove vi siano più alternative comportamentali disponibili o in situazioni nuove e inusuali.

Modello di Ozonoff & Pennington (1996)	Frazionato	Gli autori distinguono tra cinque principali FE, individuate tramite revisioni della letteratura neuropsicologica, cioè: <i>Inibizione Comportamentale</i> , <i>MdL</i> , <i>Flessibilità Cognitiva</i> , <i>Pianificazione</i> e <i>Fluenza Verbale</i> .
Modello di Miyake et al. (2000)	Frazionato	Questo modello identifica tre principali FE, definite come processi distinti ma interconnessi: lo <i>Shifting</i> , cioè la capacità di adattarsi e passare agilmente tra compiti e modalità mentali diverse, escludendo stimoli irrilevanti; l' <i>Updating</i> , che si riferisce alla capacità di monitorare e aggiornare le informazioni nella MdL; e infine, l' <i>Inhibition</i> , che permette di inibire deliberatamente risposte automatiche o predominanti. È il più accreditato.
Modello di Lezak (1995; 2004)	Frazionato	Lezak identifica quattro componenti principali di FE. La <i>Volizione</i> è la decisione consapevole di avviare un'azione diretta a uno scopo, sia immediato che a lungo termine, e implica la capacità di stabilire obiettivi, essere motivati e possedere una buona autoconsapevolezza. La <i>Pianificazione</i> consiste nel definire la sequenza di azioni necessarie al raggiungimento degli obiettivi stabiliti. Successivamente, l' <i>intenzione ad agire</i> si traduce nella realizzazione del piano, e ne consente l'aggiustamento e l'adattamento qualora risulti necessario. Infine, l' <i>Azione</i> si riferisce alla capacità di esecuzione e automonitoraggio sulla base dei feedback esterni e interni ricevuti.
Modello di Zelazo et al. (1997)	Sequenziale	Questo modello concepisce le FE come interazioni complesse, articolate in quattro fasi: <i>Rappresentazione del Problema</i> (definizione e strutturazione), <i>Pianificazione</i> (selezione delle azioni e previsione delle conseguenze), <i>Esecuzione</i> (mantenimento e attuazione del piano) e <i>Valutazione</i> (verifica del raggiungimento dell'obiettivo e correzione degli errori).
Modello di Burgess et al. (2000)	Sequenziale	Lo svolgimento di un compito complesso richiede cinque stadi sequenziali: l'apprendimento delle regole, la pianificazione, l'esecuzione, la verifica della coerenza tra pianificazione ed esecuzione e la rievocazione. Le tre componenti fondamentali di questo modello sono la <i>Memoria Retrospettiva</i> , essenziale per apprendere e rievocare le regole, la <i>Pianificazione</i> , cruciale per strutturare le azioni e la <i>Memoria Prospettica</i> , che mantiene la coerenza tra la pianificazione e l'esecuzione, contribuendo così a una valutazione completa delle funzioni esecutive.

Modello di Diamond
(2013)

Multicomponentiale

Le FE sono organizzate in una struttura stratificata su tre livelli. Al primo livello troviamo la *MdL* e il *Controllo Inibitorio*, che forniscono la base per il secondo livello, la *Flessibilità Cognitiva*, la quale si sviluppa sulla base delle competenze acquisite nei primi due livelli. Il terzo livello comprende le FE di ordine superiore, come *Ragionamento*, *Problem Solving* e *Pianificazione*, che si basano e integrano con le abilità dei livelli precedenti.

2.3 Correlati neuroanatomici e modelli neuropsicologici

Tradizionalmente le FE sono state associate al lobo frontale, una connessione che ha avuto origine dal celebre caso di Phineas Gage. Nel 1848, un grosso ferro da costruzione attraversò il suo lobo frontale sinistro mentre lavorava in un cantiere ferroviario (*Figura 1*). Sebbene sopravvisse all'incidente, il cambiamento drammatico nel suo comportamento e nella sua personalità fornì la prima prova documentata della base neurale delle funzioni esecutive (Ratiu et al., 2004; Van Horn et al., 2012).

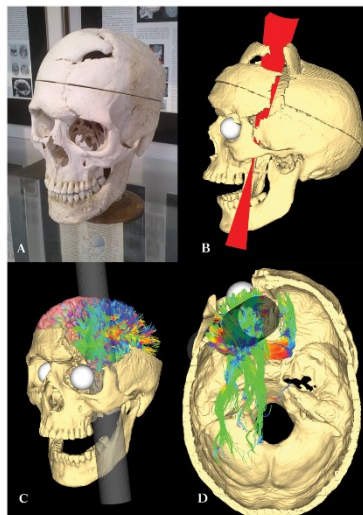


Figura 1. Ricostruzione dell'incidente di Phineas Gage (Fonte: Van Horn et al., 2012)

Evolutasi filogeneticamente più recentemente rispetto ad altre aree cerebrali, la corteccia prefrontale (prefrontal cortex, PFC) è localizzata nella parte anteriore del lobo frontale, davanti alla corteccia premotoria (premotor cortex, PMC) e motoria primaria (primary motor cortex, M1) e costituisce oltre il 30% delle cellule

corticali (Semendeferi et al., 2002). Essa include al suo interno molteplici aree di Brodmann, quali le aree 9, 10, 11, 12, 46 e 47 ed è considerata un'area associativa polimodale poiché riceve input da quasi tutte le altre aree corticali, tra cui le regioni parietali e temporali, dal talamo e da centri sottocorticali quali il sistema limbico ed invia proiezioni a strutture sottocorticali come i gangli della base e l'ipotalamo (McGarry e Carter, 2017). È possibile individuare al suo interno tre principali regioni, distinguibili sia anatomicamente che funzionalmente: dorsolaterale, mesiale e orbitofrontale (*Figura 2*).

- La corteccia prefrontale dorsolaterale (dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC) è coinvolta nell'organizzazione, nella pianificazione e nel monitoraggio di comportamenti complessi e cognizioni di alto livello. Lesioni a carico di quest'area determinano comportamenti disorganizzati e rigidi, con distrazione patologica e difficoltà a resistere a stimoli irrilevanti, che compromettono la capacità di affrontare adeguatamente situazioni complesse, soprattutto se richiedenti soluzioni nuove. I pazienti mostrano inoltre ridotta capacità di giudizio cognitivo e ragionamento astratto, rispondendo in modo poco plausibile a domande di stima e test di ragionamento astratto e difficoltà nel comprendere metafore e ironie e a correggere i propri errori, evidenziando una scarsa flessibilità cognitiva, condizione che nel complesso prende il nome di *sindrome disesecutiva dorsolaterale*.
- La corteccia prefrontale mediale (medial prefrontal cortex, mPFC) è costituita principalmente dalla corteccia cingolata anteriore (anterior cingulate cortex, ACC) e gioca un ruolo cruciale nella motivazione. Quando le lesioni interessano principalmente questa superficie, in particolare la parte anteriore del giro del cingolo, i pazienti possono superare i compiti associati alla sindrome dorsolaterale ma mostrare segni di pseudodepressione e sindrome da dipendenza ambientale, che nel complesso costituisce la *sindrome disesecutiva mediale*. La *pseudodepressione* si manifesta con apatia, abulia e perdita di iniziativa e spontaneità, giacché i pazienti rispondono alle interazioni solo se sollecitati. La *sindrome da dipendenza ambientale* si caratterizza invece per comportamenti patologici di imitazione (ecoprassia) e utilizzazione in presenza di persone e/o oggetti nello spazio peripersonale.

- Infine, la corteccia orbitofrontale (orbitofrontal cortex, OFC) è responsabile della regolazione e dell'inibizione degli stimoli che possono interferire con i compiti in corso e del controllo delle motivazioni e degli impulsi istintuali. Quando i pazienti presentano lesioni nella superficie orbitale, situata sopra le orbite degli occhi, possono manifestare una *sindrome disesecutiva orbitofrontale* che compromette la capacità di prendere decisioni quotidiane, anche senza deficit cognitivi misurabili dai test tradizionali. Questi pazienti mostrano un aumento patologico del comportamento (*pseudomania*) e un'incapacità di inibire comportamenti impulsivi, normalmente controllati, come toccarsi continuamente i vestiti o muoversi in modo irrequieto. L'incapacità di rispettare le regole sociali può portare a conseguenze negative interpersonali e legali, fino allo sviluppo di *sociopatia acquisita*. Nei casi più gravi, questo può includere comportamenti estremi come denudarsi in pubblico, urinare per strada o rubare. Questi pazienti possono anche confabulare, creando false memorie spontanee o in risposta a domande specifiche, una caratteristica associata anche alla sindrome di Korsakoff. Nonostante possano essere cognitivamente competenti, nella vita quotidiana mostrano grandi difficoltà decisionali, pianificano, ma non sanno quale piano attuare o cambiano costantemente piano. È stato inoltre riscontrato come tali deficit siano importanti indicatori di esiti negativi nella vita quotidiana e autonomia dei pazienti (Reid-Arndt et al., 2007).

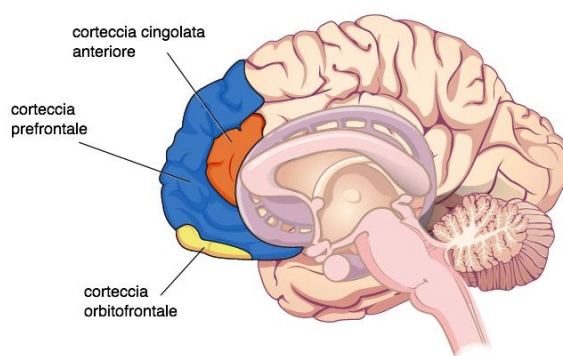


Figura 2. Le tre regioni della PFC: dorsolaterale, mesiale e orbitofrontale
(Fonte originale da: Cooljargon; modificata da: Zanichelli, 2016)

Le evidenze che confermano l'associazione PFC ed FE provengono principalmente da studi su individui con lesioni cerebrali. Infatti, la PFC, è particolarmente vulnerabile ai danni derivanti da traumi cranio-encefalici (TCE) a causa della sua posizione anatomica (Levin et al., 1987). Tuttavia, le FE non dipendono esclusivamente dalla PFC, ma coinvolgono anche altre aree cerebrali strettamente connesse ad essa, come la regione limbica e il nucleo accumbens, che integrano informazioni per sostenere comportamenti orientati agli obiettivi (Barbas e Zikopoulos, 2007; Pennartz et al., 1994) all'interno di reti neurali più estese. Inoltre, la materia bianca riveste un ruolo fondamentale in queste funzioni, poiché danni a questa struttura possono compromettere la comunicazione tra diverse aree corticali, ostacolandone il recupero e il funzionamento (Cristofori et al., 2015).

A partire dal caso di Phineas Gage, sono emersi diversi modelli neuropsicologici per concettualizzare le FE, il loro funzionamento e la loro associazione ai lobi frontali.

Luria (1973) fu il primo a elaborare un modello neuropsicologico multicomponenziale di FE, ma con l'avanzare delle tecniche di neuroimaging, come la risonanza magnetica funzionale (functional magnetic resonance imaging, fMRI), sono stati sviluppati modelli più dettagliati che analizzano come le diverse regioni della corteccia prefrontale (PFC) e le loro interazioni contribuiscano al controllo esecutivo.

Un esempio significativo è il modello proposto da Badre & D'Esposito (2007; 2009), che descrive la corteccia prefrontale (PFC) come operante secondo un gradiente *rostro-caudale*. Questo gradiente riflette la complessità delle rappresentazioni cognitive, in cui la complessità delle rappresentazioni cognitive aumenta man mano che si procede verso le aree anteriori. Le regioni posteriori della PFC sono coinvolte nella gestione di rappresentazioni più concrete, mentre quelle anteriori sono deputate a rappresentazioni più astratte. Recenti risultati (Menon & D'Esposito, 2022; Badre & Nee, 2018; Badre & Desrochers, 2019) hanno fornito supporto empirico a questa ipotesi dimostrando che le sottoregioni della PFC possono essere distinte in base al livello di astrazione richiesto per

selezionare le rappresentazioni rilevanti in contesti di competizione. L'attività in queste regioni mostra un aumento parametrico in relazione al grado di competizione, con un'attivazione di base stabile nelle aree posteriori, mentre le aree anteriori rispettivamente in modo dinamico a seconda della complessità cognitiva coinvolta (*Figura 3*).

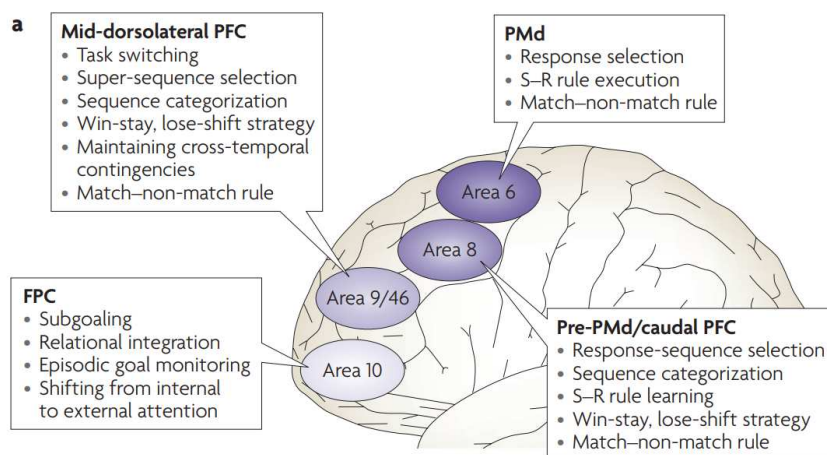


Figura 3. Rappresentazione del gradiente rostro-caudale della PFC
(Fonte: Badre & D'Esposito, 2009)

Koechlin e Summerfield (2007) hanno introdotto un secondo modello per descrivere l'architettura del controllo esecutivo. Secondo gli autori, il controllo esecutivo è organizzato lungo l'asse *antero-posteriore* della PFC laterale, con una struttura gerarchica che elabora i segnali di controllo in modo sequenziale: le regioni più anteriori gestiscono il controllo ramificato e le decisioni di alto livello, le regioni anteriori dorsolaterali sono coinvolte nel controllo episodico mentre le regioni posteriori dorsolaterali si occupano del controllo contestuale. Alla base di questa gerarchia, la corteccia premotoria integra tutti questi segnali con quelli sensoriali per determinare l'azione da intraprendere. Le informazioni fluiscono in una cascata dalle regioni anteriori a quelle posteriori, con il controllo episodico e contestuale che modulano le connessioni tra la PFC e la corteccia premotoria. Questo modello (*Figura 4*) suggerisce che, sebbene le diverse regioni della PFC laterale siano responsabili di aspetti distinti del controllo esecutivo, esse collaborano come un'unica funzione integrata, confermando la separazione funzionale e l'interazione tra le aree prefrontali.

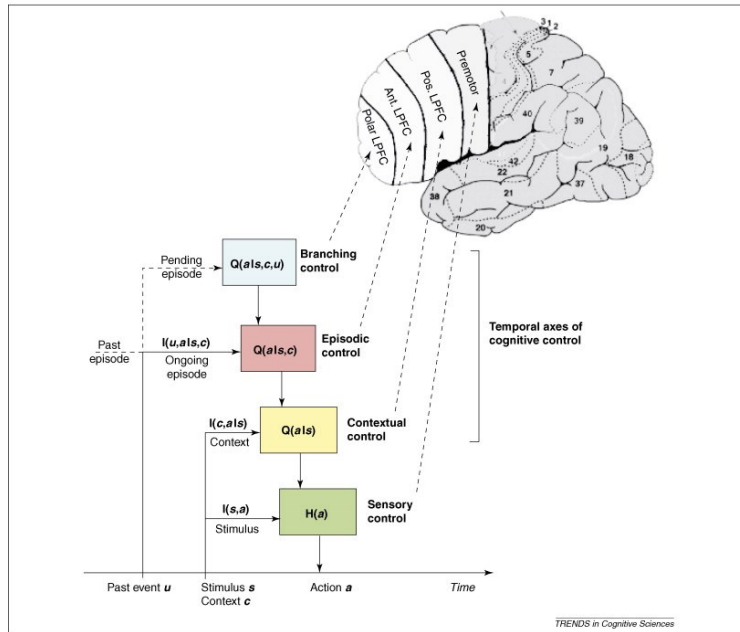


Figura 4. Panoramica del modello a cascata di Koechlin & Summerfield (2007)
(Fonte: Koechlin & Summerfield, 2007)

Quindi, entrambe le ipotesi suggeriscono che la corteccia prefrontale sia organizzata in modo gerarchico lungo un continuum che integra sia la complessità temporale che l'astrazione cognitiva, consentendo alla PFC di gestire in modo efficace diverse funzioni cognitive, che variano da processi più semplici e immediati a quelli più complessi e astratti. (Rahnev, 2017) (Figura 5).

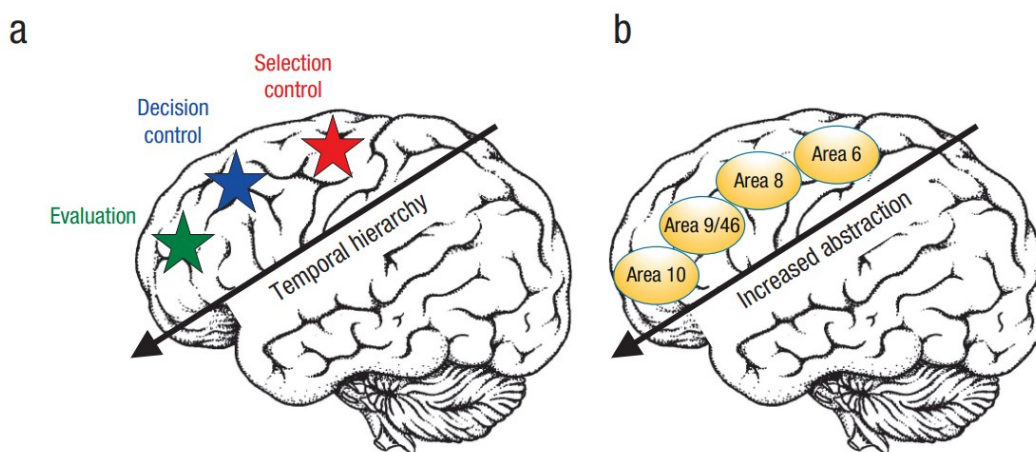


Figura 5. Rappresentazione unificata dei due gradienti: rostro-caudale e antero-posteriore (Fonte: Rahnev, 2017)

2.4 Strumenti di valutazione

Per valutare accuratamente le FE sono stati sviluppati molteplici strumenti neuropsicologici, tra cui singole prove, batterie di test e misure ecologiche, ciascuno dei quali con finalità e caratteristiche distinte. Si utilizzano poi anche altre misure, come checklist comportamentali, che raccolgono dati provenienti da diverse fonti.

Le singole prove sono progettate per valutare specifiche componenti delle FE e sono utili soprattutto in contesti di ricerca o laddove si voglia indagare una funzione particolare. Esempi classici includono: il Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Heaton et al., 1981) che misura la capacità di apprendere e modificare le regole; il Test di Stroop (Stroop, 1935) che valuta la capacità di inibire le risposte automatiche; il Trail Making Test (TMT; Reitan, 1958) che valuta la flessibilità; il Test della Torre di Londra (Tower Of London, TOL; Shallice, 1982) l'Elithorn's Perceptual Maze Test (Spinnler e Tognoni, 1987) ed il Clock Drawing Test (CDT; Freedman et al., 1994) che valutano le capacità di pianificazione, e molti altri come il Test dei Giudizi Verbali (Spinnler e Tognoni, 1987) e la Figura Complessa di Rey-Osterrieth (Bertolani et al., 1993).

Le batterie sono strumenti più ampi che integrano diversi test neuropsicologici e possono essere sia onnicomprensive che ad hoc: le prime, offrono una valutazione ad ampio raggio ma richiedono tempi di somministrazione elevati, le seconde sono più flessibili e adattabili, ma richiedono una maggiore esperienza clinica per essere interpretate correttamente. Ad esempio, la Mental Deterioration Battery (MDB; Caltagirone et al., 1995) è una batteria di test neuropsicologici sensibile agli effetti del deterioramento in differenti aree cognitive e offre un quadro complessivo del funzionamento cognitivo del paziente con bassi punteggi che suggeriscono la necessità di approfondimento (*Tabella 4.A*). Invece, la Frontal Assessment Battery (FAB; Dubois et al., 2000) è una batteria di screening che valuta la funzionalità esecutiva globale attraverso una serie di prove cognitive e comportamentali (*Tabella 4.B*). Batterie analoghe ad hoc sono anche la Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS; Delis et al., 2001) e il Behavioural

Assessment of Disexecutive Syndrome (BADS; Wilson et al., 1996) (*Tabella 4.C e 4.D*).

Tabella 4. Struttura delle batterie (A) Mental Deterioration Battery (MDB), (B) Frontal Assessment Battery (FAB), (C) Delis-Kaplan Executive Function (D-KEFS) e (D) Behavioural Assessment of Disexecutive Syndrome (BADS)

B. Mental Deterioration Battery (MDB)	C. Frontal Assessment Battery (FAB)
Prove verbali <ol style="list-style-type: none"> 1. Rievocazione immediata; 2. Rievocazione differita; 3. Fluidità verbale fonologica; 4. Costruzioni di frasi. Prove visuospatiali <ol style="list-style-type: none"> 5. Matrici progressive colorate di Raven; 6. Memoria visiva immediata; 7. Copia di disegni a mano libera; Copia di disegni con elementi di programmazione.	Si valutano le seguenti 6 prove: <ol style="list-style-type: none"> 1. Analogie (concettualizzazione); 2. Fluenza lessicale (flessibilità); 3. Sequenze motorie (programmazione motoria); 4. Istruzioni conflittuali (interferenza); 5. <i>Go-no go</i> (inibizione); Prensione (autonomia ambientale).
D. Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)	E. Behavioural Assessment Of Disexecutive Syndrome (BADS)
Si valutano le seguenti 9 prove: <ol style="list-style-type: none"> 1. Trail Making Test; 2. Verbal Fluency Test; 3. Design Fluency Test; 4. Color-Word Interference Test; 5. Sorting Test; 6. Twenty Questions Test; 7. Word Context Test; 8. Tower Test; 9. Proverb Test. 	Si valutano le seguenti 6 prove: <ol style="list-style-type: none"> 1. Test del cambio di regola delle carte; 2. Test di programmazione delle azioni; 3. Test della ricerca delle chiavi; 4. Test delle stime cognitive; 5. Test della mappa dello zoo; 6. Test modificato dei 6 elementi.

