



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e
Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze – DNS

Direttore: Ch.mo Prof. Raffaele De Caro

UOC di Clinica Psichiatrica 3

Direttrice: Ch.ma Prof.ssa Angela Favaro

TESI DI LAUREA:

**I correlati neurali della flessibilità cognitiva
nei disturbi mentali: una revisione sistematica
e meta-analisi di studi di neuroimaging**

Relatore: Ch.mo Prof. Fabio Sambataro

Laureanda: Margherita Baggio

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

RIASSUNTO.....	1
ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	5
1.1. GENERALITÀ SULLA FLESSIBILITÀ COGNITIVA	5
1.1.2. <i>Definizione</i>	5
1.1.3. <i>Esempi di vita quotidiana</i>	5
1.1.4. <i>Basi neurali in umani e animali</i>	6
1.2. LA FLESSIBILITÀ COGNITIVA NEI DIVERSI DISTURBI MENTALI.....	10
1.2.1. <i>Compromissione della flessibilità cognitiva nel Disturbo Ossessivo-Compulsivo</i>	10
1.2.2. <i>Compromissione della flessibilità cognitiva nell'Anoressia Nervosa</i>	12
1.2.3. <i>Compromissione della flessibilità cognitiva nel Disturbo da Deficit dell'Attenzione/iperattività</i>	13
1.2.4. <i>Compromissione della flessibilità cognitiva nel Disturbo dello Spettro Autistico</i>	14
1.2.5. <i>Compromissione della flessibilità cognitiva nella Schizofrenia</i> ..	15
1.3. MISURE DI FLESSIBILITÀ COGNITIVA	16
1.3.1. <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>	16
1.3.2. <i>Trail Making Test</i>	18
1.3.3. <i>Stroop Test</i>	19
1.4. NEUROIMAGING	21
1.4.1. <i>Generalità sul neuroimaging</i>	21

<i>1.4.2. Morfometria basata sui voxel</i>	23
<i>1.4.3. Risonanza magnetica funzionale</i>	24
<i>1.4.4. Resting-state fMRI</i>	25
<i>1.4.5. Task-based fMRI</i>	26
<i>1.4.6. Connettività funzionale</i>	26
1.5. META-ANALISI DI NEUROIMAGING	29
MATERIALI E METODI	32
2.1. DEFINIZIONE DEL QUESITO	32
2.2. DISEGNO DELLO STUDIO.....	32
2.3. PROCEDURE DI RACCOLTA DEI DATI	33
2.4. ESTRAZIONE DEI DATI	35
2.5. PIANO DI META-ANALISI.....	35
RISULTATI	38
DISCUSSIONE	59
BIBLIOGRAFIA	68

RIASSUNTO

I correlati neurali della flessibilità cognitiva nei disturbi mentali: una revisione sistematica e meta-analisi di studi di neuroimaging

Presupposti dello studio: Le abilità di set-shifting rendono gli individui capaci di passare in modo flessibile da un comportamento a un altro più adattivo in risposta a un feedback negativo da parte dell'ambiente. Grazie alla flessibilità cognitiva gli individui sono in grado di studiare attentamente l'ambiente, rendersi conto di eventuali mutamenti e assecondarli di conseguenza con risposte comportamentali appropriate. Questa complessa abilità, che fa parte delle funzioni di controllo cognitivo, è compromessa in diversi disturbi mentali e del neurosviluppo come la schizofrenia (SCZ), il disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) e l'anoressia nervosa (AN).

Scopo dello studio: Sebbene gli studi di neuroimaging condotti su adulti sani abbiano evidenziato come basi neurali del comportamento di stop-and-switch l'attività delle corteccie frontali e parietali, in particolare della corteccia prefrontale (PFC), la corteccia cingolata anteriore (ACC), la corteccia parietale posteriore (PPC), i gangli della base e il talamo, non è chiaro se i correlati neurali della compromissione del set-shifting siano condivisi tra i diversi disturbi mentali o meno.

Per questo motivo, abbiamo esaminato sistematicamente la letteratura di neuroimaging e condotto una meta-analisi basata sulle coordinate (CBMA) per capire se le caratteristiche di neuroimaging della compromissione del set-shifting siano comuni ad alcuni disturbi mentali.

Materiali e metodi: Su 1930 pubblicazioni vagliate, abbiamo meta-analizzato 22 studi di neuroimaging funzionale che hanno indagato le differenze di attività neurale tra soggetti sani (n=447; percentuale femminile media = 42%) e persone con disturbi mentali (n=467; percentuale femminile media = 42%; SCZ, disturbo depressivo maggiore, autismo, disturbo d'ansia generalizzato, ADHD, AN, OCD) durante un paradigma di set-shifting alla scansione.