Tuttavia, la sfida nella valutazione delle FE non si limita alla scelta dei test di laboratorio appropriati, ma implica anche la valutazione del loro impatto sul funzionamento quotidiano. Le misure ecologiche sono infatti cruciali poiché offrono una valutazione più completa del paziente e aiutano a progettare interventi personalizzati. Ad esempio, la BADS include prove che replicano scenari quotidiani e valutano vari aspetti delle FE. Esistono poi strumenti specifici come l'Executive Performance Function Test (EFPT; Baum et al., 2003) (*Tabella 5.A*) che utilizza prove che ricalcano alcune attività della vita quotidiana valutando

l'efficienza del loro svolgimento. Un altro strumento è il Brock Adaptive Functioning Questionnaire (BAFQ; Simpson & Schmitter-Edgecombe, 2002) (*Tabella 5.B*), che analizza i deficit esecutivi in 12 domini, tra cui la pianificazione e l'impulsività, ed è utile per distinguere tra pazienti con trauma cranico (TBI) che potrebbero tornare al loro livello di occupazione pre-infortunio e quelli che, invece, necessitano di una riassegnazione lavorativa (Simpson e Schmitter-Edgecombe, 2002).

Tabella 5. Struttura delle batterie ecologiche (A) Executive Performance Function Test (EFPT) e (B) Brock Adaptive Functioning Questionnaire (BAFQ)

A. Executive Performance Function Test (EFPT)	B. Brock Adaptive Functioning Questionnaire (BAFQ)
<p>Si valutano le seguenti 4 prove:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preparazione di uno spuntino; 2. Gestione dei farmaci; 3. Uso del telefono; <p>Pagamento delle bollette.</p>	<p>Si valutano 12 domini: Pianificazione, Inibizione, Impulsività, Monitoraggio del comportamento, Comportamenti sociali inappropriati, Avvio, Flessibilità, Organizzazione, MdL, Mantenimento dell'attenzione, Gestione del tempo, Soluzione dei problemi.</p>

CAPITOLO III

LA COMPROMISSIONE ESECUTIVA NEL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE

3.1 La compromissione esecutiva nel DDM a partire dalla metanalisi di Snyder (2013)

Il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) è una condizione invalidante che influisce profondamente sulla sfera affettiva e cognitiva dei pazienti, compromettendone ambedue la vita sociale e lavorativa. Sebbene i deficit cognitivi rappresentino una parte centrale del quadro clinico e siano tra i principali fattori di disagio per i pazienti (McIntyre et al., 2013), spesso vengono trascurati perchè ritenuti secondari alla sintomatologia (Di Sciascio et al., 2015) o epifenomeni della stessa (Azzam et al., 2020).

Negli ultimi decenni si è tuttavia registrato un crescente interesse nel testare pazienti con DDM su una varietà di compiti neuropsicologici da cui è emerso come, analogamente a quanto avviene nella schizofrenia e in altri disturbi neurologici, i disturbi dell'umore siano associati a deterioramento cognitivo, come precedentemente ipotizzato da altri autori (Austin et al., 2001). Tale deterioramento può contribuire a spiegare alcune difficoltà postume alla remissione, come la difficoltà a riprendere adeguatamente le attività lavorative.

Attualmente, esistono due ipotesi principali per spiegare i deficit cognitivi nella depressione: l'ipotesi della velocità di elaborazione (Widlöcher, 1983; Nebes et al. 2000) e l'ipotesi dello sforzo cognitivo (Hasher & Zacks, 1979; Ellis & Ashbrook, 1988). La prima ipotesi suggerisce che un rallentamento dell'elaborazione delle informazioni possa avere un impatto negativo sulle funzioni cognitive superiori. Una ridotta velocità di elaborazione compromette quindi le prestazioni in compiti che richiedono processi cognitivi complessi, come evidenziato da numerosi studi che supportano questa ipotesi (Nebes et al., 2000; Den Hartog, 2003). La seconda ipotesi propone invece che i deficit osservati nelle FE siano dovuti non semplicemente a un rallentamento generalizzato dell'elaborazione delle informazioni, ma a uno specifico deficit esecutivo. Questa ipotesi distingue tra compiti automatici e quelli che richiedono uno sforzo cognitivo; i primi avvengono in parallelo senza necessitare di attenzione o limitare la capacità del sistema cognitivo, mentre i secondi avvengono in modo seriale, richiedono risorse attentive e sono influenzabili dalle limitazioni della capacità cognitive. Numerosi studi (Jones et al., 2010; Hammar et al., 2011; Gergelyfi et al., 2021), hanno dimostrato che, in effetti, persone con depressione mostrano deficit nei compiti impegnativi ma non in quelli automatici, sostenendo così l'ipotesi dello sforzo cognitivo. La revisione condotta da Nuño et al. (2021) suggerisce che entrambe le ipotesi potrebbero spiegare diverse fasi e aspetti della depressione. In particolare, l'ipotesi della velocità di elaborazione potrebbe essere associata ai primi stadi della depressione o agli episodi acuti, dove i deficit cognitivi si manifestano come un rallentamento generalizzato dell'elaborazione delle informazioni. Al contrario, l'ipotesi dello sforzo cognitivo potrebbe essere più rilevante nelle fasi più avanzate del disturbo o quando i sintomi sono lievi o in remissione. In queste situazioni, i deficit cognitivi possono diventare evidenti principalmente in compiti cognitivamente impegnativi che richiedono un notevole sforzo e risorse attenzionali, spiegando perché i pazienti con depressione lieve possono apparire normali nella vita quotidiana ma mostrare difficoltà sotto stress cognitivo elevato.

Più specificamente, il DDM è correlata a prestazioni insufficienti in compiti di attenzione, memoria, velocità di elaborazione e FE (Nuño, 2021) e una

significativa porzione della letteratura scientifica si concentra specificamente sulla comprensione di quest'ultimo aspetto, cioè sulla *compromissione esecutiva*, la cui esistenza ed entità sono state a lungo dibattute.

La metanalisi di Snyder (2013) è il primo studio condotto per valutare l'entità della compromissione esecutiva nel DDM, sintetizzando ben 113 studi di ricerca condotti tra il 1972 e il 2011.

Tre erano gli obiettivi principali dell'autrice dello studio, ovvero:

1. Determinare se i pazienti con DDM presentino delle compromissioni neuropsicologiche affidabili nelle FE rispetto ai controlli sani;
2. Verificare se tali deficit possano essere attribuiti a un rallentamento psicomotorio piuttosto che a una vera disfunzione esecutiva;
3. Esplorare in che misura i fattori clinici e demografici, come la gravità dei sintomi, l'uso di farmaci, l'età e la presenza di comorbidità, influenzino tali compromissioni.

Gli studi hanno incluso sia pazienti in fase di episodio depressivo che di remissione al momento, per un totale di 7.707 partecipanti, di cui 3.936 pazienti con DDM e 3.771 controlli sani, con una composizione simile in termini di età e di genere. Tra i pazienti, il 41% stava assumendo farmaci psicotropi al momento del test, anche se il 12% degli studi non forniva informazioni sull'uso di farmaci. Per quanto riguarda la gravità della sintomatologia, ad eccezione di 9 studi che non hanno raccolto dati su di essa, 52 studi riportavano sintomi *gravi*, 25 sintomi *moderati*, 10 sintomi *lievi* e in 19 pazienti in remissione. Ciò ha consentito di analizzare il ruolo dell'età, dell'assunzione di farmaci, della gravità della sintomatologia e di alcuni altri parametri moderatori della dimensione dell'effetto.

Le componenti esecutive indagate sono le seguenti, in accordo con la letteratura esistente: inibizione, flessibilità cognitiva, aggiornamento, MdL verbale e visuospatiale, pianificazione e fluency verbale.

Si presenta a seguire una tabella riassuntiva delle misure neuropsicologiche valutate per ciascuna componente (*Tabella 6*).

Tabella 6. Misure neuropsicologiche analizzate da Snyder (2013)

Componente FE	Compito	N° studi
Inibizione	Test di Stroop	k=40
	Compito di Hayling	k=5
Flessibilità cognitiva	Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	k=25
	Parte B del Trail Making Test (TMT-B)	k=35
	Intradimensional/Extradimensional Shift (ID/ED Shift)	k=15
Aggiornamento MdL	N-back	k=7
MdL Verbale	Digit Span Forward (DSF)	k=27
	Digit Span Backward (DSB)	k=23
MdL Visuospaziale	Test di Corsi/Span Spaziale	k=27
	Delayed-Match-To-Sample (DMTS)	k=11
	Self-Ordered Pointing (SOP)	k=12
Pianificazione	Tower of London (TOL)/Stockings Of Cambridge (SOC)	k=17
Fluenza verbale	Test di Fluenza Fonemica	k=37
	Test di Fluenza Semantica	k=24

Oltre alle misure neuropsicologiche pure di FE, sono state incluse altre valutazioni di controllo, quali la parte A del Trail Making Test (Trail Making Test, parte a, TMT-A; Amodio et al., 2002; 2008) e la condizione neutra del test di Stroop (Stroop, 1935) sono stati utilizzati per valutare altri aspetti cognitivi, come l'attenzione o la velocità di risposta, consentendo di analizzare più accuratamente talune componenti FE. Inoltre, sono state considerate misure di velocità di elaborazione e vocabolario per esaminare abilità cognitive non direttamente connesse alle FE, ma che potrebbero influire sulle prestazioni complessive nei test cognitivi.

Nel complesso, le misure sono state valutate sia singolarmente che integrate in punteggi compositi, calcolati come la media dei risultati ottenuti per ciascuna componente all'interno di ogni campione. Nei punteggi compositi sono stati inclusi anche i risultati di studi che utilizzavano altri compiti con validità di costruito rispetto a quelli sopraelencati, sebbene fossero in numero insufficiente per poter essere analizzati separatamente.

Si presentano a seguire i principali risultati di Snyder (2013) e, per ciascuna componente cognitiva indagata, i contributi della letteratura più recente, al fine di fornire una visione più completa e aggiornata possibile della relazione tra depressione e compromissione esecutiva.

3.1.1 Inibizione

Il compito di inibizione più segnalato negli studi inclusi nella metanalisi di Snyder (2013) è il Test di Stroop (Stroop, 1935), seguito dal compito di Hayling (Burgess & Shallice, 1996).

- Il test di Stroop, utilizzato per misurare aspetti dell'attenzione e del funzionamento esecutivo, comprende tre condizioni (*Figura 6*): leggere le parole-colore (condizione *Parola*), nominare il colore (condizione *Colore*) e nominare il colore dell'inchiostro delle parole-colore (condizione *Parola-Colore*). Quest'ultima condizione è particolarmente impegnativa dal punto di vista cognitivo, poiché richiede che il soggetto riesca a resistere all'interferenza generata dall'iper-apprendimento della lettura. Del compito di Stroop sono stati valutati il tempo per rispondere durante la condizione incongruente, l'interferenza e l'accuratezza ed ognuno di questi punteggi è stato poi incluso in un punteggio composito di inibizione. Inoltre, il tempo per completare la condizione neutra è stato incluso come misura di confronto non-FE.

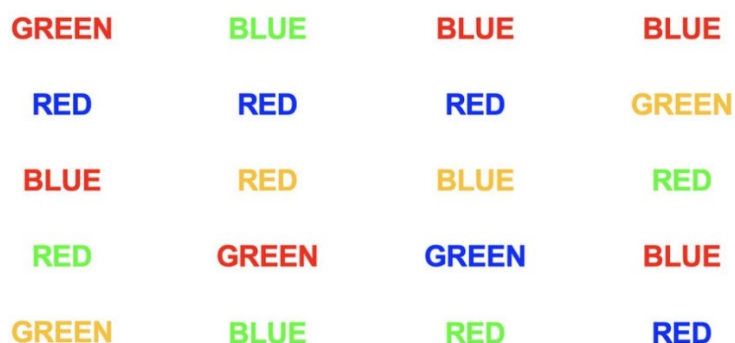


Figura 6. Rappresentazione semplificata della condizione *Parola-Colore* del Test di Stroop (Fonte: Giudici et al., 2022)

- Il compito di Hayling, invece, valuta la capacità del soggetto di completare il più velocemente possibile le frasi fornite dall'esaminatore, in due diversi formati dell'attività. Nella prima sezione (condizione *Automatica*), il partecipante deve completare 15 frasi in modo automatico. Ad esempio, potrebbe sentire la frase: «Quando piove, è importante avere un ...», a cui dovrebbe rispondere «OMBRELLO». Nella seconda sezione (condizione *Inibizione*), il compito cambia. Anche qui ci sono 15 frasi da completare, ma questa volta al partecipante viene richiesto di rispondere con parole che non abbiano alcun legame semantico con la frase fornita. Inoltre, è richiesto che la parola scelta non sia presente nella frase letta e non sia stata usata nelle risposte precedenti. Per esempio, il partecipante potrebbe sentire: «Quando si fa un viaggio, è utile portare una ...», e una risposta valida potrebbe essere «PANTOFOLA».

Per il test di Hayling si è proceduti analogamente al test di Stroop, misurando singolarmente la prestazione dei gruppi al test e inserendola poi nel punteggio composito. All'interno di quest'ultimo sono stati inseriti anche dati provenienti da altri sette studi, che hanno utilizzato altri compiti per valutare la stessa componente, cioè alcuni compiti *go/no go*, un compito di *stop-signal* ed il compito Flanker (Eriksen & Eriksen, 1974), dei quali sono stati misurati i tempi di reazione ed il numero di errori commessi.

Complessivamente, in Snyder (2013) i pazienti con DDM hanno mostrato una prestazione inibitoria compromessa, emersa come punteggio composito di inibizione deficitario. I compiti di Stroop e Hayling, ambedue compromessi nei pazienti, consentono di analizzare più nel dettaglio tale compromissione. Nel test di Stroop i pazienti sono significativamente più lenti dei controlli sia nella condizione incongruente (condizione *Parola-Colore*) che in quella neutra (condizione *Colore*), il che suggerisce che le difficoltà non sono limitate solo a compiti complessi, ma riflettono un'inabilità generale a mantenere il controllo in situazioni distraenti. Invece, nel compito di Hayling i pazienti si dimostrano significativamente più lenti e meno precisi nel rispondere nella condizione *Inibizione*.

Studi successivi non inclusi nella metanalisi di Snyder (2013), come quelli di Hsu & Davison (2017), Moniz et al. (2017) e Schwert (2019), confermano tale riscontro. Le analisi condotte all'interno della revisione sistematica di Kriesche et al. (2023), che include i suddetti studi, fornisce ulteriore conferma delle evidenze circa tale deficit, che emerge anche dal riscontro di una prestazione deficitaria al Color-Word Interference Test (CWIT) del Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS; Delis, Kaplan, & Kramer, 2001), test di recente sviluppo concepito per ampliare le funzionalità del test di Stroop introducendo una condizione più complessa nella quale i partecipanti devono alternare tra la nominazione del colore dell'inchiostro e la lettura della parola scritta, in base a segnali specifici.

Per concludere, gli studi analizzati suggeriscono che i deficit a carico della componente di inibizione possono persistere nel tempo, indipendentemente dallo stato di remissione dalla depressione (Snyder, 2013). Inoltre, questi deficit possono estendersi ad altri aspetti del funzionamento quotidiano, quali la regolazione emotiva e la gestione dello stress, e possono limitare il pieno recupero, anche dopo la remissione dei sintomi. Ad esempio, Joorman & Gotlib (2009) hanno evidenziato che i soggetti con DDM mostrano difficoltà significative nel controllare l'elaborazione di informazioni emotivamente negative, il che porta a una maggiore ruminazione e a una scarsa capacità di inibire pensieri intrusivi. Questo uso disadattivo delle strategie di regolazione emotiva si traduce in un aggravamento dei sintomi e nella diminuzione della resilienza psicologica, ostacolando il recupero e rendendo i pazienti più vulnerabili a episodi futuri di depressione. Pertanto, interventi terapeutici mirati a migliorare le capacità di inibizione cognitiva e a promuovere strategie di regolazione emotiva più adattive potrebbero rivelarsi essenziali per facilitare un recupero completo e duraturo.

3.1.2 Flessibilità cognitiva

Tra i test che indagano la flessibilità cognitiva, gli studi inclusi nella metanalisi in esame (Snyder, 2013) hanno utilizzato il Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Heaton et al., 1981), l'Intradimensional/Extradimensional Shift (ID/ED Shift;

Brown, 1971) e la parte B del Trail Making Test (TMT-B; Amodio et al., 2002; 2008).

- Il WCST è un test che valuta la flessibilità cognitiva misurando la capacità del partecipante di adattarsi a nuove regole. Nella sua versione classica, il compito è quello di abbinare una carta, da un mazzo di 128, con una delle quattro carte di riferimento disposte in alto secondo tre possibili criteri: colore, forma e numero (*Figura 7*). Tuttavia, il partecipante non viene informato su quale criterio utilizzare, per cui il compito procede per tentativi ed errori grazie ai feedback forniti di volta in volta dall'esaminatore. Dopo ogni 10 abbinamenti corretti, senza che il partecipante sia a conoscenza di questa regola, il criterio di riferimento cambia, imponendogli un cambiamento di strategia nell'accoppiamento delle carte. Il test termina quando tutte e tre le categorie (colore, forma e numero) sono state raggiunte per due volte oppure quando tutte le carte sono state utilizzate. La capacità del paziente di modificare il proprio approccio in base al feedback riflette il grado di flessibilità cognitiva.

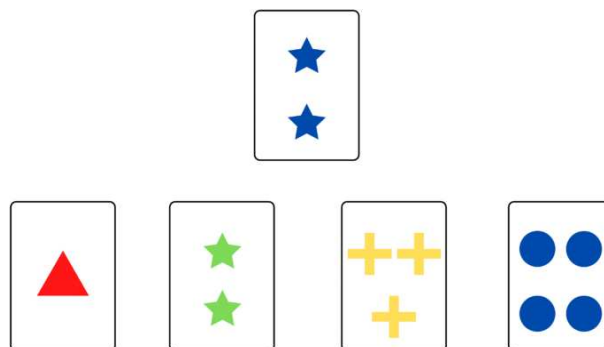


Figura 7. Rappresentazione semplificata del WCST (Fonte: Miglia et al., 2021)

- L'Intradimensional/Extradimensional Shift (ID/ED Shift) è un test tratto dal Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB; Robbins & Sahakian, 1994), nel quale vengono utilizzate due dimensioni artificiali: forme rosa e linee bianche (*Figura 8*). I partecipanti devono utilizzare il feedback per elaborare una regola che guidi le loro scelte, iniziando con stimoli semplici che differiscono per una dimensione per poi passare a stimoli

combinati e progressivamente più complessi, con l'introduzione di cambiamenti di regola, dapprima intradimensionali, poi extradimensionali.

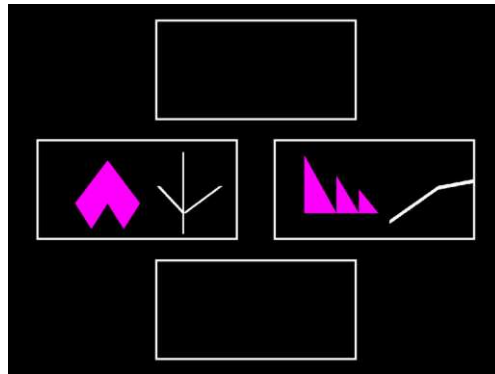


Figura 8. Rappresentazione semplificata dell'ID/ED Shift, dal CANTAB (Fonte originale da: sito web CANTAB; modificata da: Saylik, 2018)

- La parte B del Trail Making Test (TMT-B) prevede che il partecipante colleghi in maniera alternata e in ordine crescente numeri e lettere (1-A, 2-B, 3-C, ecc.) come in *Figura 9*, il più velocemente possibile.

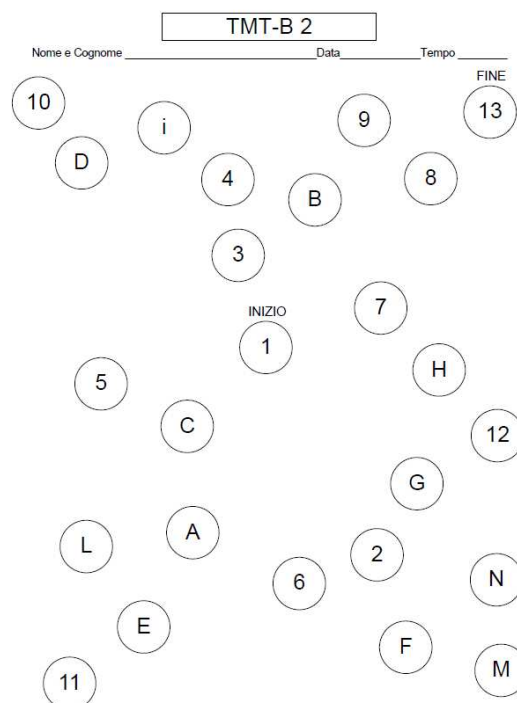


Figura 9. Versione 2 del TMT-B di Amodio et al., 2002 (Fonte: Amodio et al., 2002)

Le misure dipendenti variavano a seconda del test. Nel WCST, la misura principale utilizzata era costituita dagli errori perseveranti; invece, nel TMT si misurava principalmente il tempo impiegato per completare il compito, sebbene alcuni studi analizzassero la performance analizzando anche altri parametri come la perseverazione; infine, nell'ID/ED Shift si consideravano varie misure, tra cui gli errori totali ed il numero di fasi raggiunte. Come per le altre componenti precedentemente analizzate, anche i compiti legati alla flessibilità cognitiva sono stati esaminati sia singolarmente che tramite un *punteggio composito di flessibilità cognitiva*, al cui interno sono stati inclusi anche i risultati di cinque studi che hanno utilizzato varianti del WCST e altri compiti di flessibilità cognitiva. Inoltre, il TMT-A, nel quale il compito consiste semplicemente nel collegare i numeri in ordine crescente, è stato utilizzato come misura di confronto non-FE.

Dai risultati emerge una trasversale compromissione di questa abilità, rintracciabile sia nel ridotto punteggio composito ottenuto dai pazienti, rispetto ai controlli, che nei punteggi significativamente inferiori in ciascun test indagato. Nel WCST, la capacità dei pazienti di adattarsi al cambio di regola risulta mediamente inferiore rispetto a quella dei partecipanti sani, analogamente a quanto avviene nell'ID/ED Shift. I pazienti impiegano inoltre più tempo dei controlli nel TMT-B, ma negli studi che confrontano la parte B con la parte A dimostrano una maggiore lentezza anche in quest'area. Questo suggerisce che, sebbene la parte B richieda più flessibilità, non si può affermare che la loro prestazione sia compromessa in modo maggiore rispetto alla parte A, poiché entrambi i compiti hanno mostrato difficoltà simili.

Nonostante i risultati sopra discussi, la più recente revisione di Kriesche et al. (2023) non ha completamente confermato le conclusioni di Snyder (2013). Solo 2 dei 15 studi esaminati in essa sulla flessibilità cognitiva, hanno rilevato deficit significativi di questa componente, e limitati esclusivamente alla performance al TMT-B. Al contrario, altri domini esecutivi, come l'inibizione e la MdL, mostravano deficit più marcati. Coerentemente, nessuna differenza significativa emergeva confrontando i pazienti in remissione con i controlli sani.

Queste evidenze sembrano suggerire un risparmio della flessibilità cognitiva, non considerandola uno dei domini più compromessi nei pazienti con DDM. La discrepanza tra i risultati di Snyder (2013) e Kriesche et al. (2023) può, tuttavia, essere attribuita a vari fattori metodologici e di campionamento. Innanzitutto, la metanalisi di Snyder ha esaminato un campione significativamente più ampio, includendo 69 studi rispetto ai 15 analizzati da Kriesche et al. Un campione di tale portata offre una potenza statistica maggiore, permettendo di rilevare anche deficit di piccola entità. Al contrario, la revisione di Kriesche et al. potrebbe non aver avuto la stessa sensibilità statistica, rendendola meno efficace nel rilevare il deficit. In secondo luogo, vi è una distinzione fondamentale nella natura degli approcci adottati. Una metanalisi, come quella condotta da Snyder, aggrega i risultati di diversi studi utilizzando metodi quantitativi che consentono di calcolare una stima complessiva degli effetti. Questo tipo di analisi è particolarmente utile quando i risultati degli studi individuali mostrano una certa variabilità, poiché consente di ottenere una visione d'insieme più robusta e generalizzabile. Al contrario, una revisione narrativa come quella di Kriesche et al., sebbene più recente, non si avvale di un'analisi quantitativa dettagliata, ma si basa su una valutazione qualitativa dei risultati. Questo approccio può essere utile per evidenziare tendenze e discrepanze tra gli studi, ma è meno preciso nel determinare l'entità statistica di un fenomeno. In una revisione narrativa, se un numero considerevole di studi non rileva un effetto chiaro, i risultati complessivi possono apparire meno consistenti o conclusivi. Pertanto, una conclusione definitiva può essere ottenuta solo con l'integrazione di tutti gli studi in una metanalisi più ampia.

Lo studio di Liu et al. (2021), non incluso nella revisione di Kriesche (2023), affronta parzialmente questa problematica analizzando un campione di ben 327 giovani adulti reclutati da cliniche di salute mentale e coinvolti in un più ampio studio familiare. L'obiettivo degli autori era di esaminare se i deficit nelle componenti esecutive di inibizione e flessibilità cognitiva potessero essere considerati degli endofenotipi per il DDM. Lo scopo era quindi di determinare se tali deficit fossero presenti in individui con DDM attuale, indipendentemente dallo

stato di remissione e se avessero un carattere familiare, ossia fossero condivisi tra fratelli.

La depressione, insieme ad altri disturbi, è stata misurata utilizzando l'intervista clinica strutturata per il DSM-5 (Structured Clinical Interview for DSM-5, SCID-5; First et al., 2015) mentre le FE sono state valutate utilizzando il Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS; Delis, Kaplan, & Kramer, 2001). I punteggi sono stati calcolati in base al tempo di completamento o al numero di risposte corrette, con l'obiettivo di determinare eventuali deficit cognitivi tra i diversi gruppi. Inoltre, sono stati esaminati come potenziali covariate il quoziente intellettivo, stimato dai risultati ottenuti al Wechsler Test of Adult Reading (WTAR; Holdnack, 2001) e la velocità di elaborazione, per verificare la specificità dei deficit nelle FE.

Il campione è stato poi suddiviso in quattro gruppi per verificare se eventuali deficit fossero specifici del DDM o dipendessero dalle comorbidità psichiatriche:

1. Pazienti con DDM attuale (n = 23);
2. Pazienti in remissione senza disturbi attuali (n = 77);
3. Pazienti in remissione con almeno un altro disturbo attuale (n = 70);
4. Controlli sani (n = 157).

Il presente studio, pur non essendo una metanalisi, ha condotto un'analisi di ampia portata e offre evidenze significative a supporto dell'ipotesi che la flessibilità cognitiva sia effettivamente intaccata in questo disturbo, come ipotizzato da Snyder (2013). Infatti, sebbene l'obiettivo principale fosse la valutazione della flessibilità cognitiva come potenziale endofenotipo per il DDM, i risultati indicano chiaramente che i deficit nella flessibilità cognitiva sono presenti anche nei soggetti in remissione (*Figura 10*). Inoltre, il fatto che i deficit nella flessibilità cognitiva si rivelino familiari implica una possibile componente ereditaria, soddisfacendo così i criteri endofenotipici di *indipendenza dallo stato* (Gottesman & Gould, 2003). Ciò è particolarmente significativo, poiché indica che la compromissione della flessibilità cognitiva non solo non rappresenta un semplice effetto temporaneo legato alla fase attiva della depressione, ma potrebbe costituire un tratto distintivo della vulnerabilità al DDM.

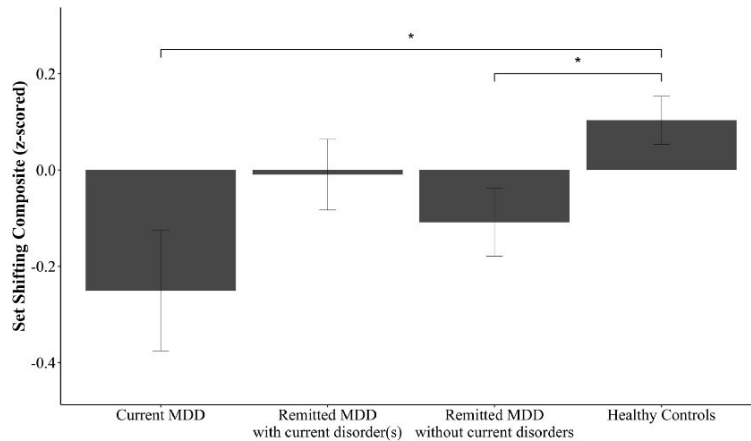


Figura 10. Differenze nella flessibilità cognitiva tra i gruppi sperimentali dello studio di Huiting et al. (2021) (Fonte: Huiting et al., 2021)

3.1.3 Aggiornamento della MdL

Il compito di aggiornamento più comune nella letteratura sul DDM e la compromissione disesecutiva è il compito N-back (Kirchner, 1958; Mackworth, 1959), il quale richiede ai partecipanti di indicare se lo stimolo presentato (solitamente una lettera o un numero) corrisponde ad uno stimolo n elementi indietro (es., il compito 2-back richiede di indicare se lo stimolo corrisponde a quello 2 volte addietro) come in *Figura 11*.

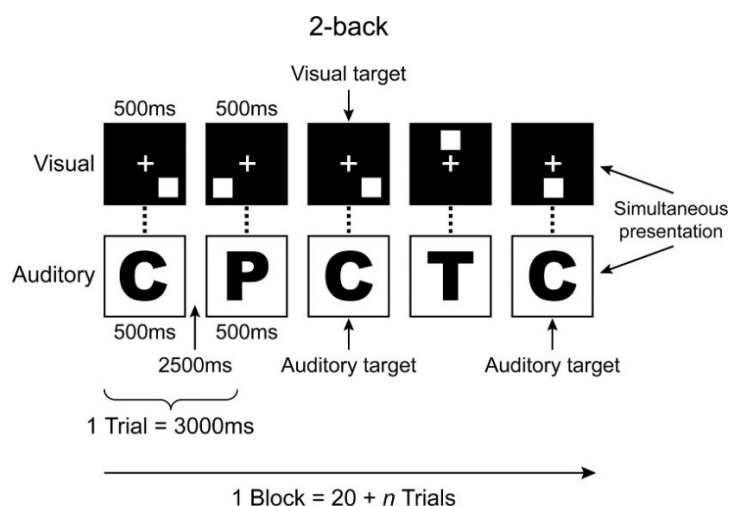


Figura 11. Rappresentazione semplificata di una versione computerizzata dell’N-back (Fonte: Au et al., 2015)

Il compito può essere reso più complesso aumentando lo span, ovvero il numero di esposizioni precedenti a cui confrontare quella attuale, oppure introducendo nuove modalità. Ad esempio, oltre a ricordare la posizione del quadrato (modalità spaziale), si può chiedere di ricordare anche il colore o un numero che è stato precedentemente visto (modalità visiva) o ascoltato (modalità uditiva). Le misure dipendenti sono solitamente il tempo di risposta e l'accuratezza.

La metanalisi di Snyder (2013) esamina un totale di 10 studi che valutano le capacità inibitorie nei pazienti con DDM, di cui 7 utilizzano il compito N-back e 3 impiegano altre tipologie di prove. Per fornire un'analisi più completa, anche in questo caso sono stati calcolati sia un punteggio composito di inibizione che un punteggio specifico per le prestazioni ottenute dai pazienti nel compito N-back. Nel complesso, i risultati indicano una performance significativamente compromessa nei pazienti con DDM.

Una recente metanalisi e revisione sistematica condotta da Nikolin et al. (2021) ha analizzato specificamente i deficit di MdL in pazienti depressi misurati tramite il compito N-back con l'obiettivo di chiarire l'entità del deficit in funzione di carichi cognitivi variabili (grado variabile di n).

Le analisi statistiche hanno incluso ben 31 studi specifici, pubblicati tra il 2003 ed il 2018, per un totale di 1666 partecipanti, a completamento dei dati raccolti da Snyder (2013) e hanno rivelato tre principali risultati:

1. Nel compito 0-back i due gruppi non presentano alcuna differenza significativa nell'accuratezza;
2. L'accuratezza decresce al crescere dei livelli di n , con prestazioni peggiori ottenute dai gruppi nel compito 2-back;
3. I tempi di risposta non differiscono significativamente tra le condizioni, compatibilmente con l'ipotesi di un ritardo psicomotorio generalizzato.

Quindi, i risultati mostrano che i pazienti con DDM, pur avendo processi attentivi di base relativamente preservati, presentano difficoltà selettive nella MdL, che aumentano al crescere del carico cognitivo e sono accompagnate da una lentezza generalizzata nell'esecuzione (*Figura 12*).

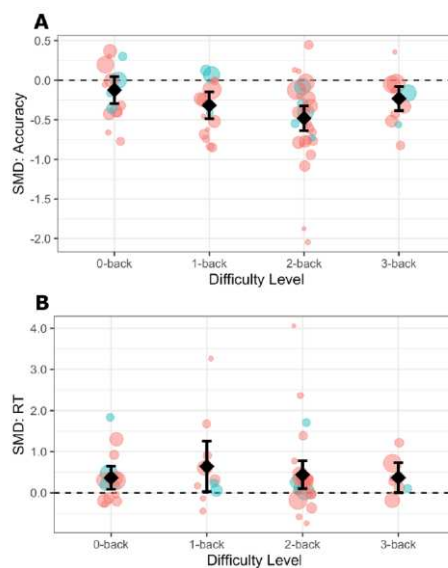


Figura 12. Grafici a bolle ponderati delle differenze medie standardizzate tra i pazienti con DDM e i controlli sani in funzione del livello di difficoltà (Fonte: Nikolin et al., 2021)

Il compito 2-back ha mostrato la differenza più marcata nelle prestazioni, suggerendo che questo livello di carico sia particolarmente sensibile ai deficit di MdL associati alla depressione. Invece, i carichi cognitivi più elevati (3-back) non producono necessariamente maggiori differenze rispetto ai controlli sani compatibilmente con *effetto floor*, per cui l'elemento rilevante diventa la complessità del compito.

3.1.4 MdL Verbale

I compiti di MdL verbale più frequentemente utilizzati nella ricerca e nella valutazione sono il Digit Span Forward e Backward (Wechsler, 1945; 1955; 1981; 1987), che consistono nel misurare la capacità attraverso la rievocazione seriale di sequenze numeriche (al fine di escludere una facilitazione semantica, possibile nel caso in cui si utilizzino parole) nel medesimo ordine nella versione *forward* e in ordine inverso nella *backward*.

Nella metanalisi di Snyder (2013) questi due compiti sono stati analizzati sia singolarmente che congiuntamente tramite un punteggio composto di MdL verbale. Il digit span forward è stato poi inserito all'interno di un punteggio composto di *mantenimento* della MdL, in quanto richiede di mantenere le

informazioni nel medesimo ordine in cui esse vengono presentate, mentre le prestazioni al backward sono confluite all'interno del punteggio composito di *manipolazione*, poiché il compito richiesto al soggetto presuppone la riorganizzazione delle informazioni. Oltre a questi studi infatti, altri dieci hanno utilizzato altri tipi di compiti per valutare la MdL verbale, che sono stati inclusi all'interno dei punteggi compositi. Sono quindi stati inclusi nei punteggi compositi di MdL verbale e di mantenimento il California Verbal Learning Test (CVLT; Delis et al., 1987; 2000), lo Sternberg Working Memory Task (STM/WM; Stenberg, 1966; 1969; 1975) ed il Reading Span Test (RST; Daneman & Carpenter, 1980). Sono invece stati inclusi nei punteggi compositi di MdL verbale e di manipolazione alcuni compiti di sequenziamento di cifre (si richiedeva al partecipante di rievocarle in ordine di grandezza) o lettere (si richiedeva di rievocarle in ordine alfabetico) e un compito di sequenziamento di cifre e lettere (si richiedeva di rievocare dapprima le lettere, poi i numeri).

Complessivamente, le analisi statistiche rivelano che i pazienti con DDM presentano punteggi compositi di MdL verbale deficitari rispetto ai controlli. Sebbene i pazienti mostrino una riduzione significativa nel digit span *forward*, la compromissione risulta meno marcata rispetto alla versione *backward*. Il confronto tra i punteggi compositi di mantenimento e manipolazione della MdL, rivela un quadro analogo: i compiti che richiedono il mero mantenimento delle informazioni sono compromessi, ma le difficoltà diventano più evidenti nei compiti che richiedono la manipolazione attiva delle informazioni. Ciò suggerisce che i pazienti incontrano maggiori difficoltà nella manipolazione piuttosto che nel mantenimento delle informazioni, probabilmente a causa del maggior carico cognitivo richiesto da tali compiti.

Risultati analoghi provengono anche dalla revisione di Kriesche et al. (2023), che analizza esclusivamente studi che utilizzano il Digit Span e il PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test; ; Gronwall & Sampson, 1974; 1977) cioè un test neuropsicologico che valuta la MdL verbale chiedendo al partecipante di sommare sequenze di numeri presentati oralmente in un tempo limitato. Questi dati supportano l'ipotesi che la compromissione della MdL verbale non sia un fenomeno isolato, ma parte di un quadro più complesso di deterioramento

cognitivo associato al DDM, con rilevanti implicazioni per la sua comprensione e gestione terapeutica.

3.1.5 MdL Visuospaziale

Tra i compiti che indagano le MdL visuospaziale, la metanalisi di Snyder (2013) analizza le prestazioni nello span spaziale nelle versioni *forward* e *backward*, principalmente attraverso il Test di Corsi (Corsi Block test, CBT; Corsi, 1972), nel quale al soggetto è richiesto di rievocare l'ordine con cui lo sperimentatore/il computer ha selezionato dei blocchi disposti in modo irregolare nello spazio, similmente ai compiti di Digit Span. Vengono poi analizzate i compiti di Delayed-Match-To-Sample (DMTS Hunter, 1913) e Self-Ordered Pointing Task (SOPT; Petrides & Milner, 1982), che si svolgono nel seguente modo.

- Nel DMTS al soggetto viene dapprima presentato un pattern visivo complesso, seguito da quattro simili (simultanei o con un ritardo variabile di 0, 4 o 12 sec) dopo un breve ritardo ed il compito è quello di selezionare quello corrispondente nella versione *classica* (Figura 13.b) o di indicarne la posizione nella versione *spaziale* (Figura 13.a)

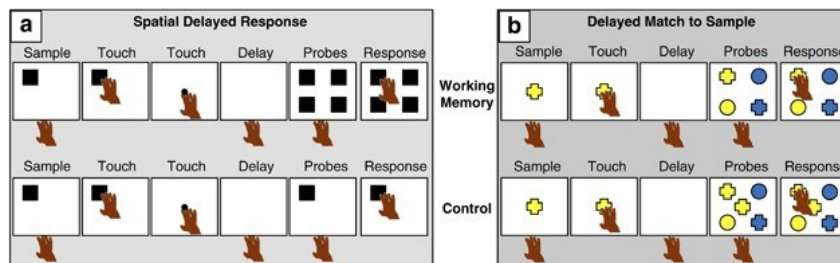


Figura 13. Rappresentazione semplificata del DMTS (Fonte: Verrico et al., 2012)

- Nel SOPT al partecipante viene mostrata una tavola contenente diverse figure astratte e gli si chiede di memorizzarle. Successivamente gli si mostrano altre tavole contenenti le stesse figure ma in ordine diverso (Figura 14) ed il compito del soggetto è quello di indicare tavola dopo tavola una figura diversa da quella indicata nella tavola precedente. Tipicamente si utilizzano 8 tavole da 8 figure e 4 serie di test.

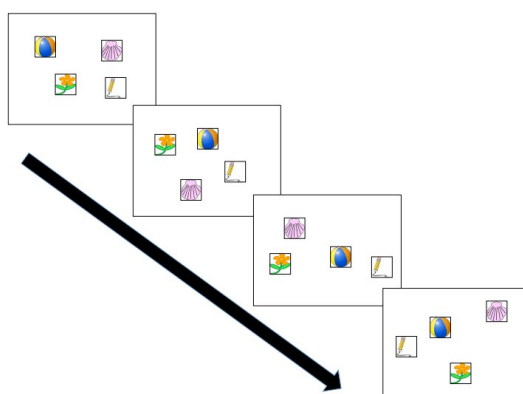


Figura 14. Rappresentazione semplificata della procedura di test del SOPT
 (Fonte: Podjarny, 2015)

Questi tre compiti sono stati analizzati sia singolarmente che all'interno di un punteggio composito totale di MdL visuospatiale, in cui sono stati inseriti i risultati ottenuti da ulteriori due studi che hanno utilizzato la versione spaziale del DMTS in cui si chiede al partecipante non di riconoscere il pattern presentato, bensì di riprodurlo.

Dai risultati è emersa una generale compromissione della MdL visuospatiale, con prestazioni deficitarie in tutti i compiti analizzati. Tuttavia, pochi altri studi hanno analizzato specificamente le prestazioni in MdL visuospatiale, per cui dovremo riferirci solo ai risultati ottenuti da Snyder (2013).

3.1.6 Pianificazione

La metanalisi di Snyder (2013) ha analizzato i compiti di pianificazione riportati dagli studi inclusi nella metanalisi erano il Test della Torre di Londra (Tower Of London, TOL; Shallice, 1982) e lo strettamente correlato computerizzato Stockings of Cambridge (SOC) dal CANTAB (Robbins and Sahakian, 1994).

- La TOL è un adattamento della Torre di Hanoi (Lucas, 1883), un rompicapo matematico, e costituisce tra le più classiche prove per indagare la pianificazione spaziale, cioè l'organizzazione della sequenza di azioni (gerarchicamente organizzate) che consentono al soggetto di riprodurre la configurazione presentata dal somministratore a partire da una differente ed entro il numero di mosse massime consentite dalla prova, che diminuiscono

progressivamente aumentando la difficoltà del compito. A partire dallo stimolo iniziale il compito del soggetto è quindi di arrivare a quello finale muovendo una sola pallina alla volta e rispettando il numero di palline rette dal piolo come in *Figura 15*. Il test si compone di 16 trial in cui aumenta progressivamente la difficoltà, aventi ciascuno 3 tentativi. Di questo test possono essere valutati numerosi parametri, a seconda della standardizzazione di riferimento. Tra questi, i fondamentali ad essere considerati includono: il tempo totale, il tempo di pianificazione, il tempo di esecuzione, il numero di perseverazioni, la violazione delle regole e la capacità di automonitoraggio.

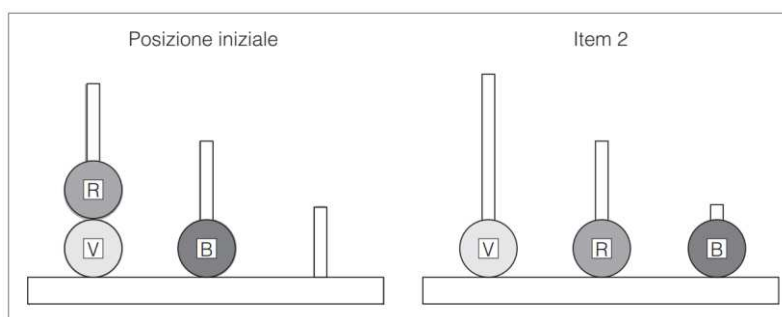


Figura 15. Rappresentazione semplificata della TOL (Fonte: Erikson, 2021)

- Il SOC è un compito analogo alla TOL, in cui le "calze" contengono palline che possono scorrere (*Figura 16*). Il partecipante deve riprodurre in basso la configurazione mostrata in alto dal software, rispettando il numero massimo di mosse consentite, che varia nel corso dello svolgimento della prova.

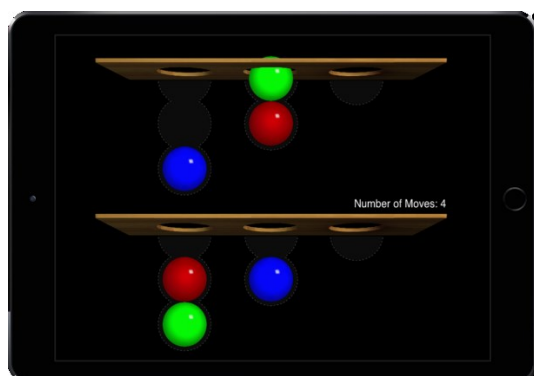


Figura 16. Esempio di prova del SOC dal CANTAB (Fonte: sito web del CANTAB)

Le misure considerate erano piuttosto variabili ma includevano tipicamente: il numero di mosse effettuate, il numero in eccesso rispetto al numero minimo di mosse richieste ed il numero di configurazioni risolte. Queste misure sono state incluse in un punteggio composito di pianificazione.

I risultati di Snyder (2013) suggeriscono una compromissione a carico di questa abilità, che emerge dal punteggio statisticamente deficitario ottenuto dai pazienti con DDM rispetto ai controlli.

Un recente studio condotto da Chohedri et al. (2022) si dimostra particolarmente interessante in questo contesto, valutando l'effetto della depressione sul comportamento di guida, un'abilità che richiede un alto grado di controllo cognitivo, incluse le capacità di pianificazione veloce del comportamento, tanto da poter essere considerato un test ecologico per la valutazione della pianificazione. Lo studio ha utilizzato un campione di 100 partecipanti, selezionati tra i pazienti di diverse unità psichiatriche afferenti alla Shiraz University of Medical Sciences e divisi in un gruppo sperimentale e uno di controllo in base alla presenza di depressione, valutata tramite il soddisfacimento dei criteri diagnostici previsti dal DSM-5 (APA, 2013).

Il comportamento di guida è stato valutato per mezzo del Manchester Driving Behavior Questionnaire (MDBQ; Reason et al., 1990), i cui risultati sono stati confrontati alle performance ottenute dal campione nelle versioni computerizzate della TOL, in una versione del WCST (Kimberg et al., 2000) e in un compito di tempo di reazione (Dunder, 1868). In base alla depressione e ai risultati ottenuti nel MDBQ, i partecipanti sono stati suddivisi in quattro gruppi, valutati poi nei compiti esecutivi:

1. *Depressi e rischiosi;*
2. *Depressi e non rischiosi;*
3. *Non depressi e rischiosi;*
4. *Non depressi e non rischiosi.*

I risultati hanno evidenziato che i punteggi totali e quelli delle sottoscale del MDBQ erano più alti nei soggetti depressi, indicando che la depressione era

associata a comportamenti di guida più rischiosi, confermando studi precedenti (Scott-Parker et al., 2012; Alavi et al., 2017; Tsoutsis et al., 2019).

Coerentemente con queste intuizioni, il gruppo *non depressi e non rischiosi* ha ottenuto i migliori punteggi in tutte le misure, con un TR medio di 731 ± 176 ms. Nel WCST hanno completato la prima categoria in media in 16 ± 15 prove, con 27 ± 8 errori totali, evidenziando le loro capacità cognitive superiori, mentre nella TOL hanno registrato il tempo di latenza più breve (86 ± 67 ms) e la durata totale più breve (219 ± 172 ms). Invece, il gruppo *non depressi e rischiosi* ha dimostrato un comportamento più impulsivo, registrando un TR più rapido (597 ± 185 ms). Nel WCST, hanno completato la prima categoria in media in 25 ± 21 prove, con 31 ± 9 errori totali, suggerendo una certa impulsività e moderate difficoltà di adattamento e nella TOL il loro tempo di latenza era di 165 ± 56 ms e la durata totale del compito era di 488 ± 191 ms, evidenziando un comportamento veloce ma meno preciso rispetto ai non depressi e non rischiosi.

Analizzando le prestazioni dei gruppi depressi, il gruppo *depressi e rischiosi* ha ottenuto le prestazioni complessivamente più basse nei compiti esecutivi. Nel WCST, il numero medio di prove per completare la prima categoria era di $34,05 \pm 20$, con 35 ± 8 errori totali, con un tempo di latenza medio e una durata totale alla TOL rispettivamente di 176 ± 97 ms e 471 ± 217 ms, indice di impulsività e difficoltà esecutive. Il gruppo *depressi e non rischiosi* mostrava prestazioni migliori rispetto ai depressi rischiosi, ma comunque peggiori rispetto ai gruppi non depressi. Nel WCST, hanno impiegato 28 ± 23 prove per completare la prima categoria e hanno registrato 33 ± 9 errori totali. Ha tuttavia riportato il TR più lungo (875 ± 398 ms), insieme ad un tempo di latenza più lungo (213 ± 96 ms) e una durata totale più alta (609 ± 260 ms) nella TOL, suggerendo un rallentamento significativo nelle FE e nella capacità decisionale.

3.1.7 Fluenza Verbale

Nei compiti di fluenza utilizzati dagli studi analizzati all'interno di Snyder (2013) si chiedeva tipicamente di pronunciare in 1 (o 3) minuti il maggior numero di elementi che iniziano con una certa lettera (solitamente F, A o S), nelle fluenze

verbali e/o di pronunciare il maggior numero di parole appartenenti ad una certa categoria semantica (es., macchine, animali, frutti, ecc.), nelle fluenze semantiche. I due compiti sono stati analizzati sia singolarmente che congiuntamente all'interno punteggio composito di fluenza verbale. Anche in questo caso i pazienti con DDM mostravano una compromissione significativa nel punteggio composito ed in ambedue i compiti analizzati, con una dimensione maggiore dell'effetto per la fluenza semantica. In generale, quindi, i pazienti producevano un numero significativamente ridotto di parole rispetto ai partecipanti di controllo sani.

Risultati analoghi sono stati ottenuti in studi successivi quali Gooren et al. (2013), Liu et al. (2019) e Neu et al. (2019).

Uno studio longitudinale condotto da Schmid & Hammar (2013) si distingue dagli altri della letteratura per aver analizzato specificamente le prestazioni nella fluenza verbale durante il decorso depressivo. Gli autori confrontano infatti le prestazioni di pazienti con depressione maggiore nella fase acuta della malattia (T1) e a un follow-up di un anno (T2) in vari domini esecutivi, tra cui quello della fluenza verbale. Per esaminare le prestazioni esecutive è stato utilizzato il D-KEFS (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001), del quale è stato analizzato il Verbal Fluency Test (VFT), che comprende tre condizioni, ciascuna con un limite di tempo di 60 secondi: Letter Fluency (LF), Category Fluency (CF) e Category Switching (CS).

I risultati hanno rivelato che il gruppo di pazienti ha ottenuto prestazioni significativamente inferiori rispetto al gruppo di controllo nella sola condizione di fluenza semantica (CF), a differenza di Snyder (2013). Inoltre, i punteggi medi per la condizione di fluenza semantica del VFT hanno mostrato che le scarse prestazioni in questo ambito persistono nonostante la riduzione dei sintomi nei pazienti con il primo episodio di depressione maggiore. In particolare, è emersa una compromissione duratura nella fluenza semantica anche un anno dopo l'episodio iniziale. Tuttavia, non sono state riscontrate differenze significative tra i pazienti che hanno avuto una ricaduta e quelli che non l'hanno avuta, suggerendo che la fluenza semantica potrebbe non essere direttamente correlata

al decorso della malattia. Al contrario, la fluenza fonemica si è mantenuta intatta, corroborando l'ipotesi che questi due tipi di fluenza verbale si basino su processi cognitivi distinti. Infatti, mentre la fluenza semantica si fonda maggiormente su strategie di recupero dalla memoria, la fluenza fonemica si basa principalmente su rappresentazioni lessicali. Risultati simili sono stati riscontrati nella revisione di Kriesche et al. (2022).

3.2 Il ruolo dei fattori moderatori

L'analisi dei fattori che moderano la relazione tra DDM e compromissione esecutiva è di fondamentale importanza per comprendere la reale entità di questo fenomeno. Infatti, laddove l'uso di farmaci antidepressivi emergesse come il principale moderatore del deficit esecutivo, sarebbe ragionevole ipotizzare che l'importanza clinica di una sua valutazione subirebbe un significativo ridimensionamento; al contrario, in assenza di fattori moderatori rilevanti, il deficit apparirebbe come indipendente e ciò suggerirebbe l'importanza di un trattamento che prescinderebbe dalla sintomatologia emotiva.

Verranno perciò esaminati a seguire i principali contributi della letteratura che hanno indagato il ruolo di tali moderatori, con l'obiettivo di fornire una sintesi esaustiva dei risultati. Tuttavia, poche sono le metanalisi rigorose prodotte dalla letteratura, dal momento che condurre analisi retrospettive non è semplice perché richiede di selezionare studi che adottino metodologie comparabili, con una buona qualità del disegno sperimentali e con limitato rischio di *bias*. Infatti alcune metanalisi, tra cui Snyder (2013), hanno ottenuto risultati poco soddisfacenti; un limite significativo emerso nel lavoro di Snyder (2013), ad esempio, è stata una carenza di informazioni dettagliate sui moderatori riportate nella letteratura, oltre al numero spesso insufficiente di studi disponibili per alcuni compiti e domini specifici. Si cercherà pertanto di analizzare il ruolo dei principali possibili fattori moderatori quali età, gravità dei sintomi (depressione *clinica* vs *sottosoglia*), trattamento farmacologico, numero degli episodi depressivi e comorbidità psichiatrica, facendo ricorso a sole metanalisi rigorose e con ampio numero di studi inclusi.

Un solo studio (Dotson et al., 2020) si distingue per aver indagato in modo sistematico l'influenza dell'età sulla compromissione esecutiva, attraverso una metanalisi di ben 76 studi.

Le ipotesi degli autori dello studio, sulla base delle evidenze pregresse, erano due:

1. La depressione clinica e i sintomi depressivi sottosoglia sarebbero stati associati a prestazioni ridotte nel *controllo cognitivo*;
2. L'età avrebbe mediato la relazione, risultando in una compromissione più accentuata negli individui più anziani.

I risultati mostrano chiaramente che gli individui con depressione, sia clinica che sottosoglia, presentano deficit significativi nel dominio esecutivo, valutato principalmente nei domini di *inibizione*, *flessibilità cognitiva* e *aggiornamento* della MdL secondo il modello di Miyake et al. (2000). Le analisi effettuate confermano anche la seconda ipotesi degli autori, e cioè che la relazione tra deficit cognitivi e depressione sia più marcata nelle fasi avanzate della vita. Infatti, le dimensioni dell'effetto aumentano in funzione dell'età media del campione, risultando irrisorie nei più giovani e significativamente più rilevanti negli studi con partecipanti più anziani. In particolare, secondo gli autori, i cambiamenti assumono carattere di significatività nei soggetti di età superiore a 39 anni.

La vasta portata di questo studio ha permesso non solo di esplorare le ipotesi menzionate, ma anche di analizzare il ruolo di ulteriori altri potenziali moderatori. Il primo moderatore esaminato è stato la gravità della depressione (*clinica* vs *sottosoglia*). Le analisi hanno confermato che la relazione tra depressione e deficit del controllo cognitivo è significativa in entrambe le condizioni, in assenza di differenze sostanziale nel loro impatto sul controllo cognitivo. Rispetto all'uso di farmaci antidepressivi, l'analisi generale non ha trovato un effetto significativo del trattamento farmacologico sulla relazione tra depressione e controllo cognitivo. Tuttavia, limitando l'analisi agli studi con partecipanti di età media pari o superiore ai 39 anni, è emerso un effetto significativo: gli individui che assumevano antidepressivi mostravano deficit cognitivi maggiori rispetto a quelli

che non li assumevano. Questo risultato potrebbe riflettere sia la gravità dei sintomi tra coloro che assumono farmaci sia un potenziale impatto diretto degli antidepressivi sulla funzione cognitiva, nonostante ricerche recenti, sottolineano gli autori, suggeriscano un effetto positivo.

Gli autori suggeriscono quindi che la maggiore vulnerabilità degli adulti più anziani ai deficit cognitivi e al declino correlato alla depressione potrebbe derivare da una sinergia tra cambiamenti neurobiologici legati all'età e alterazioni specifiche della depressione. Questa combinazione creerebbe una condizione di "doppio rischio" rendendoli particolarmente suscettibili alla disfunzione cognitiva in generale, ed esecutiva in particolare. Le modifiche strutturali e funzionali nelle reti cerebrali frontolimbiche, unite all'aumento delle lesioni della sostanza bianca e alla diminuzione del BDNF potrebbero infatti interagire con gli effetti della sintomatologia depressiva, risultando nell'emergere di una disfunzione esecutiva. Tuttavia, è alto il rischio di confondere tra età e cronicità della depressione, motivo per cui gli autori sottolineano l'importanza di interpretare i risultati dello studio alla luce di tale considerazione. È infatti indubbio che nelle fasi più avanzate della vita il rischio di depressione cronica o ricorrente aumenta, complici l'alto rischio di recidiva di questa psicopatologia e la scarsa efficacia delle attuali terapie. Alcuni studi citati dagli autori, hanno riscontrato non solo che il rischio di declino cognitivo aumenta negli individui che hanno vissuto molteplici episodi depressivi, anche dopo aver controllato per l'età (Hasselbalch et al., 2013) ma che sintomi depressivi cronici, anche sottosoglia, si associano a deficit cognitivi si associano a deficit cognitivi significativi negli adulti di età pari o superiore a 50 anni (Dotson et al., 2010; Hasselbalch et al., 2013). Tuttavia, poiché la maggior parte degli studi non analizza la presenza di episodi depressivi passati o sintomi precedenti, gli autori non hanno potuto chiarire il ruolo dell'età rispetto a quello della cronicità. In linea con l'ipotesi di Dotson et al. (2020), secondo cui i risultati potrebbero essere influenzati dal confondimento tra età e cronicità della malattia, studiosi come Allott et al. (2016) hanno proposto l'ipotesi del "deficit cicatriziale", secondo cui il deterioramento cognitivo nei soggetti con depressione maggiore non solo persiste dopo gli episodi acuti, ma tende a peggiorare con la

progressione della malattia, accumulandosi come una “cicatrice” dopo ogni episodio depressivo.

Al fine di chiarire l’impatto a lungo termine della depressione, e quindi il ruolo della cronicità quale moderatore della compromissione esecutiva, Semkovska et al. (2019) hanno condotto una revisione sistematica e metanalisi analizzando un totale di 252 studi, pubblicati tra il 1972 e il 2018, che confrontano le disfunzioni cognitive persistenti dei pazienti in remissione da DDM con quelle di controlli sani.

La metanalisi ha, anzitutto, confermato che i pazienti in remissione presentano prestazioni significativamente inferiori rispetto ai controlli abbinati nella maggior parte delle variabili cognitive identificate (73%), sebbene con dimensioni degli effetti differenziali tra macrodomini cognitivi, con effetti più ampi per alcune variabili di memoria a lungo termine (MLT).

Successivamente, è stato esaminato il ruolo di ben 10 fattori, tra clinici e demografici, come potenziali moderatori delle funzioni cognitive.

- L'età ha spiegato parte dell'eterogeneità osservata nel 16% delle variabili cognitive, anche se è possibile che questo effetto sia dovuto alla correlazione con il *numero di episodi depressivi precedenti*, che aumenta con l'età. Tuttavia, non è stato possibile valutare questo potenziale confondente in modo dettagliato a causa della mancanza di dati sufficienti.
- *Sesso, istruzione, polarità del disturbo* (unipolare o bipolare) e *anni dall'insorgenza della malattia* hanno avuto un'influenza minima. Invece, i *mesi trascorsi in eutimia* (stato di stabilità dell'umore) e la *gravità dei sintomi depressivi sottosoglia persistenti* non hanno mostrato alcun effetto moderatore significativo.
- Il *numero di episodi depressivi precedenti* è emerso come il fattore clinico con il maggiore impatto. Man mano che aumentano gli episodi, si osserva un peggioramento delle performance cognitive in vari ambiti: velocità di elaborazione, attenzione, memoria e funzionamento esecutivo. Questo moderatore spiega quasi completamente le variazioni nel quoziente intellettivo (QI) attuale dei pazienti. Dopo il primo episodio, il QI risulta

comparabile a quello normale, ma tende a diminuire leggermente con ogni episodio successivo, probabilmente a causa della ridotta velocità di elaborazione e precisione dell'attenzione visiva. Le valutazioni del QI premorboso, basate sulle capacità di lettura, non hanno mostrato differenze significative tra i pazienti in remissione da DDM e i controlli sani. Questo suggerisce che, nonostante lo stato di remissione, la malattia impatta in maniera cumulativa sui processi cognitivi, continuando ad impattare le funzioni cognitive nel lungo termine.

- Infine, è stato analizzato il ruolo del criterio di remissione, che spiega la variabilità degli esiti nel 25% delle variabili eterogenee. Tuttavia, quando si considerano solo gli studi di alta qualità, i risultati sono rimasti qualitativamente invariati.

Complessivamente, i risultati indicano che, sebbene i pazienti possano raggiungere una remissione clinica, persiste una compromissione cognitiva, che comprende alcune aree legate al funzionamento esecutivo. Risultati complementari (Ahern et al., 2024) evidenziano, infatti, come il miglioramento dei sintomi depressivi e il numero di episodi depressivi precedenti moderino l'entità del cambiamento cognitivo, dimostrando caratteristiche simili a stati e cicatrici.

L'ultimo moderatore di cui verrà discusso il ruolo è quello della comorbidità psichiatrica, fattore di grande interesse a causa dell'alto tasso di disturbi associati al DDM. Si stima, infatti, che circa il 60% delle persone con DDM presenti anche un disturbo d'ansia (Kessler et al., 2005), il che porta a interrogarsi sull'effettivo impatto della depressione sulle FE, tenuto conto della possibile influenza di questa condizione. Tuttavia, nonostante la rilevanza di tale aspetto, le evidenze scientifiche suggeriscono che la comorbidità non incida in modo sostanziale sul deterioramento esecutivo. Secondo Snyder (2013), sebbene alcuni studi rilevino un peggioramento nelle FE nei pazienti depressi con ansia comorbida, questi risultati non sono robusti e, spesso, discordanti. In molti casi, la presenza di ansia comorbida non sembra alterare in modo significativo le FE, e talvolta può persino mascherare l'effetto della depressione (Engels et al., 2010). Anche Kriesche et al. (2023) corroborano questa visione, sostenendo come i deficit cognitivi

osservati nei pazienti depressi appaiano più legati alla depressione che alle comorbidità, come risulta evidente dal fatto che l'esclusione dagli studi di partecipanti con altra psicopatologia non abbia comportato differenze rilevanti nei risultati fin qui osservati. In sintesi, pur essendo la comorbidità un fattore diffuso tra i pazienti depressi, il suo impatto diretto sulle FE è limitato, e la depressione resta il principale elemento responsabile della compromissione osservata.

3.3 Il ruolo della corteccia prefrontale

La compromissione della corteccia prefrontale (prefrontal cortex, PFC) è stata identificata come una delle aree più frequentemente coinvolte nella patofisiologia del DDM, con particolare riferimento alla disfunzione della corteccia prefrontale dorsolaterale (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) e della corteccia cingolata anteriore dorsale (dorsal anterior cingulate cortex, dACC), entrambe fondamentali per il controllo cognitivo e per la regolazione delle emozioni. Essendo la PFC un'area cardine del funzionamento esecutivo ed essendo, è ragionevole ipotizzare che la sua compromissione della depressione possa essere la causa della compromissione esecutiva finora analizzata, similmente a quanto accade nei pazienti con lesioni frontali.

Studi condotti utilizzando vari compiti esecutivi, come Stroop (Stroop, 1935), Flanker (Eriksen & Eriksen, 1974) e N-back (Kirchner, 1958), evidenziano un'attivazione ridotta nelle regioni della DLPFC e della dACC nei soggetti con DDM che mostrano prestazioni comportamentali inferiori ai controlli (Pizzagalli & Roberts, 2022). Ad esempio, Pizzagalli (2011) ha osservato che i soggetti depressi devono attivare maggiormente le aree frontocingolate rispetto ai controlli sani per raggiungere prestazioni cognitive simili. Questo fenomeno è in linea con l'ipotesi di un'inefficienza di tali circuiti, il che spiega perché la ridotta attivazione della DLPFC e della dACC si accompagna a prestazioni cognitive compromesse. Inoltre, gli stessi soggetti faticano a disattivare la corteccia cingolata anteriore rostrale (rostral anterior cingulate cortex, rACC) durante compiti cognitivi complessi. La rACC è un nodo chiave del Default Mode Network (DMN), che comprende anche la corteccia cingolata posteriore (posterior

cingulate cortex, PCC), la corteccia retrospleniale (retrosplenial cortex, RSC), la corteccia parietale laterale (lateral parietal cortex, LPC), la corteccia temporale laterale (lateral temporal cortex, LTC), la corteccia prefrontale dorsomediale (dorsomedial prefrontal cortex, dmPFC) e la formazione ippocampale (hippocampal formation, HF+) (Figura 17). Questa rete, attiva durante gli stati mentali interni, dovrebbe disattivarsi quando ci si dedica a compiti cognitivi che richiedono attenzione, processo che, nei soggetti depressi, non avviene efficacemente. Le difficoltà nella disattivazione di questo hub possono quindi ostacolare la sincronizzazione con la Task Positive Network (TPN) e influenzare negativamente la regolazione delle risposte emotive dall'alto verso il basso. Secondo Pizzagalli (2011), la difficoltà a disattivare il DMN, a sincronizzare la rete esecutiva (TPN) e a regolare in modo efficiente le aree limbiche, come l'amigdala, può portare a un'elaborazione emotiva e auto-focalizzata disadattiva. Ciò può contribuire alla resistenza ai trattamenti e alla persistenza della sintomatologia depressiva.

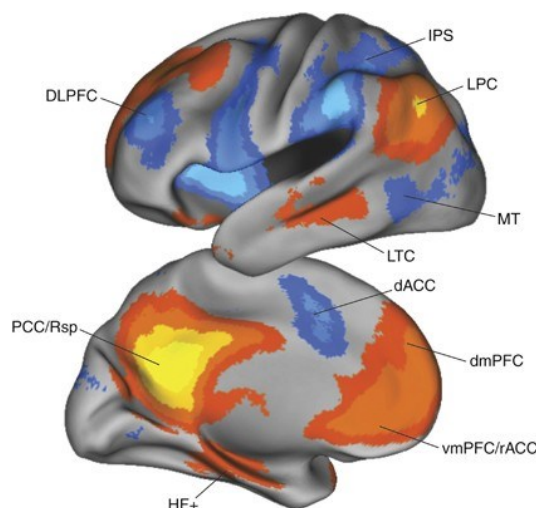


Figura 17. Illustrazione della rete del DMN (arancione), attiva a riposo, e la rete TPN (blu), attiva durante compiti cognitivi. Le regioni blu sono negativamente correlate alla rete del DMN, mentre quelle arancioni sono positivamente correlate (Fonte: Pizzagalli, 2011).

Inoltre, Pizzagalli e Roberts (2022) osservano come nei pazienti con DDM in grado di ottenere risultati comparabili a quelli dei controlli in compiti esecutivi si osserva una maggiore attivazione delle regioni pgACC, dACC e DLPFC sinistre, con l'iperattivazione della corteccia cingolata anteriore pregenuale (pregenual anterior cingulate cortex, pgACC) che sembra persistere anche dopo la remissione. Recenti studi indicano che la disattivazione della pgACC e, più in generale, del DMN durante i compiti cognitivi è cruciale per il recupero dalla depressione. In particolare, nei pazienti con depressione non trattati, una maggiore disattivazione della corteccia prefrontale anteromediale (anteromedial prefrontal cortex, amPFC), che include la pgACC, durante compiti di memoria è associata a una maggiore riduzione dei sintomi in seguito a trattamento con escitalopram (Meyer et al., 2017). Inoltre, la disattivazione del DMN, in particolare del dmPFC, durante compiti emotivi è correlata a una riduzione dei sintomi depressivi nei pazienti con depressione resistente al trattamento (Strippl et al., 2021).

In aggiunta ai dati appena discussi, studi recenti suggeriscono un coinvolgimento delle corteccie orbitofrontale mediale (medial orbitofrontal cortex, mOFC) e orbitofrontale laterale (lateral orbitofrontal cortex, IOFC). Queste due aree svolgono un ruolo cruciale nella valutazione rispettivamente della ricompensa e della non ricompensa o punizione, e quindi nel processamento emotivo, interagendo con la corteccia cingolata e con i neuroni dopaminergici del tronco encefalico (Rolls et al., 2017; 2019; 2020; Namboodiri et al., 2019). Infatti, a livello di quest'area i soggetti con depressione maggiore mostrano alcune anomalie funzionali, non normalizzate dai farmaci antidepressivi, tra cui una riduzione degli errori di previsione della ricompensa positiva da parte dell'mOFC e una maggiore attivazione dell'IOFC in condizioni di non ricompensa, osservazioni coerenti con i sintomi di anedonia e di sensibilità alla non ricompensa, quest'ultima emersa dagli studi sul rinforzo nel DDM (Rothkirch et al., 2017; Rolls et al., 2020; Xie et al., 2020). Se ne deduce quindi che anche le alterazioni nel modo in cui gli individui con depressione valutano le esperienze gratificanti e punitive presentano a livello cerebrale delle anomalie corrispettive, rintracciabili

in differenze sia funzionali che strutturali a carico dell'OFC (Drevets, 2007; Price & Drevets, 2012).

Quindi, le anomalie a carico della corteccia prefrontale osservate nei soggetti con DDM sono fondamentali per comprendere la patofisiologia del disturbo, perché le disfunzioni delle aree DLPFC e dACC, associate alla difficoltà nella disattivazione della rACC, giocano un ruolo significativo nei deficit cognitivi e nella regolazione emotiva riscontrati nei pazienti depressi. Le anomalie osservate in queste aree, insieme ai cambiamenti nella valutazione della ricompensa e della non ricompensa da parte dell'OFC, suggeriscono un'interazione complessa tra funzioni cognitive ed emozionali, potenzialmente rilevanti nel predire il deficit esecutivo riscontrato in questa popolazione clinica.

CAPITOLO IV

IMPLICAZIONI CLINICHE E INTERVENTI

4.1 Il ruolo della valutazione neuropsicologica

La compromissione delle FE si è rivelata un fattore cruciale nel quadro clinico depressivo, risultando particolarmente pronunciata durante gli episodi depressivi (Roca et al., 2015) e scarsamente sensibile alla remissione sintomatologica (Semkovska et al., 2019). Tali deficit influiscono sulla capacità dei soggetti di funzionare adeguatamente nella vita quotidiana, ostacolando nello svolgere efficacemente compiti cognitivi complessi, motivo per cui sono stati associati a disabilità funzionale (Rock et al., 2014) e a una ridotta qualità della vita (Cotrena et al., 2016), contribuendo così ulteriormente alla complessità del quadro clinico. Inoltre, rappresentano un fattore determinante nella progressione della malattia e nella prognosi (Withall et al., 2009) perché connessi al rimuginio ed ai pensieri negativi (Miranda & Nolen-Hoeksema, 2007), all'autoregolazione (Hofmann et al., 2012) e quindi, alla vulnerabilità per rischio suicidario (Bredemeier e Miller, 2015), soprattutto per quanto riguarda l'inflessibilità cognitiva (Riere-Serra et al., 2023). Vi sono infatti diverse evidenze che indicano che la compromissione esecutiva possa generare difficoltà significative nella gestione quotidiana e nell'interpretazione degli eventi di vita a causa dell'aumento del carico cognitivo,

diventando così rilevanti per la valutazione del rischio suicidario in questa popolazione clinica (Ho et al., 2018).

La valutazione delle FE assume dunque un ruolo fondamentale nel contesto clinico, poiché consente di identificare deficit specifici che possono influenzare significativamente la gestione della malattia depressiva e il rischio suicidario. Una valutazione accurata delle FE non solo permette di monitorare l'evoluzione del disturbo, ma contribuisce anche alla progettazione di interventi terapeutici mirati e non solo, perché recenti studi ne suggeriscono il suo potenziale ruolo come indicatore di rischio (Romer & Pizzagalli, 2021).

4.2 Interventi basati sul potenziamento delle FE

Identificare accuratamente i deficit nelle FE non è solo essenziale per una corretta diagnosi, ma rappresenta anche il primo passo verso l'elaborazione di interventi riabilitativi efficaci. Nei successivi paragrafi, si analizzerà l'efficacia delle tradizionali tecniche di riabilitazione, insieme a metodologie più innovative, quali i software computerizzati, la mindfulness, l'esercizio fisico ed un recente protocollo di neurofeedback. Si evidenzierà come ciascuna di queste metodologie possa contribuire al miglioramento delle FE e al benessere generale del paziente, facilitando un recupero più completo e duraturo.

4.2.1 La riabilitazione cognitiva

La riabilitazione cognitiva (RC) è un efficace trattamento non farmacologico che consiste nell'apprendimento di strategie di compenso e nel potenziamento di abilità residue o, laddove possibile, nel recupero delle funzioni perdute e si basa sui fenomeni di plasticità neurale, grazie ai quali il cervello è in grado di adattare la propria struttura e le proprie funzionalità alle mutevoli richieste ambientali (Lombardi, 2017). I programmi di riabilitazione comprendono numerose metodologie, adattabili in ragione della gravità della compromissione e delle specifiche esigenze del paziente, e devono necessariamente basarsi su un'efficace valutazione.

La riabilitazione tradizionale è attualmente l'approccio metodologico più diffuso in contesto clinico e viene normalmente condotto per mezzo di esercizi in formato cartaceo e con l'ausilio di personale specializzato. Tra gli interventi di comprovata efficacia nella riabilitazione delle FE rientrano tecniche come il *Time Pressure Management* (TPM; Fasotti et al., 2000, 2020) e il *Goal Management Training* (GMT; Levin et al., 2000, 2011), i cui principi sono schematizzati in *Tabella 7*.

Tabella 7. Struttura degli interventi di Time Pressure Management (TPM) e Goal Management Training (GMT), modificata da Mazzucchi (2020)

TIME PRESSURE MANAGEMENT (TPM)	GOAL MANAGEMENT TRAINING (GMT)
<p>Il paziente impara a utilizzare l'auto-istruzione «Devo dare a me stesso abbastanza tempo» sfruttando le capacità residue a livello strategico e tattico per compensare le difficoltà a livello operativo, dove la pressione temporale esercitata dal compito è massima (Michon, 1979). Il paziente apprende a:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Riconoscere</i> la pressione temporale («Ci sono due o più cose da fare allo stesso tempo per le quali non c'è abbastanza tempo? Se si vado al punto 2, altrimenti eseguo il compito»); 2. <i>Prevenire</i> la pressione temporale («Creo un breve piano di quali cose possono essere fatte prima che cominci il compito»); 3. <i>Trattare</i> la pressione temporale («Creo un piano di emergenza che descriva cosa fare in caso di schiacciante pressione temporale»); 4. Automonitorarsi («Entrambi i piani sono pronti?»). 	<p>Il paziente apprende una sequenza di passi da intraprendere per mantenere le intenzioni in comportamenti orientati agli obiettivi, attraverso cinque stadi successivi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fermarsi prima di agire («Cosa sto facendo?»); 2. Selezionare lo scopo («Quale obiettivo voglio raggiungere?»); 3. Fare una lista dei passi necessari (Quali tappe sono necessarie al perseguimento dell'obiettivo?»); 4. Imparare i passi («So quali sono le tappe da eseguire?»); 5. Verificare («Sto eseguendo esattamente ciò che mi ero prefissato?»).

Questa forma di intervento può essere erogata in modalità diverse, sia in formato individuale che di gruppo (Revell et al., 2015), con tempistiche che variano da pochi giorni a diversi mesi (Kim et al., 2018) ed è spesso affiancata da coaching strategico (Medalia & Lim, 2004). Tuttavia, nel contesto della depressione, l'efficacia dei diversi approcci e della durata dell'intervento non è ancora stata sufficientemente approfondita. In aggiunta, la RC tradizionale presenta alcune limitazioni, tra cui la mancanza di continuità degli interventi, la necessità di somministrazione da parte di personale specializzato e, quindi, il costo elevato.

Questi fattori possono ridurre l'accessibilità e l'efficacia dei programmi di riabilitazione per un ampio spettro di pazienti. Negli ultimi anni, sono stati perciò sviluppati approcci tecnologici più moderni, come software riabilitativi computerizzati, che offrono soluzioni per superare questi limiti. Tra i più noti rientrano programmi come Cogmed (Klingberg, 2001), Brain HQ (Merzenich, 2002) e ThinkRx (Gibson, 2003) (Castro et al., 2023). Ciononostante, pochi sono gli studi che analizzano la loro efficacia sulle FE nei soggetti con DDM. A tal proposito, due recenti studi hanno cercato di colmare queste lacune, analizzando l'impatto di alcuni protocolli di RC, compresi alcuni training cognitivi computerizzati, sulla cognizione dei soggetti con DDM.

Una prima revisione sistematica e metanalisi condotta da Thérond et al. (2021), ha esaminato 8 studi clinici controllati per valutare l'impatto della RC sulla cognizione globale e su sei domini cognitivi, prendendo in considerazione anche il formato delle sessioni (*individuali o di gruppo*), la durata del trattamento e l'età dei partecipanti come possibili moderatori dell'efficacia.

Gli autori hanno riscontrato un effetto significativo *elevato* della RC sulla memoria verbale ($g = 0,60$; $p < 0,0001$) e significativo *moderato* su attenzione/velocità di elaborazione ($g = 0,41$; $p = 0,04$), MdL ($g = 0,32$; $p = 0,02$) e funzionamento esecutivo ($g = 0,30$; $p = 0,02$), probabilmente a causa della loro maggiore compromissione rispetto ai domini di memoria visuospatiale e fluenza verbale, per i quali non sono stati riscontrati risultati significativi. L'analisi dei moderatori ha evidenziato che non vi sono differenze significative nei miglioramenti cognitivi ottenuti attraverso la RC individuale rispetto a quella di gruppo, suggerendo che entrambe le modalità possono risultare efficaci. Allo stesso modo, l'età dei partecipanti non ha influenzato l'efficacia del trattamento, e una durata più lunga del programma non ha comportato ulteriori vantaggi nella cognizione globale. Sebbene i risultati siano incoraggianti, alcune evidenze suggeriscono che in individui con schizofrenia, miglioramenti nella qualità della vita e nel funzionamento quotidiano possano manifestarsi con maggiore ritardo rispetto ai progressi cognitivi (Bowie et al., 2012).

Un secondo studio condotto da Mokhtari et al. (2023) ha realizzato una revisione sistematica e una metanalisi di 15 studi clinici randomizzati che hanno analizzato l'efficacia degli interventi cognitivi nel modulare la cognizione, ivi inclusi il dominio esecutivo, e la sintomatologia depressiva nei pazienti adulti affetti da DDM.

La revisione ha rivelato che la RC è efficace nel migliorare l'apprendimento verbale, la MdL e le FE nei pazienti con DDM. In particolare, l'analisi ha mostrato un effetto significativo *moderato* sulle FE ($d = 0,9$; $p = 0,001$), sull'apprendimento verbale ($d = 0,45$; $p = 0,007$) e sulla MdL ($d = 0,41$; $p < 0,001$). Tuttavia, non sono stati evidenziati effetti significativi circa l'attenzione e i sintomi depressivi.

Complessivamente, i risultati ottenuti da queste revisioni comprovano l'efficacia della RC nel migliorare le FE nei pazienti con depressione maggiore. I risultati ottenuti sono più incoraggianti rispetto a precedenti evidenze (Mazzucchi, 2020), probabilmente grazie all'inclusione di metodi computerizzati, che rappresentano un'opportunità particolarmente promettente per potenziare l'efficacia degli interventi sulle FE. Tali approcci favoriscono la personalizzazione e l'adattamento degli esercizi, migliorando il coinvolgimento del paziente e consentendo un monitoraggio continuo dei progressi (Lombardi, 2017), grazie ad un agente di sistema cognitivo artificiale (ACS) tramite cui è possibile fornire un feedback diretto e costante, migliorando così l'esperienza di apprendimento e facilitando l'interazione. Questa modalità di intervento offre ai professionisti una maggiore flessibilità nella gestione delle sessioni e del monitoraggio, senza trascurare l'importanza della compagnia, del supporto didattico e del follow-up del processo di intervento (Moore et al., 2019). Inoltre, la possibilità di accesso remoto decentralizza gli interventi e la natura *cross-platform* di alcune soluzioni migliora l'usabilità e riduce le limitazioni logistiche, consentendo ai soggetti di interagire con maggiore autonomia e facilitando un'esperienza di riabilitazione più efficace (Gray et al., 2019). In aggiunta, l'accesso remoto ha dimostrato di influenzare positivamente i tassi di ritenzione e di adesione al trattamento, portando a miglioramenti cognitivi e funzionali più significativi rispetto ad alcuni trattamenti tradizionali di laboratorio (Biagianti et al., 2017). Un ulteriore vantaggio degli approcci tecnologici è la capacità di fornire esperienze di integrazione sensoriale,

coinvolgendo diverse modalità sensoriali nello sviluppo delle attività, il che ha dimostrato di favorire l'apprendimento e la stimolazione cognitiva (Kavanaugh, 2018).

Per illustrare le metodologie della riabilitazione computerizzata, si presenta uno strumento di RC computerizzata particolarmente promettente, chiamato CogniPlus (Sturm, 2007; 2008), la cui efficacia sui pazienti con DDM è stata recentemente testata in uno studio pilota realizzato da Klojčnik & Bakracevic (2021) ed incluso nella metanalisi di Mokhtari et al. (2023). Si tratta di un software riabilitativo computerizzato progettato per migliorare le funzioni cognitive attraverso la riproduzione di scenari realistici e livelli di difficoltà adattabili (*Tabella 8*), che rendono l'esperienza coinvolgente e motivante.

Tabella 8. Struttura del programma riabilitativo computerizzato CogniPlus (Sturm, 2007; 2008)

Compito	Descrizione
Guida di una motocicletta in vari paesaggi (18 livelli)	Frenare (premere il pulsante) il più velocemente possibile all'apparire degli ostacoli, che possono essere preavvertiti (<i>warning</i> visivi o acustici) oppure apparire improvvisamente. L'incremento del livello è dato dalla riduzione del TR massimo permesso: aumenta con l'80% di TR corretti e diminuisce con TR < 50%.
Guida di un'automobile lungo un'autostrada trafficata (30 livelli)	Frenare (premere il pulsante) il più velocemente possibile quando la macchina precedente frena. In base alle prestazioni del soggetto variano: il traffico, la luce, la frequenza delle frenate e la latenza del <i>warning</i> .
Guida di un carrello di miniera dentro un tunnel (15 livelli per modalità)	Rispondere (premere il pulsante) il più velocemente possibile solo ad alcuni stimoli (acustici, visivi o cross-modalità) che arrivano in tre modalità: visiva (appaiono figure umane), acustica (compaiono suoni) o cross-modale (si deve rispondere a certe figure che fanno particolari suoni). In base alle prestazioni del soggetto variano: il numero degli stimoli critici e il TR massimo permesso.
Passeggero di una barca in un paesaggio africano (15 livelli per modalità)	Rispondere (premere il pulsante) il più velocemente possibile agli stimoli rilevanti ignorando i distrattori (visivi, acustici o combinati) in tre modalità: visiva, acustica o alternata. In base alle prestazioni del soggetto variano: il numero dei distrattori e il TR massimo permesso.
Addetto alla sicurezza in un aeroporto (15 livelli)	Risolvere i vari problemi (premere il pulsante) monitorando cinque canali di info-compiti: apertura/chiusura di porte di accesso, annunci, banco del check-in, nastro bagagli e telefono. In base alle prestazioni

del soggetto variano: il numero di canali coinvolti, la frequenza degli eventi, l'intertempo tra due eventi, la frequenza delle scene ed il TR massimo permesso. L'incremento del livello è dato dalla riduzione del TR massimo permesso: aumenta con l'85% di TR corretti e diminuisce con TR <70%.

Grazie alla sua elevata flessibilità, il sistema si presta a diverse applicazioni in ambito riabilitativo. Viene infatti utilizzato in numerosi contesti: ad esempio, per migliorare le abilità di guida (Casutt et al., 2014), per affinare i tempi di reazione negli sportivi (Abdullah & Mohammed, 2018) o per potenziare l'attenzione nei bambini con diagnosi di disturbo da deficit di attenzione/iperattività (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD; Hajiheidary et al., 2022). Sebbene i miglioramenti riabilitativi non siano uniformi (Klojčnik & Bakracevic, 2021), è importante notare che le FE costituiscono un costrutto ampio che include il coordinamento di molteplici funzioni di base, comprese le abilità attentive. Pertanto, è ragionevole ritenere che il miglioramento di alcune di queste funzioni possa riflettersi positivamente sull'incremento delle capacità esecutive, grazie al potenziamento delle abilità compensative.

4.2.2 Effetti della mindfulness e dell'esercizio fisico

Sebbene la cronicità, e quindi l'età, rappresenti uno dei principali moderatori della relazione tra depressione maggiore e compromissione esecutiva (Dotson et al., 2010; Hasselbalch et al., 2013; Allott et al., 2016; Semkovska et al., 2019; Dotson et al., 2020), i deficit esecutivi sono frequentemente osservati durante gli episodi di depressione giovanile (Snyder, 2013). Studi precedenti lo hanno attribuito alla maggiore incidenza nei giovani di pensieri negativi e ruminativi (Levens et al., 2009), che rallenta l'efficienza dei processi cognitivi, coerentemente con quanto postulato dalla teoria dell'allocazione delle risorse (Kahneman, 1973). Nei giovani, tale compromissione si traduce sovente in una ridotta performance accademica (Owens et al., 2012; Lu et al., 2017; Privitera et al., 2022) e questa nell'esacerbazione della sintomatologia depressiva stessa (Verboom et al., 2014). Pertanto, la ricerca si è interrogata sui possibili risvolti terapeutici di queste osservazioni, testando l'efficacia di alcuni protocolli sulla riduzione dei sintomi interferenti con l'attività cognitiva e valutato la possibilità di un riscontro sulle FE.

Dong et al. (2023) hanno esaminato l'impatto di un protocollo di mindfulness, valutando per la prima volta l'efficacia clinica di questo intervento sulle componenti esecutive di *inibizione*, *MdL* e *flessibilità cognitiva*, in pazienti con DDM, in linea con il modello di Miyake et al. (2000).

I partecipanti allo studio erano 60 giovani di età compresa tra i 15 e i 27 anni, con depressione valutata tramite i criteri del DSM-4 ed i sintomi controllati con HAM-D, selezionati dalla Tulip Sunshine Mental Health Organization (TSMHO), in assenza di esperienze pregresse di mindfulness. I partecipanti (suddivisi in *adolescenti* e *giovani adulti*) sono stati assegnati casualmente a due gruppi: un gruppo sperimentale, che ha ricevuto un training di mindfulness della durata complessiva di otto settimane, strutturato in sessioni settimanali di 90 minuti ciascuna e guidate da un formatore professionista (*Tabella 9*) e uno di controllo, che non avrebbe ricevuto il trattamento fino al termine dell'intervento.

Tabella 9. Struttura del programma di mindfulness adottato da Dong et al. (2023), modificato da Dong et al. (2023)

Settimana	Nome dell'unità	Contenuto
Sessione introduttiva	Stabilire modelli di consapevolezza	Formazione del gruppo e introduzione ai principi di base della mindfulness
Settimana 1	Diventare consapevoli delle normali fluttuazioni automatiche della mente	Sperimentare le fluttuazioni del pensiero tramite azioni come mangiare dell'uvetta
Settimana 2	Riconnettersi al corpo	Assumere consapevolezza cosciente del proprio corpo (body scan)
Settimana 3	Raccogliere la mente	Assumere consapevolezza del respiro e usarlo come punto di ancoraggio per la fluttuazione del pensiero
Settimana 4	Identificare le emozioni negative	Utilizzare brevi spazi di respirazione di tre minuti per imparare a "rispondere" alle difficoltà
Settimana 5	Accettare le cose così come sono	Apprendere la pratica dell'ascolto consapevole e non giudicante
Settimana 6	Distinguere il pensiero dalla verità	Osservare il proprio corpo attraverso posizioni yoga (stretching consapevole)
Settimana 7	Prendersi meglio cura di sé	Assumere consapevolezza del cammino
Settimana 8	Nuovo inizio	Integrare le competenze finora acquisite sulla consapevolezza del respiro, del corpo, dei suoni e dei pensieri

Durante l'intervento, i partecipanti apprendevano una varietà di tecniche di consapevolezza, come il body scan, l'ascolto consapevole e lo stretching consapevole ma, per rinforzare l'apprendimento, veniva indicato al gruppo sperimentale di dedicare 30-45 minuti a giorni alterni alla pratica a casa, utilizzando materiali audio-didattici registrati dal formatore e fornitigli nella sessione introduttiva.

Per misurare l'inibizione, la MdL e la flessibilità cognitiva, sono stati utilizzati rispettivamente il Test di Stroop, il compito N-back e il More-odd shifting Task (Figura 18). Quest'ultimo si svolge nel seguente modo: ai partecipanti vengono presentati numeri colorati (da 1 a 9, escluso il 5) e si chiede loro di giudicarli in base a due criteri: *grande/piccolo* quando il numero è verde (premendo "F" per i numeri inferiori a 5 e "J" per quelli superiori) oppure *pari/dispari* quando il numero è blu (premendo "F" per i numeri dispari e "J" per quelli pari) con l'obiettivo di rispondere il più velocemente possibile. Le prove si dividono in prove di commutazione (dove i criteri alternano tra *grande/piccolo* e *pari/dispari*) e di non commutazione (dove viene applicata sempre una sola regola) e la differenza nei tempi di reazione tra le due viene utilizzata come indicatore di flessibilità cognitiva: maggiore è la differenza, minore è la flessibilità cognitiva.

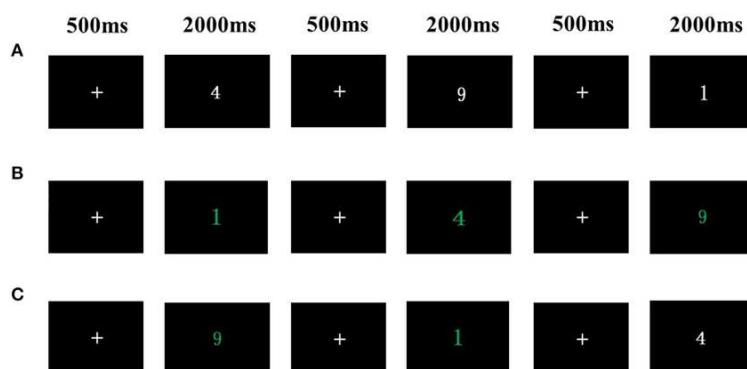


Figura 18. Rappresentazione semplificata del More-odd Shifting Task
(Fonte: Cui et al., 2021)

Per entrambi i gruppi (*sperimentale vs controllo*) e sottogruppi (*adolescenti vs giovani adulti*) le misurazioni sono state effettuate a *baseline* e post-intervento.

I risultati dello studio sono stati parzialmente soddisfacenti. In particolare, è stato osservato un miglioramento significativo nel controllo inibitorio, mentre la flessibilità cognitiva non ha mostrato miglioramenti. Risultati più complessi sono invece stati ottenuti per quanto riguarda la MdL. Verranno ora analizzati più nel dettaglio.

Per quanto concerne il controllo inibitorio, il training ha avuto un impatto positivo sulla performance misurata tramite il Test di Stroop, con un miglioramento del punteggio nel gruppo di mindfulness rispetto al gruppo di controllo. Questi risultati sono coerenti con studi precedenti che suggeriscono che il training può facilitare il processo di inibizione delle informazioni distraenti, migliorando la capacità di mantenere l'attenzione in situazioni di conflitto.

Nel compito di MdL, il training ha esercitato un effetto positivo principalmente nel gruppo *giovani adulti*, con miglioramenti significativi nel gruppo sperimentale nell'accuratezza rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, è importante notare che, sebbene si sia osservato un miglioramento nel tempo di reazione all'interno di questo gruppo, tale miglioramento non ha raggiunto la significatività statistica. Questa mancanza di significatività potrebbe essere attribuita a un compromesso tra velocità e accuratezza, oltre a una riduzione della potenza statistica dovuta alla dimensione del campione più contenuta nell'analisi dei sottogruppi. In contrapposizione, l'intervento di mindfulness non ha prodotto cambiamenti significativi nella prestazione degli adolescenti, né in termini di accuratezza né di tempo di reazione. Una spiegazione plausibile per questa discrepanza è rappresentata dal fatto che la MdL negli adolescenti è ancora in fase di maturazione, raggiungendo livelli di prestazione comparabili a quelli degli adulti solo attorno ai 19 anni. Pertanto, gli effetti positivi dell'allenamento alla consapevolezza sulla MdL sembrano emergere principalmente quando questa funzione cognitiva ha raggiunto uno sviluppo più maturo, come osservato nei giovani adulti.

Infine, i risultati non hanno evidenziato miglioramenti nella flessibilità cognitiva tra i partecipanti del gruppo sperimentale rispetto a quelli del gruppo di controllo, in

contrasto con studi precedenti incoraggianti. Tuttavia, è importante interpretare questi risultati tenendo in considerazione alcune osservazioni:

- Alcuni studi hanno utilizzato strumenti di misurazione diversi, mentre altri, sebbene impiegassero il compito di More-odd shifting, adottavano modalità di intervento differenti come l'esercizio fisico (Kujach et al., 2020);
- Le misurazioni hanno risentito dell'*effetto pratica*, pertanto studi futuri potrebbero considerare l'uso di una forma parallela del compito per attenuare questo fattore interferente.

Quindi, questo studio mostra che il training di mindfulness può migliorare il controllo inibitorio nei giovani con depressione, mentre i risultati riguardanti la flessibilità cognitiva restano incerti. I miglioramenti nella MdL sono stati riscontrati solo nei giovani adulti, suggerendo che l'efficacia dell'intervento potrebbe dipendere dall'età e dallo sviluppo cognitivo. Tuttavia, la varietà dei risultati e le limitazioni metodologiche, come l'affidabilità dei compiti utilizzati e le differenze nei campioni, indicano la necessità di ulteriori ricerche per approfondire l'impatto della mindfulness sulla salute mentale.

Con la stessa logica di Dong et al. (2023), Contreras-Osorio et al. (2022) hanno esaminato l'impatto dell'esercizio fisico negli adulti con DDM sul miglioramento della performance esecutiva, valutata attraverso le tre componenti del modello di Miyake et al. (2000) tramite la revisione sistematica e metanalisi di 7 studi pubblicati tra il 2008 e il 2021. Gli studi hanno complessivamente coinvolto 386 partecipanti nei gruppi sperimentali e 273 nei gruppi di controllo, con un'età compresa tra i 21 e i 51 anni. Gli interventi consistevano principalmente in programmi di allenamento aerobici (30-90 minuti per sessione, a cadenza bi o trisettimanale), affiancati in alcuni casi da trattamenti farmacologici o psicoterapici, con una durata variabile da 3 settimane a 4 mesi. Invece, le condizioni di controllo includevano attività come rilassamento, stretching e terapia occupazionale.

La metanalisi ha rivelato che gli interventi di esercizio fisico hanno un piccolo ma significativo effetto positivo ($ES = 0,33$; $p = 0,026$) sulla MdL negli adulti con

depressione lieve-moderata, in contrasto con precedenti revisioni che non avevano trovato evidenze significative in questo ambito. In particolare, lo studio di Bröchle et al. (2021) ha evidenziato un miglioramento notevole ($ES = 1,51$; $p = 0,000$), accompagnato da un significativo aumento della neuroplasticità, rilevata tramite stimolazione magnetica transcranica (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS) e stimolazione associativa accoppiata (Paired Associative Stimulation, PAS), specialmente in pazienti con una gravità psicologica più elevata.

Ciononostante, gli effetti dell'esercizio fisico sull'inibizione e sulla flessibilità cognitiva non sono stati altrettanto incoraggianti, con una dimensione dell'effetto non significativa in ambedue i casi.

Per quanto concerne l'inibizione, gli autori hanno identificato diverse motivazioni per l'assenza di miglioramenti significativi ($ES = 0,28$; $p = 0,222$), tra le quali: (1) alcune caratteristiche cliniche dei partecipanti, come la gravità sintomatologica; (2) la scarsa aderenza ai programmi, associata a risultati cognitivi inferiori; (3) fattori clinici e demografici, come il fumo e lo stato civile, che correlano all'aderenza; (4) la durata breve di alcuni programmi di intervento; infine, (5) la tipologia e la qualità delle misurazioni. In relazione a quest'ultimo punto, gli autori sottolineano che l'inclusione di misure non comportamentali, come in Olson et al. (2017), potrebbe risultare in effetti significativi. Tuttavia, questi dati non sono stati considerati nella metanalisi per garantire la comparabilità con gli altri studi, che si basavano esclusivamente su misure comportamentali. I risultati ottenuti a livello neurale (maggiore ampiezza di ERP N2 dopo l'intervento) suggeriscono inoltre che la scarsa performance complessiva potrebbe essere stata influenzata dalla breve durata dell'intervento (8 settimane), confermando l'importanza di questo fattore.

Infine, la metanalisi ha rilevato un effetto banale e non significativo per la flessibilità cognitiva ($ES = 0,09$; $p = 0,55$), ad eccezione dei risultati di Zhang & Chen (2019) e Bröchle et al. (2021).

Complessivamente, l'esercizio fisico è stato in grado di migliorare la MdL negli adulti con depressione lieve o moderata, come evidenziato dal confronto con condizioni di controllo in sette studi di qualità metodologica medio-alta. Tuttavia, gli effetti su inibizione e flessibilità cognitiva rimangono incerti, probabilmente a causa di variabili come la gravità della depressione, l'aderenza ai programmi e le caratteristiche metodologiche degli studi. Per chiarire meglio questi aspetti, le ricerche future dovrebbero considerare più a fondo i dettagli sugli interventi (conformità, motivazione, effetti avversi) e le caratteristiche dei partecipanti, come il background sociale e la storia sportiva, per sviluppare strategie terapeutiche più efficaci. Dall'analisi degli studi analizzati emerge però un dato rilevante, rappresentato dai risultati ottenuti da Brüche et al. (2021) in tutte e tre le componenti esecutive considerate, che si contraddistinguono per grandezza dell'effetto ($ES_1 = 1,51$; $ES_2 = 1,2$; $ES_3 = 0,80$) e significatività ($p_1 = 0.000$; $p_2 = 0.000$; $p_3 = 0.013$). Dato il carattere incoraggiante di questi risultati in tutte le aree indagate, le caratteristiche dell'intervento verranno ora esaminate più nel dettaglio in *Tabella 10*.

Tabella 10. Caratteristiche dell'intervento di Brüche et al. (2021)

Elemento dell'intervento	Descrizione
Durata complessiva	3 settimane, 180min/settimana (540 minuti in totale)
Frequenza	3 giorni/settimana (lunedì, mercoledì, venerdì)
Durata di ogni sessione	60 minuti continuativi per ogni sessione
Tipo di esercizio	Allenamenti di coordinazione, resistenza e forza, adattati alle capacità dei partecipanti e con misure preventive per ridurre il rischio di infortuni
Metodologia	Giochi interattivi di gruppo o in coppia, con ridotta competitività per stimolare la motivazione e promuovere una risposta emotiva positiva verso l'attività fisica
Riscaldamento	10" con attività fisiche e cognitive
Esempi di attività	Movimenti come cerchi con le braccia e sollevamento delle ginocchia, eseguiti in risposta a carte colorate
Guida	Un istruttore supervisiona costantemente ogni sessione e fornisce supporto motivazione per garantire la partecipazione attiva e il benessere
Monitoraggio	Misurazione della frequenza cardiaca durante le sessioni e valutazione dei progressi fisici

Nonostante i risultati ottenuti da Brüche et al. (2021) siano certamente incoraggianti e descrivano in modo chiaro la tipologia dell'intervento, rimane incerto il ruolo differenziale dei tre protocolli adottati (coordinazione, resistenza e forza). A tal proposito, un recente studio di Ren et al. (2024) si è proprio concentrato sull'effetto differenziale dell'allenamento *aerobico* rispetto a quello *anaerobico* sulla cognizione, con risultati promettenti rispetto alle FE, che verranno ora approfonditi.

Lo studio ha analizzato 12 studi clinici randomizzati, pubblicati tra il 2001 e il 2023, coinvolgendo un totale di 945 partecipanti con DDM. Gli studi selezionati hanno considerato i seguenti domini: attenzione, velocità di elaborazione, memoria e FE. I dati estratti includevano: (1) informazioni sugli studi (primo autore, anno di pubblicazione, criteri e strumenti diagnostici utilizzati per la diagnosi); (2) caratteristiche del campione (dimensione, età media, sesso, gravità sintomatologica, contesto clinico, farmacoterapia); (3) caratteristiche dello studio (tipologia del gruppo di controllo e uso combinato con antidepressivo); (4) caratteristiche dell'intervento (frequenza, intensità, durata delle sessioni, durata complessiva del programma). Questi criteri di codifica hanno permesso di analizzare l'impatto specifico di ciascuna variabile sull'efficacia dell'esercizio aerobico nel migliorare le funzioni cognitive.

I risultati principali indicano che l'esercizio aerobico migliora significativamente la funzione cognitiva complessiva, con un impatto significativo sulle FE e sulla memoria, funzione ancor più compromessa nel DDM (Semkovska et al., 2019), configurandosi come un promettente strumento non farmacologico di intervento. Nello specifico, l'esercizio aerobico ha prodotto miglioramenti significativi nelle FE, confermando i risultati di studi precedenti. Tuttavia, l'effetto osservato è stato leggermente inferiore rispetto ad altri studi, probabilmente a causa di differenze nei criteri di inclusione e nel numero di studi considerati. Questo sostiene ulteriormente l'idea che l'esercizio aerobico sia un intervento promettente per migliorare la funzione esecutiva negli adulti con depressione.

Un'importante scoperta riguarda la sinergia potenziale tra l'esercizio aerobico e le terapie standard. L'uso concomitante di antidepressivi è in grado di moderare

significativamente gli effetti dell'esercizio sulla FE, suggerendo che l'attività fisica possa amplificare i benefici farmacologici attraverso meccanismi neurobiologici, come l'aumento del BDNF e la promozione della neurogenesi. Tuttavia, questi benefici non si sono estesi in modo significativo ai partecipanti che facevano un uso misto di antidepressivi, evidenziando la necessità di ulteriori ricerche.

Le caratteristiche specifiche dell'intervento di esercizio aerobico, quali *intensità*, *frequenza*, *durata delle sessioni* e *durata totale*, sono risultate determinanti nei benefici cognitivi per gli adulti con DDM. In termini di intensità, l'esercizio aerobico di intensità mista, da moderata a vigorosa, ha mostrato un effetto significativo, con miglioramenti da piccoli a moderati nella funzione cognitiva. Al contrario, l'intensità moderata ha prodotto effetti favorevoli, ma non statisticamente significativi, suggerendo l'importanza di considerare diverse intensità nella formulazione delle prescrizioni di esercizio. La frequenza ideale per ottenere benefici cognitivi è risultata essere di 3 volte a settimana; al contrario, una frequenza di 2 volte a settimana non ha mostrato effetti significativi sulla funzione cognitiva. Anche la durata delle sessioni ha avuto un impatto considerevole: sessioni inferiori a 45 minuti e comprese tra 45 e 60 minuti hanno dimostrato benefici significativi, mentre sessioni superiori a 60 minuti non hanno prodotto miglioramenti. Inoltre, la durata complessiva dell'intervento è risultata cruciale: programmi di esercizio della durata di 12 settimane o meno hanno portato a miglioramenti significativi nella funzione cognitiva, mentre durate superiori non hanno mostrato gli stessi effetti positivi, contraddicendo ricerche precedenti che suggerivano vantaggi con interventi più lunghi.

Sebbene siano necessarie ulteriori ricerche per ottimizzare modalità e frequenza, i risultati attuali confermano l'efficacia dell'esercizio aerobico come strategia non farmacologica per migliorare il funzionamento cognitivo e contribuire anche al benessere complessivo degli adulti con DDM, favorendo il rilascio del BDNF e di neurotrasmettitori come serotonina e beta-endorfine (Sharifi et al., 2018) e, parimenti ai processi riabilitativi computerizzati, offre un'opportunità terapeutica altamente accessibile e personalizzabile, sebbene spesso trascurata (Ross et al., 2023). Inoltre, l'integrazione dell'esercizio nei protocolli di trattamento potrebbe potenziare l'efficacia delle terapie farmacologiche, creando un

approccio sinergico al recupero (Ren et al., 2024). Questo è particolarmente importante in un contesto in cui i pazienti possono beneficiare di interventi multimodali che affrontano non solo i sintomi, ma anche i fattori di rischio e le comorbidità, quali l'ansia (Bond et al., 2020). Pertanto, i professionisti della salute mentale dovrebbero considerare l'esercizio fisico come parte integrante della terapia, incoraggiando i pazienti a mantenere uno stile di vita attivo per ottimizzare i risultati clinici.

4.2.3 Un protocollo di neurofeedback

I ricercatori hanno osservato che le risposte ruminative, caratteristica cardine del quadro depressivo tipico, sono imputabili alla disfunzione esecutiva (Davis & Nolen-Hoeksema, 2000) e conseguenza della stessa ipoattivazione individuata come pattern neurobiologico del DDM (Ferdek et al., 2016). Sulla base di queste evidenze, sono stati sviluppati e validati diversi protocolli di neuromodulazione per intervenire su tali disfunzioni.

Recentemente, è stata esplorata l'efficacia di un protocollo basato sul Neurofeedback EEG (NF-EEG) tramite uno studio randomizzato controllato (RCT) di Yu et al. (2020) articolato in tre fasi principali (*Figura 19*). In questo studio gli autori esaminano specificamente gli effetti del Peak Alpha Frequency Neurofeedback (PAF NF), una tecnica di neurofeedback che si concentra sulla modulazione della frequenza alfa di picco (PAF) del cervello, frequenza tipicamente compresa tra 8 e 12 Hz e associata al livello di attivazione cognitiva.

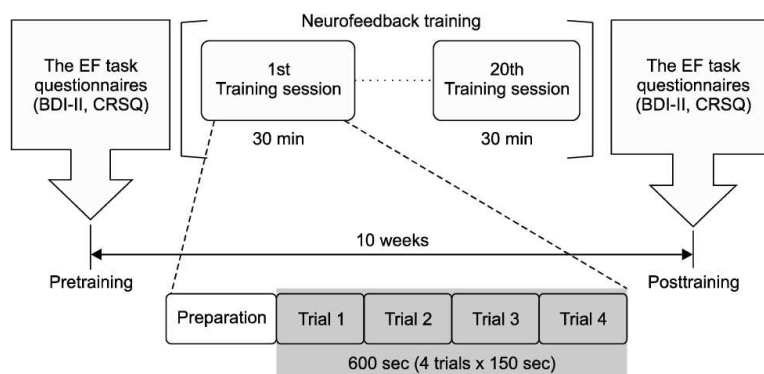


Figura 19. Procedura dello studio di Yu et al., (2020) (Fonte: Yu et al., 2020)

Durante la fase iniziale, 300 studenti dell'Università Fo Guang sono stati valutati attraverso la versione cinese del Beck Depression Inventory-II (BDI-II-C) e la forma breve del Chinese Response Style Questionnaire (CRSQ-SF) per la valutazione della gravità sintomatologica e dei sintomi ruminativi e di distrazione. Sulla base dei risultati ottenuti, 30 studenti con sintomi di depressione grave e forti tendenze alla ruminazione sono stati assegnati casualmente al gruppo sperimentale o al gruppo di controllo. Inoltre, per valutare il funzionamento esecutivo alla *baseline* è stata somministrata una versione computerizzata del Modified Sternberg Task, come da procedura illustrata in *Figura 20*. Dopo una fissazione di 500 millisecondi, venivano visualizzate due elenchi di tre parole ciascuno per 7,8 secondi: tre a valenza positiva (in rosso) e tre a valenza negativa (in blu). Successivamente, un cue colorato indicava quale dei due elenchi fosse rilevante e, poco dopo, compariva una parola da valutare come appartenente o meno all'elenco rilevante. Del compito viene misurato l'effetto di interferenza, in base al tempo impiegato dal partecipante per rispondere nella condizione *non rilevante*, indice di un'efficiente capacità di aggiornamento della MdL. È stato selezionato questo compito perché nei pazienti con depressione maggiore si rileva tipicamente un marcato effetto di intrusione, particolarmente pronunciato per la valenza negativa.

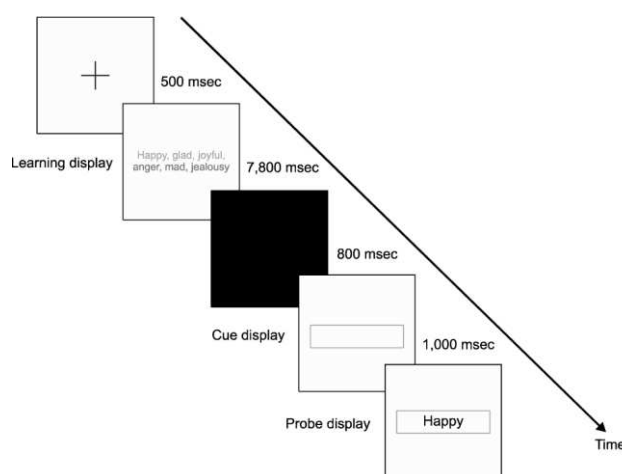


Figura 20. Rappresentazione semplificata del Modified Sternberg Task
(Fonte: Yu et al., 2020)

Nella seconda fase dello studio, il gruppo sperimentale ha partecipato a 20 sessioni di PAF NF, ciascuna della durata di 30 minuti, distribuite in un periodo di 10 settimane (2-3 sessioni a settimana), mentre il gruppo di controllo ha preso parte alle stesse 20 sessioni, ma senza ricevere alcun feedback EEG. Il neurofeedback è stato somministrato attraverso gli elettrodi prefrontali Fp1 e Fp2 in condizioni di occhi aperti, per evitare artefatti legati ai movimenti oculari. Durante ogni sessione, i partecipanti del gruppo sperimentale sono stati invitati a generare un feedback uditivo continuo, un tono puro di 400 Hz, attraverso un processo che mirava a potenziare la frequenza alfa di picco (PAF) nell'intervallo di 10-11 Hz, noto per essere correlato alle FE. Ogni sessione comprendeva una fase preparatoria e quattro *trials* di 150 secondi ciascuna, durante le quali il feedback uditivo veniva attivato quando l'attività EEG superava una soglia di 5 μ V nella banda PAF. Inoltre, al termine di ogni sessione, i partecipanti venivano invitati a fornire feedback sull'esperienza e a riflettere su eventuali cambiamenti percepiti nelle loro funzioni cognitive e nel benessere generale per facilitare l'auto-consapevolezza e l'auto-regolazione. Infine, dopo il completamento delle 20 sessioni, i partecipanti hanno nuovamente compilato i questionari e il Modified Sternberg Task somministrati nella prima fase.

Gli autori hanno testato la validità del protocollo in base ai criteri di addestrabilità, indipendenza e interpretabilità (Zoefel et al., 2011). Per quanto riguarda l'addestrabilità, sono stati analizzati i dati relativi alle attivazioni cerebrali dei partecipanti, considerando le sessioni dalla seconda alla ventesima. Questo approccio ha permesso di monitorare le variazioni nel tempo e di evidenziare l'efficacia del protocollo. L'indipendenza è stata valutata esaminando il miglioramento dell'attivazione nella banda 10-11 Hz, assicurando che non vi fossero alterazioni significative nelle altre bande alfa, il che dimostra che i risultati ottenuti erano specifici e non casuali. Infine, l'interpretabilità è stata indagata attraverso l'analisi delle variazioni nelle prestazioni delle FE tra i gruppi sottoposti a neurofeedback e quelli di controllo.

I risultati dello studio dimostrano che il PAF NF (10-11 Hz), potenziando l'attività corticale prefrontale legata al controllo esecutivo, può alleviare i deficit cognitivi

e i sintomi depressivi. Nello specifico, il protocollo adottato è stato in grado di incrementare l'efficienza della capacità di aggiornamento della MdL, con un ampio effetto osservato (*Figura 21*).

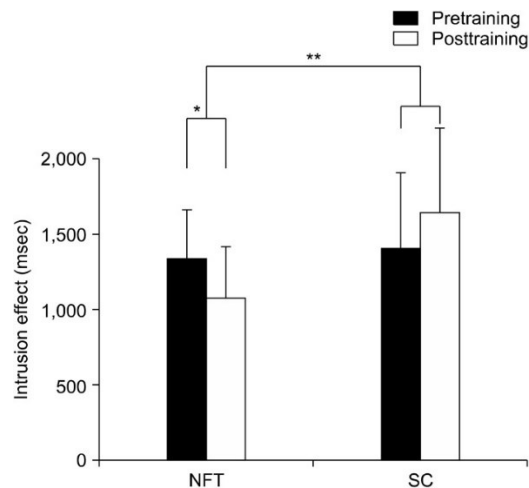


Figura 21. Prestazioni esecutive pre- e post-trattamento dello studio di Yu et al. (2020)
(Fonte: Yu et al., 2020)

Questi risultati sono in linea con studi precedenti che collegano l'attività della banda alfa alla regolazione delle FE e ai processi di MdL. Inoltre, la letteratura suggerisce che l'attività alfa, e in particolare la PAF, può giocare un ruolo cruciale nell'inibizione corticale e nella selezione attentiva. Questo meccanismo migliora la capacità di disimpegnarsi da pensieri ruminativi negativi, un problema comune nei soggetti depressi, facilitando un ripristino del benessere psicologico. L'attivazione della PAF, associata a regioni cerebrali come la PFC anteriore, potrebbe quindi supportare l'elaborazione di materiali affettivi e facilitare l'aggiornamento di informazioni nella MdL. Ciò è stato confermato dai miglioramenti osservati nel Modified Sternberg Task utilizzato nello studio. Inoltre, il protocollo ha comportato una riduzione marcata della ruminazione e dei sintomi depressivi nei partecipanti, suggerendo che il potenziamento delle FE potrebbe aiutare a gestire meglio le ruminazioni negative, contribuendo così a una diminuzione complessiva dei sintomi depressivi e a un aumento della qualità della vita. Tuttavia, ulteriori ricerche sono necessarie per validare i risultati su campioni più ampi e in popolazioni cliniche, nonché per esplorare l'efficacia di

protocolli di allenamento individualizzati. La considerazione di variabili quali il tipo di intervento e le caratteristiche individuali dei partecipanti sarà fondamentale per raffinare ulteriormente le strategie terapeutiche.

4.3 Il ruolo della compromissione esecutiva come indicatore di rischio della psicopatologia: il fattore p

L'elevato tasso di comorbidità tra condizioni psicopatologiche (Kessler et al., 2005) e l'importanza clinica di individuare indicatori precoci di rischio (Wahid et al., 2020) hanno condotto allo sviluppo di modelli transdiagnostici della psicopatologia e all'emergere del concetto di psicopatologia generale, noto anche come fattore p . Tale concetto assume ancor più rilevanza nel contesto della depressione, dato il suo elevato tasso di ricaduta e decorso cronico (Ferrari et al., 2010). All'interno di questo contesto teorico, la compromissione esecutiva si è rivelata un deficit cognitivo transdiagnostico, ovvero una condizione trasversale a diversi quadri psicopatologici (McTeague et al., 2016), ivi incluso il DDM. Alcuni autori suggeriscono che il nucleo concettuale del fattore p possa risiedere proprio nella disfunzione esecutiva; infatti, numerosi studi condotti su diverse popolazioni cliniche, dal bambino all'adulto, hanno riscontrato un'associazione tra ridotto funzionamento esecutivo ed elevati livelli del fattore p (Castellanos-Ryan et al., 2016; Bianco et al., 2017; Romer e Pizzagalli, 2022). Questa correlazione è supportata da ricerche genetiche (Grotzinger et al., 2019; Harden et al., 2020) e di neuroimaging (McTeague et al., 2017; Sha et al., 2019).

Lo studio di Romer & Pizzagalli (2022) rappresenta un contributo significativo in questo ambito di ricerca perché si propone di indagare se la ridotta performance esecutiva, coerentemente con i recenti sviluppi, possa fungere da predittore affidabile della psicopatologia.

Gli autori si sono serviti dei dati di un campione di preadolescenti di età compresa tra i 9 e i 12 anni (N=9845) tratti dall'*Adolescent Brain Cognitive Development* (ABCD), uno studio statunitense di ampia portata condotto allo scopo di indagare longitudinalmente lo sviluppo psicologico e neurobiologico. Il grande pregio di

questo studio risiede proprio nel disegno di ricerca adottato, che consente di stabilire una relazione temporale tra compromissione esecutiva e psicopatologia, a differenza di altri precedenti.

La raccolta dati si è svolta per un totale di tre anni, con riscontri ai follow-up successivi alla *baseline* rispettivamente del 95% (N=9244) e del 55% (N=5332). Gli strumenti dello studio comprendevano la Child Behavior Checklist (CBCL; Achenbach, 2009) per la valutazione della psicopatologia e la NIH Toolbox (Weintraub et al., 2013) per le misurazioni cognitive; inoltre, sono state raccolte le principali variabili demografiche e socioeconomiche del campione.

Le ipotesi dello studio erano che:

1. Ci fosse una relazione negativa tra funzionamento esecutivo e fattore p ;
2. La psicopatologia potesse predire in modo prospettico il funzionamento esecutivo;
3. Il funzionamento esecutivo potesse predire in modo prospettico la psicopatologia.

Lo studio ha evidenziato tre risultati principali che rafforzano la relazione complessa e bidirezionale tra FE e psicopatologia. In primo luogo, è stata osservata una correlazione negativa tra i punteggi delle FE e il fattore p , sia all'inizio dello studio che al termine del follow-up di due anni. Questo conferma l'ipotesi che una ridotta funzione esecutiva sia associata a livelli più elevati di psicopatologia. Questa correlazione si estende anche a fattori psicopatologici specifici, come i comportamenti esternalizzati e i problemi neuroevolutivi, mentre la somatizzazione ha mostrato una correlazione inversa solo marginalmente significativa nel follow-up a due anni. In secondo luogo, è emerso che i punteggi iniziali del fattore p hanno predetto un peggioramento delle FE nel follow-up a due anni, anche tenendo conto dei livelli basali delle FE. Questo dato conferma l'esistenza di una relazione bidirezionale: non solo le FE compromesse possono aumentare il rischio di psicopatologia, ma la presenza di una psicopatologia elevata può a sua volta compromettere ulteriormente le capacità esecutive nel tempo. Ogni sottogruppo di sintomi psicopatologici iniziali si è inoltre rivelato un

predittore significativo dei cambiamenti nelle FE, sottolineando l'influenza pervasiva e complessa della psicopatologia sulle capacità cognitive. Infine, i punteggi delle FE alla baseline non hanno predetto significativamente il fattore p durante il primo anno, ma hanno invece mostrato una chiara capacità predittiva nel follow-up a due anni. Questo risultato suggerisce che le FE potrebbero avere un effetto a lungo termine sui sintomi psicopatologici, piuttosto che un impatto immediato. Le FE iniziali sono risultate predittive di una riduzione nei comportamenti esternalizzati e nei problemi neuroevolutivi sia dopo un anno che dopo due anni. Allo stesso modo, hanno predetto una riduzione dei sintomi di somatizzazione e distacco solo al termine dei due anni, evidenziando che alcune manifestazioni psicopatologiche potrebbero richiedere un periodo più lungo per essere influenzate. Al contrario, i disturbi internalizzanti non sono stati significativamente predetti dalle FE, suggerendo una diversa dinamica nella loro relazione con il funzionamento esecutivo.

Complessivamente, la disfunzione esecutiva è considerata sia un fattore di rischio che una conseguenza della psicopatologia generale. La relazione tra FE e psicopatologia è risultata essere bidirezionale: non solo una compromissione delle FE può aumentare il rischio di sviluppare sintomi psicopatologici, ma la presenza di psicopatologia può a sua volta peggiorare il funzionamento esecutivo nel tempo. Le evidenze suggeriscono, quindi, che le FE potrebbero rappresentare un indicatore precoce di rischio per lo sviluppo di psicopatologia, prima dell'insorgenza della maggior parte dei disturbi mentali tipici dell'adolescenza. Coerentemente, alcuni autori suggeriscono addirittura che la disfunzione di alcune componenti esecutive possa figurare come un endofenotipo per il DDM (Liu et al., 2021) e, sebbene le prove a sostegno di questa ipotesi siano ancora limitate, la ricerca si sta rapidamente orientando verso questa direzione, non solo per quanto riguarda la depressione, ma anche per altre condizioni, come il disturbo dello spettro autistico (Demetriou et al., 2019), il disturbo bipolare (Valencia-Echeverry et al., 2021) e l'ADHD (Chen et al., 2021), in maniera conforme alle proposte teoriche del Research Domain Criteria (RDoC; NIMH, 2009).

Conclusioni

Le ricerche sulle FE nel DDM confermano una significativa compromissione (Snyder, 2013; Hsu & Davison, 2017; Moniz et al., 2017; Schwert, 2019). Rispetto all'inibizione, la sua compromissione non solo incide sulla performance ai test, quali lo Stroop (Stroop, 1935) ed il CWIT (D-KEFS; Delis, Kaplan, & Kramer, 2001), ma anche sulla ruminazione e sulla gestione dei pensieri intrusivi tipici della depressione (Joorman & Gotlib, 2009). Allo stesso modo, la capacità di aggiornamento della MdL risulta compromessa, specialmente nel compito 2-back (Kirchner, 1958; Mackworth, 1959), accompagnata da una generale lentezza nell'esecuzione ma non da difficoltà di tipo attentivo (Snyder, 2013; Nikolin, 2021). I risultati sulla flessibilità cognitiva sono più contrastanti, con alcuni studi che riportano risultati significativi (Snyder, 2013; Liu et al., 2021), ed altri che rilevano compromissioni meno rilevanti (Kriesche et al., 2023), probabilmente a causa di differenze metodologiche e nel campionamento.

La compromissione delle FE sembra essere indipendente dalla gravità della sintomatologia, ma piuttosto influenzata dal numero di episodi depressivi precedenti e dall'età, confermando l'ipotesi del "deficit cicatriziale", secondo cui ogni episodio lascia un'impronta persistente sulle capacità cognitive del paziente (Austin et al., 2001; Allott et al., 2016). La cronicità del disturbo si riflette non solo a livello esecutivo, ma anche nel deterioramento generale del funzionamento quotidiano, correlandosi a disabilità funzionale (Rock et al., 2014), a una ridotta qualità della vita (Cotrena et al., 2016) e un aumentato rischio di sviluppare demenza (Kessing & Andersen, 2017). Questi deficit sono inoltre associati a un rischio più elevato di sviluppare altre patologie psichiatriche, come suggerito dal concetto di fattore *p*. La compromissione esecutiva può predire anche il rischio di suicidio, soprattutto nei pazienti con ridotta flessibilità cognitiva, rendendola un elemento cruciale nella valutazione del rischio clinico (Ho et al., 2018; Riere-Serra et al., 2023).

Gli interventi riabilitativi offrono prospettive promettenti per il miglioramento delle funzioni cognitive compromesse. La RC si conferma uno strumento efficace, ma

l'integrazione di tecnologie avanzate come i software Cogmed (Klingberg, 2001), Brain HQ (Merzenich, 2002) e ThinkRx (Gibson, 2003) sta rivoluzionando il panorama degli interventi, grazie alla loro capacità di garantire maggiore accessibilità, flessibilità e costi ridotti. Allo stesso tempo, approcci alternativi come la mindfulness, l'esercizio fisico e il neurofeedback EEG stanno guadagnando popolarità; tuttavia, i risultati in termini di flessibilità cognitiva rimangono tra i meno incoraggianti (Dong et al., 2023; Contreras-Osorio et al., 2022). La neuroplasticità gioca un ruolo centrale in questi interventi, poiché la capacità del cervello di adattarsi rappresenta una speranza concreta per un recupero funzionale a lungo termine. Cionostante, studi futuri sono indispensabili per esplorare l'efficacia a lungo termine delle nuove tecnologie di intervento.

In conclusione, la compromissione esecutiva nel DDM è una dimensione cruciale del disturbo, con importanti implicazioni cliniche. In particolare, il recupero delle FE si configura come un promettente obiettivo per interventi terapeutici precoci e transdiagnostici, utili a prevenire l'insorgenza e la cronicizzazione della psicopatologia e a migliorare le competenze cognitive successive, oltre a favorire una migliore gestione clinica del DDM. L'integrazione di una valutazione neuropsicologica completa delle funzioni cognitive ed esecutive risulterebbe determinante per elevare la qualità delle cure e favorire il recupero della funzionalità globale premorbo. Alla luce di ciò, si suggerisce di considerare questi risultati per valutare l'utilità di un approccio integrato tra psicoterapia e riabilitazione neuropsicologica per la gestione clinica del DDM.

Bibliografia

Ahern, E., White, J., & Slattery, E. (2024). Change in Cognitive Function over the Course of Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neuropsychology review*, 10.1007/s11065-023-09629-9.

Alavi, S. S., Mohammadi, M. R., Souri, H., Mohammadi Kalhori, S., Jannatifard, F., & Sepahbodi, G. (2017). Personality, Driving Behavior and Mental Disorders Factors as Predictors of Road Traffic Accidents Based on Logistic Regression. *Iranian journal of medical sciences*, 42(1), 24–31.

Alford, B. A., Lester, J. M., Patel, R. J., Buchanan, J. P., & Giunta, L. C. (1995). Hopelessness predicts future depressive symptoms: A prospective analysis of cognitive vulnerability and cognitive content specificity. *Journal of Clinical Psychology*, 51(3), 331–339.

Allott, K., Fisher, C. A., Amminger, G. P., Goodall, J., & Hetrick, S. (2016). Characterizing neurocognitive impairment in young people with major depression: state, trait, or scar? *Brain and behavior*, 6(10), e00527.

Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Metalsky, G. I., & Hartlage, S. (1988). The hopelessness theory of depression: attributional aspects. *The British journal of clinical psychology*, 27(1), 5–21.

Amodio, P., Wenin, H., Del Piccolo, F., Mapelli, D., Montagnese, S., Pellegrini, A., Musto, C., Gatta, A., & Umiltà, C. (2002). Variability of trail making test, symbol digit test and line trait test in normal people. A normative study taking into account age-dependent decline and sociobiological variables. *Aging clinical and experimental research*, 14(2), 117–131.

Anacker, C., Zunszain, P. A., Cattaneo, A., Carvalho, L. A., Garabedian, M. J., Thuret, S., Price, J., & Pariante, C. M. (2011). Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Molecular psychiatry*, 16(7), 738–750.

- Au, J., Sheehan, E., Tsai, N., Duncan, G. J., Buschkuhl, M., & Jaeggi, S. M. (2015). Improving fluid intelligence with training on working memory: a meta-analysis. *Psychonomic bulletin & review*, 22(2), 366–377.
- Austin, M. P., Mitchell, P., & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 178, 200–206.
- Azzam, H. M., El Missiry, A. A., Mohsen, N. M., Aziz, K. A., Hendawy, H. F., Khalifa, A. G., & Negm, A. A. (2020). Comparing cognitive dysfunction in euthymic patients with first episode and recurrent episodes of major depression. *Egyptian Journal of Psychiatry*, 41(2), 89-96.
- Badre, D., & D'Esposito, M. (2007). Functional magnetic resonance imaging evidence for a hierarchical organization of the prefrontal cortex. *Journal of cognitive neuroscience*, 19(12), 2082–2099.
- Badre, D., & D'Esposito, M. (2009). Is the rostro-caudal axis of the frontal lobe hierarchical? *Nature reviews. Neuroscience*, 10(9), 659–669.
- Badre, D., & Desrochers, T. M. (2019). Hierarchical cognitive control and the frontal lobes. *Handbook of clinical neurology*, 163, 165–177.
- Badre, D., & Nee, D. E. (2018). Frontal Cortex and the Hierarchical Control of Behavior. *Trends in cognitive sciences*, 22(2), 170–188.
- Balestrieri, M., Rucci, P., Amendola, D., Bonizzoni, M., Cerveri, G., Colli, C., Dragogna, F., Ducci, G., Elmo, M. G., Ghio, L., Grasso, F., Locatelli, C., Mencacci, C., Monaco, L., Nicotra, A., Piccinini, G., Pischiutta, L., Toscano, M., Vaggi, M., Villari, V., ... Bondi, E. (2021). Emergency Psychiatric Consultations During and After the COVID-19 Lockdown in Italy. A Multicentre Study. *Frontiers in psychiatry*, 12, 697058.
- Barbàra, E. (2013). Come conoscere e combattere la depressione (Vol. 123). *Newton Compton Editori*.

- Barbas, H., & Zikopoulos, B. (2007). The prefrontal cortex and flexible behavior. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 13(5), 532–545.
- Beck, A. T. (1979). Cognitive therapy and the emotional disorders. *Penguin*.
- Beck, A. T. (1993). Cognitive therapy: Past, present, and future. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 61(2), 194–198.
- Biagianti, B., Fisher, M., Howard, L., Rowlands, A., Vinogradov, S., & Woolley, J. (2017). Feasibility and preliminary efficacy of remotely delivering cognitive training to people with schizophrenia using tablets. *Schizophrenia research. Cognition*, 10, 7–14.
- Bond, G., Stanton, R., Wintour, S. A., Rosenbaum, S., & Rebar, A. L. (2020). Do exercise trials for adults with depression account for comorbid anxiety? A systematic review. *Mental health and physical activity*, 18, 100320.
- Braithwaite, E. C., Murphy, S. E., & Ramchandani, P. G. (2014). Prenatal risk factors for depression: a critical review of the evidence and potential mechanisms. *Journal of developmental origins of health and disease*, 5(5), 339-350.
- Brüchle, W., Schwarzer, C., Berns, C., Scho, S., Schneefeld, J., Koester, D., ... & Rosenkranz, K. (2021). Physical activity reduces clinical symptoms and restores neuroplasticity in major depression. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 660642.
- Carpiniello, B., Tusconi, M., Zanalda, E., Di Sciascio, G., Di Giannantonio, M., & Executive Committee of The Italian Society of Psychiatry (2020). Psychiatry during the Covid-19 pandemic: a survey on mental health departments in Italy. *BMC psychiatry*, 20(1), 593.
- Casutt, G., Theill, N., Martin, M., Keller, M., & Jäncke, L. (2014). The drive-wise project: driving simulator training increases real driving performance in healthy older drivers. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 85.
- Chan, V. K. Y., Leung, M. Y. M., Chan, S. S. M., Yang, D., Knapp, M., Luo, H., ... & Li, X. (2024). Projecting the 10-year costs of care and mortality burden of

depression until 2032: a Markov modelling study developed from real-world data. *The Lancet Regional Health–Western Pacific*, 45.

Chohedri, E., Jamedar, M., Sarani, E. M., Oji, B., & Mani, A. (2022). Assessing the possible effect of depression on driving behavior: A cross-sectional study. *Archives of Neuroscience*, 9(4).

Cristofori, I., Zhong, W., Chau, A., Solomon, J., Krueger, F., & Grafman, J. (2015). White and gray matter contributions to executive function recovery after traumatic brain injury. *Neurology*, 84(14), 1394–1401.

Cui, L., Li, S., Wang, S., Wu, X., Liu, Y., Yu, W., ... & Li, B. (2024). Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 30.

Cui, L., Tao, S., Yin, H. C., Shen, Q. Q., Wang, Y., Zhu, L. N., & Li, X. J. (2021). Tai Chi Chuan alters brain functional network plasticity and promotes cognitive flexibility. *Frontiers in Psychology*, 12, 665419.

Cuomo, A., & Fagiolini, A. Disturbo depressivo maggiore e sintomi somatici (2019). *Rivista Società Italiana di Medicina Generale*, 26(2).

D'Alessio, C. (2020). Modelli generativi transdisciplinari in pedagogia medica: educazione alla salute e prevenzione dello stress nelle professioni di cura. *Aspetti neuroscientifici e clinico-esistenziali. Formazione & insegnamento*, 18(1 Tome I), 46-58.

de Oliveira, C., Saka, M., Bone, L., & Jacobs, R. (2023). The role of mental health on workplace productivity: a critical review of the literature. *Applied health economics and health policy*, 21(2), 167-193.

Demetriou, E. A., DeMayo, M. M., & Guastella, A. J. (2019). Executive Function in Autism Spectrum Disorder: History, Theoretical Models, Empirical Findings, and Potential as an Endophenotype. *Frontiers in psychiatry*, 10, 753.

Den Hartog, H. M., Derix, M. M. A., Van Bemmelen, A. L., Kremer, B., & Jolles, J. (2003). Cognitive functioning in young and middle-aged unmedicated out-

patients with major depression: testing the effort and cognitive speed hypotheses. *Psychological medicine*, 33(8), 1443-1451.

den Heijer, T., van der Lijn, F., Vernooij, M. W., de Groot, M., Koudstaal, P. J., van der Lugt, A., ... & Breteler, M. M. (2012). Structural and diffusion MRI measures of the hippocampus and memory performance. *Neuroimage*, 63(4), 1782-1789.

Di Sciascio, G., Furio, M. A., & Palumbo, C. (2015). Deficit cognitivi nella malattia depressiva: quanti e quali strumenti per identificarli? *Rivista di Psichiatria*, 50(3), 110-117.

Dong, M., Li, Y., & Zhang, Y. (2023). The effect of mindfulness training on executive function in youth with depression. *Acta psychologica*, 235, 103888.

Dotson VM, Beydoun MA, & Zondemran AB (2010). Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*, 75(1), 27–34.

Dotson, V. M., McClintock, S. M., Verhaeghen, P., Kim, J. U., Draheim, A. A., Syzmkowicz, S. M., Gradone, A. M., Bogoian, H. R., & Wit, L. (2020). Depression and Cognitive Control across the Lifespan: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology review*, 30(4), 461–476.

Drevets, W. C. (2007). Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121(1), 499-527.

Ellenbogen, M. A., Tsekova, V., & Serravalle, L. (2019). Hormones and major depressive disorder. In *The Oxford Handbook of Evolutionary Psychology and Behavioral Endocrinology* (p. 381). Oxford University Press.

Favaro, A., & Sambataro, F. (a cura di). (2021). *Manuale di psichiatria*. Piccin Nuova Libreria.

Fondazione Onda, Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere, "Depressione: sfida del secolo", 2019.

Franza, F. Aspetti cognitivi della depressione fra stabilità e instabilità timica. *Depressione: Parliamone Insieme*, 41.

Friedrich, M. J. (2017). Depression is the leading cause of disability around the world. *Jama*, 317(15), 1517-1517.

Fu, G. H., Chen, W., Li, H. M., Wang, Y. F., Liu, L., & Qian, Q. J. (2021). A potential association of RNF219-AS1 with ADHD: Evidence from categorical analysis of clinical phenotypes and from quantitative exploration of executive function and white matter microstructure endophenotypes. *CNS neuroscience & therapeutics*, 27(5), 603–616.

Gafarov, V. V., Gromova, E. A., Gubina, M. A., Gagulin, I. V., Maksimov, V. N., & Gafarova, A. V. (2024). Association of Polymorphisms of the Serotonin Transporter Gene SLC6A4 with Depression. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 54(5), 655-659.

Gergelyfi, M., Sanz-Arigita, E. J., Solopchuk, O., Dricot, L., Jacob, B., & Zenon, A. (2021). Mental fatigue correlates with depression of task-related network and augmented DMN activity but spares the reward circuit. *Neuroimage*, 243, 118532.

Germain, A., & Kupfer, D. J. (2008). Circadian rhythm disturbances in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 23(7), 571-585.

Gibson, K., Mitchell, T., & Tenpas, D. (2003). ThinkRx: Cognitive Training Procedures Workbook. *Colorado Springs: LearningRx*.

Gildengers, A. G., Butters, M. A., Chisholm, D., Anderson, S. J., Begley, A., Holm, M., ... & Mulsant, B. H. (2012). Cognition in older adults with bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar disorders*, 14(2), 198-205.

Giudici, M., Beccaluva, E., Gianotti, M., Barbieri, J., Caslini, G., & Garzotto, F. (2022, June). A Pilot Study on Interactive Multisensory Environments for Neuropsychological Assessment. In *Proceedings of the 2022 International Conference on Advanced Visual Interfaces* (pp. 1-5).

- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American journal of psychiatry*, *160*(4), 636-645.
- Gray, S. I., Robertson, J., Manches, A., & Rajendran, G. (2019). BrainQuest: The use of motivational design theories to create a cognitive training game supporting hot executive function. *International Journal of Human-Computer Studies*, *127*, 124-149.
- Greenberg, P., Chitnis, A., Louie, D., Suthoff, E., Chen, S. Y., Maitland, J., ... & Kessler, R. C. (2023). The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2019). *Advances in Therapy*, *40*(10), 4460-4479.
- Grierson, A. B., Hickie, I. B., Naismith, S. L., Hermens, D. F., Scott, E. M., & Scott, J. (2016). Circadian rhythmicity in emerging mood disorders: state or trait marker? *International journal of bipolar disorders*, *4*, 1-7.
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1979). Automatic and effortful processes in memory. *Journal of experimental psychology: General*, *108*(3), 356.
- Hasselbalch, B. J., Knorr, U., Hasselbalch, S. G., Gade, A., & Kessing, L. V. (2013). The cumulative load of depressive illness is associated with cognitive function in the remitted state of unipolar depressive disorder. *European Psychiatry*, *28*(6), 349-355.
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stöber, G., Riederer, P., Bengel, D., & Lesch, K. P. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of neurochemistry*, *66*(6), 2621-2624.
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, *23*(5), 477-501.
- Jahan-Mihan, A., Stevens, P., Medero-Alfonso, S., Brace, G., Overby, L. K., Berg, K., & Labyak, C. (2024). The Role of Water-Soluble Vitamins and Vitamin D in Prevention and Treatment of Depression and Seasonal Affective Disorder in Adults. *Nutrients*, *16*(12), 1902.

Jones, N. P., Siegle, G. J., & Thase, M. E. (2008). Effects of rumination and initial severity on remission to cognitive therapy for depression. *Cognitive Therapy and Research*, 32, 591-604.

Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2009). Emotion regulation in depression: Relation to cognitive inhibition. *Cognition and Emotion*, 24 (2), 281–298.

Kavanaugh, B. C., Tuncer, O. F., & Wexler, B. E. (2019). Measuring and improving executive functioning in the classroom. *Journal of Cognitive Enhancement*, 3, 271-280.

Kessing, L. V., & Andersen, P. K. (2017). Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(1), 51-64.

Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 617-627.

Klojčnik, M., & Bakracevic, K. (2023). The effectiveness of computerized cognitive remediation therapy (CCRT) for deficits in attention and executive functions in depression: A pilot study. *Applied neuropsychology. Adult*, 30(3), 306–314.

Koechlin, E., & Summerfield, C. (2007). An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends in cognitive sciences*, 11(6), 229-235.

Kriesche, D., Woll, C. F. J., Tschentscher, N., Engel, R. R., & Karch, S. (2023). Neurocognitive deficits in depression: a systematic review of cognitive impairment in the acute and remitted state. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 273(5), 1105–1128.

Lemos-Miller, A., & Kearney, C. A. (2006). Depression and ethnicity as intermediary variables among dissociation, trauma-related cognitions, and PTSD symptomatology in youths. *The Journal of nervous and mental disease*, 194(8), 584-590.

Levin, H. S., High, W. M., Goethe, K. E., Sisson, R. A., Overall, J. E., Rhoades, H. M., Eisenberg, H. M., Kalisky, Z., & Gary, H. E. (1987). The neurobehavioural

rating scale: assessment of the behavioural sequelae of head injury by the clinician. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 50(2), 183–193.

Liu, H., Funkhouser, C. J., Langenecker, S. A., & Shankman, S. A. (2021). Set Shifting and Inhibition Deficits as Potential Endophenotypes for Depression. *Psychiatry research*, 300, 113931.

Luck, T., & Luck-Sikorski, C. (2021). Feelings of guilt in the general adult population: prevalence, intensity and association with depression. *Psychology, health & medicine*, 26(9), 1143-1153.

Maier, S. F., & Seligman, M. E. (1976). Learned helplessness: theory and evidence. *Journal of experimental psychology: general*, 105(1), 3.

Mazzucchi, A. (2020). *La riabilitazione neuropsicologica: Premesse teoriche e applicazioni cliniche* (4^a ed.). Edra.

McGarry, L. M., & Carter, A. G. (2017). Prefrontal Cortex Drives Distinct Projection Neurons in the Basolateral Amygdala. *Cell reports*, 21(6), 1426–1433.

McIntyre, R. S., Soczynska, J. Z., Woldeyohannes, H. O., Alsuwaidan, M. T., Cha, D. S., Carvalho, A. F., ... & Kennedy, S. H. (2015). The impact of cognitive impairment on perceived workforce performance: results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *Comprehensive Psychiatry*, 56, 279-282.

Mencacci, C., & Salvi, V. (2021). Expected effects of COVID-19 outbreak on depression incidence in Italy. *Journal of affective disorders*, 278, 66–67.

Menon, V., & D'Esposito, M. (2022). The role of PFC networks in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 90-103.

Miranda, R., & Nolen-Hoeksema, S. (2007). Brooding and reflection: rumination predicts suicidal ideation at 1-year follow-up in a community sample. *Behaviour research and therapy*, 45(12), 3088–3095.

Moore, A. L., Carpenter, D. M., Miller, T. M., & Ledbetter, C. (2019). Comparing two methods of delivering ThinkRx cognitive training to children ages 8–14: a

randomized controlled trial of equivalency. *Journal of Cognitive Enhancement*, 3, 261-270.

Nikolin, S., Tan, Y. Y., Schwaab, A., Moffa, A., Loo, C. K., & Martin, D. (2021). An investigation of working memory deficits in depression using the N-back task: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 284, 1–8.

Nuño, L., Gómez-Benito, J., Carmona, V. R., & Pino, O. (2021). A systematic review of executive function and information processing speed in major depression disorder. *Brain Sciences*, 11(2), 147.

Owens, M., Stevenson, J., Hadwin, J. A., & Norgate, R. (2012). Anxiety and depression in academic performance: An exploration of the mediating factors of worry and working memory. *School psychology international*, 33(4), 433-449.

Partonen, T. (1994). The molecular basis for winter depression. *Annals of medicine*, 26(4), 239-243.

Paskaleva-Yankova, A. (2022). Interpersonal and intersubjective alienation in social stigmatization and depression. *Psychopathology*, 55(3-4), 201-210.

Pastis, I., Santos, M. G., & Paruchuri, A. (2024). Exploring the role of inflammation in major depressive disorder: beyond the monoamine hypothesis. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 17, 1282242.

Pennartz, C. M., Groenewegen, H. J., & Lopes da Silva, F. H. (1994). The nucleus accumbens as a complex of functionally distinct neuronal ensembles: an integration of behavioural, electrophysiological and anatomical data. *Progress in neurobiology*, 42(6), 719–761.

Pizzagalli D. A. (2011). Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(1), 183–206.

Pizzagalli, D. A., & Roberts, A. C. (2022). Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 47(1), 225–246.

Podjarny, G. (2015). A Tale of Two Flexibilities: Preschoolers' Developing Consecutive and Concurrent Cognitive Flexibility Skills (Doctoral dissertation, Carleton University).

Price, J. L., & Drevets, W. C. (2012). Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends in cognitive sciences*, 16(1), 61-71.

Priftis, K. (2023). *Valutazione dei deficit esecutivi [5-7]*. Università degli Studi di Padova, Corso di Valutazione neuropsicologica.

Rahnev, D. (2017). Top-Down Control of Perceptual Decision Making by the Prefrontal Cortex. *Current Directions in Psychological Science*, 26(5), 464-469.

Rana, T., Behl, T., Sehgal, A., Srivastava, P., & Bungau, S. (2021). Unfolding the role of BDNF as a biomarker for treatment of depression. *Journal of Molecular Neuroscience*, 71(10), 2008-2021.

Ratiu, P., Talos, I. F., Haker, S., Lieberman, D., & Everett, P. (2004). The tale of Phineas Gage, digitally remastered. *Journal of neurotrauma*, 21(5), 637–643.

Reid-Arndt, SA, Nehl, C., & Hinkebein, J. (2007). La Frontal Systems Behaviour Scale (FrSBe) come predittore dell'integrazione nella comunità in seguito a un trauma cranico. *Brain Injury*, 21 (13-14), 1361–1369.

Rhee, T. G., Shim, S. R., Manning, K. J., Tennen, H. A., Kaster, T. S., d'Andrea, G., ... & Steffens, D. C. (2024). Neuropsychological Assessments of Cognitive Impairment in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis with Meta-Regression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 93(1), 8-23.

Riera-Serra, P., Gili, M., Navarra-Ventura, G., Del Amo, A. R. L., Montañó, J. J., Coronado-Simsic, V., ... & Roca, M. (2023). Longitudinal associations between executive function impairments and suicide risk in patients with major depressive disorder: A 1-year follow-up study. *Psychiatry research*, 325, 115235.

Roberts, H., Jacobs, R. H., Bessette, K. L., Crowell, S. E., Westlund-Schreiner, M., Thomas, L., ... & Watkins, E. R. (2021). Mechanisms of rumination change in adolescent depression (RuMeChange): study protocol for a randomised

controlled trial of rumination-focused cognitive behavioural therapy to reduce ruminative habit and risk of depressive relapse in high-ruminating adolescents. *BMC psychiatry*, 21(1), 206.

Robledo-Castro, C., Castillo-Ossa, L. F., & Corchado, J. M. (2023). Artificial cognitive systems applied in executive function stimulation and rehabilitation programs: a systematic review. *Arabian journal for science and engineering*, 48(2), 2399-2427.

Roca, M., Vives, M., López-Navarro, E., García-Campayo, J., & Gili, M. (2015). Cognitive impairments and depression: a critical review. *Actas espanolas de psiquiatria*, 43(5), 187–193.

Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(10), 2029-2040.

Rolls, E. T., Cheng, W., & Feng, J. (2020). The orbitofrontal cortex: reward, emotion and depression. *Brain communications*, 2(2), fcaa196.

Romer, A. L., & Pizzagalli, D. A. (2021). Is executive dysfunction a risk marker or consequence of psychopathology? A test of executive function as a prospective predictor and outcome of general psychopathology in the adolescent brain cognitive development study®. *Developmental cognitive neuroscience*, 51, 100994.

Ross, R. E., VanDerwerker, C. J., Saladin, M. E., & Gregory, C. M. (2023). The role of exercise in the treatment of depression: biological underpinnings and clinical outcomes. *Molecular psychiatry*, 28(1), 298-328.

Saylik, R., & Szameitat, A. J. (2018). The association between negative attributional style and working memory performance.

Schildkraut J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *The American journal of psychiatry*, 122(5), 509–522.

Schmid, M., & Hammar, A. (2013). A follow-up study of first episode major depressive disorder. Impairment in inhibition and semantic fluency-potential predictors for relapse? *Frontiers in psychology*, 4, 633.

Scott-Parker, B., Watson, B., King, M. J., & Hyde, M. K. (2012). The influence of sensitivity to reward and punishment, propensity for sensation seeking, depression, and anxiety on the risky behaviour of novice drivers: a path model. *British journal of psychology (London, England: 1953)*, 103(2), 248–267

Seligman, M. E., & Maier, S. F. (1967). Failure to escape traumatic shock. *Journal of Experimental Psychology*, 74(1), 1–9.

Semendeferi, K., Lu, A., Schenker, N., & Damasio, H. (2002). Humans and great apes share a large frontal cortex. *Nature neuroscience*, 5(3), 272–276.

Semkovska, M., Quinlivan, L., O'Grady, T., Johnson, R., Collins, A., O'Connor, J., Knittle, H., Ahern, E., & Gload, T. (2019). Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 6(10), 851–861.

Sharifi, M., Hamedinia, M. R., & Hosseini-Kakhak, S. A. (2018). The effect of an exhaustive aerobic, anaerobic and resistance exercise on serotonin, beta-endorphin and BDNf in students. *Physical education of students*, (5), 272-277.

Silvestri, C., Carpita, B., Cassioli, E., Lazzeretti, M., Rossi, E., Messina, V., Castellini, G., Ricca, V., Dell'Osso, L., Bolognesi, S., Fagiolini, A., Voller, F., & Mental Disorders Study group (2023). Prevalence study of mental disorders in an Italian region. Preliminary report. *BMC psychiatry*, 23(1), 12.

Snyder H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychological bulletin*, 139(1), 81–132.

Stippl, A., Scheidegger, M., Aust, S., Herrera, A., Bajbouj, M., Gärtner, M., & Grimm, S. (2021). Ketamine specifically reduces cognitive symptoms in depressed patients: An investigation of associated neural activation patterns. *Journal of Psychiatric Research*, 136, 402-408.

Taylor, W. D., Aizenstein, H. J., & Alexopoulos, G. (2013). The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Molecular psychiatry*, 18(9), 963-974.

Thomas, A. J., Gallagher, P., Robinson, L. J., Porter, R. J., Young, A. H., Ferrier, I. N., & O'Brien, J. T. (2009). A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. *Psychological Medicine*, 39(5), 725-733.

Tsoutsis, V., Dikeos, D., Basta, M., & Papadakaki, M. (2019). Driving behaviour in depression: Findings from a driving simulator study. *Safety*, 5(4), 70.

Valencia-Echeverry, J., Cuartas-Arias, J. M., Vélez, J. I., Arcos-Burgos, M., López-Jaramillo, C., & Palacio-Ortiz, J. D. (2022). Executive function deficit in bipolar offspring: A neurocognitive endophenotype? *Journal of Affective Disorders*, 297, 246-249.

Van Horn, J. D., Irimia, A., Torgerson, C. M., Chambers, M. C., Kikinis, R., & Toga, A. W. (2012). Mapping connectivity damage in the case of Phineas Gage. *PloS one*, 7(5), e37454.

Verboom, C. E., Sijtsema, J. J., Verhulst, F. C., Penninx, B. W., & Ormel, J. (2014). Longitudinal associations between depressive problems, academic performance, and social functioning in adolescent boys and girls. *Developmental psychology*, 50(1), 247.

Verrico, C. D., Liu, S., Bitler, E. J., Gu, H., Sampson, A. R., Bradberry, C. W., & Lewis, D. A. (2012). Delay- and dose-dependent effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol administration on spatial and object working memory tasks in adolescent rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(6), 1357–1366.

Wahid, S. S., Ottman, K., Hudhud, R., Gautam, K., Fisher, H. L., Kieling, C., ... & Kohrt, B. A. (2021). Identifying risk factors and detection strategies for adolescent depression in diverse global settings: A Delphi consensus study. *Journal of affective disorders*, 279, 66-74.

Watters, A. J., & Williams, L. M. (2011). Negative biases and risk for depression; integrating self-report and emotion task markers. *Depression and anxiety, 28*(8), 703-718.

Weiss, E. L., Longhurst, J. G., & Mazure, C. M. (1999). Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: psychosocial and neurobiological correlates. *American journal of psychiatry, 156*(6), 816-828.

Wolfe, K. L., Nakonezny, P. A., Owen, V. J., Rial, K. V., Moorehead, A. P., Kennard, B. D., & Emslie, G. J. (2019). Hopelessness as a predictor of suicide ideation in depressed male and female adolescent youth. *Suicide and Life-Threatening Behavior, 49*(1), 253-263.

Yoon, S., & Kim, Y. K. (2018). Gender differences in depression. *Understanding Depression: Volume 1. Biomedical and Neurobiological Background, 297-307.*

Yu, S. H., Tseng, C. Y., & Lin, W. L. (2020). A Neurofeedback Protocol for Executive Function to Reduce Depression and Rumination: A Controlled Study. *Clinical psychopharmacology and neuroscience: the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology, 18*(3), 375–385.

Zajkowska, Z., Gullett, N., Walsh, A., Zonca, V., Pedersen, G. A., Souza, L., ... & Mondelli, V. (2022). Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood—a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology, 136*, 105625.

Zuckerman, H., Pan, Z., Park, C., Brietzke, E., Musial, N., Shariq, A. S., ... & McIntyre, R. S. (2018). Recognition and treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Frontiers in psychiatry, 9*, 655.

Sitografia

<https://siep.it/pubblicato-il-world-mental-health-report-2022/>

<https://www.neuropsicomotricista.it/argomenti/tesi-di-laurea-in-tneep/trattamento-neuro-psicomotorio-delle-funzioni-esecutive-in-eta-prescolare/le-funzioni-esecutive-valutazione-metodi-d-intervento-obiettivi-e-strumenti.html# Toc23945167>

<https://cambridgecognition.com/delayed-matching-to-sample-dms/>

<https://cambridgecognition.com/stockings-of-cambridge-soc/>

<https://lafayetteevaluation.com/products/cogniplus-main-software/>

<https://academic.oup.com/acn/article-abstract/25/2/146/3793?redirectedFrom=fulltext>

<https://aulascienze.scuola.zanichelli.it/multimedia-scienze/science-news/neuroni-migratori>

<https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc>

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

https://en.wikipedia.org/wiki/Montgomery%E2%80%93C3%85sberg_Depression_Rating_Scale

<https://en.wikipedia.org/wiki/PHQ-9>

https://en.wikipedia.org/wiki/Hamilton_Rating_Scale_for_Depression

https://en.wikipedia.org/wiki/Beck_Depression_Inventory

<https://www.neuropsicologiaweb.it/index.php/neuropsicologia/test/122-test-di-hayling-un-test-divertente-delle-funzioni-esecutive?showall=1>

https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.youtube.com%2Fwatch%3Fv%3DZ6NPo8hA7ro&psig=AOvVaw32rwXmnh2Fn8hCT66bT0pD&ust=1727971153727000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBQQjR_xqFwoTCLDDrqil8IgDFQAAAAAdAAAAABAE

https://en.wikipedia.org/wiki/Reading_span_task

https://en.wikipedia.org/wiki/California_Verbal_Learning_Test

https://it.wikipedia.org/wiki/Torre_di_Hanoi

<https://www.neuropsicologia.it/content/view/85/39/>

https://static.erickson.it/Products/LIBRO_978-88-7946-941-8_S75_TOL-Torre-di-Londra-Test-di-valutazione-delle-funzioni-esecutive/Pdf/SFO_978-88-7946-941-8_TOL-Torre-di-Londra-Test-di-valutazione-delle-funzioni-esecutive.pdf

<https://www.cogmed.com/>

<https://www.brainhq.com/>