Risultati: Abbiamo scoperto che tre cluster cerebrali erano più attivi nei pazienti (con schizofrenia, disturbi dello spettro autistico o disturbo d'ansia generalizzato) rispetto ai soggetti sani durante il set-shifting rispetto al basale. I cluster erano localizzati nel giro frontale mediale destro/cingolato anteriore, nel lobulo parietale superiore destro e nel giro temporale superiore sinistro. Non sono stati trovati, invece, cluster cerebrali di ipoattivazione.

Conclusioni: L'evidenza meta-analitica qui riportata individua gli hub cerebrali appartenenti alla rete frontoparietale (FPN) come regioni putative di attività alterata in alcuni disturbi mentali durante il set-shifting. Dato che le regioni laterali della FPN sono reclutate nei soggetti sani quando è richiesta flessibilità cognitiva, i risultati di questa meta-analisi supportano la visione di un'attività alterata delle regioni normalmente reclutate nei pazienti che applicano le loro capacità di set-shifting.

ABSTRACT

Whole-brain structural and functional neuroimaging correlates of set-shifting across different mental disorders: a coordinate-based meta-analysis

Introduction: Set-shifting skills make individuals able to switch flexibly from a behavior to a more adaptive one in the face of negative feedback from the environment. Thanks to cognitive flexibility, individuals are able to carefully study the environment, become aware of any changes, and follow them up accordingly with appropriate behavioural responses. This complex ability, which is part of the cognitive control functions, is impaired in several mental and neurodevelopmental disorders such as schizophrenia (SCZ), obsessive-compulsive disorder (OCD) and anorexia nervosa (AN).

Purpose: Although neuroimaging studies on healthy adults have highlighted the activity of frontal and parietal cortices as the neural bases of stop-and-switch behavior, especially the prefrontal cortex (PFC), the anterior cingulate cortex (ACC), the posterior parietal cortex (PPC), the basal ganglia and the thalamus, it is unclear whether the neural correlates of set-shifting impairment are shared across different mental disorders or not.

Thus, we systematically screened the neuroimaging literature and conducted a coordinate-based meta-analysis (CBMA) to evince if the neuroimaging features of set-shifting impairment are common to some mental disorders.

Materials and methods: Out of 1930 publications screened, we meta-analysed 22 functional neuroimaging studies that investigated the neural activity differences between healthy subjects (n=447; Mean female percentage = 42%) and people with a mental disorder (n=467; mF% = 42; SCZ, major depressive disorder, autism, generalized anxiety disorder, ADHD, AN, OCD) during a set-shifting paradigm on the scan.

Results: We found that three brain clusters were more active in patients (with schizophrenia, autism spectrum disorders or generalized anxiety disorder) than

healthy subjects during set-shifting with respect to baseline. The clusters were localized in the right medial frontal/anterior cingulate gyrus, the right superior parietal lobule and the left superior temporal gyrus. No brain clusters of hypoactivation were found.

Conclusions: The meta-analytical evidence herein pinpoints brain hubs belonging to the frontoparietal network (FPN) as putative regions of altered activity across some mental disorders during set-shifting. Given that the lateral regions of the FPN are recruited in healthy subjects when cognitive flexibility is required, the findings of this meta-analysis support the view of altered activity of normally recruited regions in patients applying their set-shifting abilities.

INTRODUZIONE

1.1. GENERALITÀ SULLA FLESSIBILITÀ COGNITIVA

1.1.2. Definizione

La flessibilità cognitiva, anche nota come "task switching", può essere definita come la capacità di adattare il proprio comportamento in risposta al feedback ambientale, alle istruzioni ricevute oppure spontaneamente. In altre parole, è la prontezza con cui si riesce a passare selettivamente da un processo mentale all'altro allo scopo di generare risposte comportamentali appropriate (Dajani and Uddin, 2015).

La flessibilità cognitiva è una funzione, appartenente al dominio delle funzioni addette al controllo cognitivo, che permette alle persone di riconfigurare i propri schemi comportamentali in modo rapido ed efficiente, passando da un compito all'altro. Per eseguire questa operazione, è necessario sia monitorare attentamente l'ambiente circostante che realizzare quando le condizioni ambientali abbiano subito un mutamento; inoltre, è necessario inibire le risposte comportamentali poste in essere fino al momento del mutamento per cambiare strategia e attenersi a quella più appropriata, assecondando le esigenze di un ambiente in continua evoluzione (Uddin, 2021).

1.1.3. Esempi di vita quotidiana

La flessibilità cognitiva si manifesta in vari modi nella nostra vita quotidiana. Esempi pratici possono essere il trasferimento in un nuovo ambiente, come una città straniera o un nuovo ufficio; la flessibilità cognitiva consente di adattarsi rapidamente alle nuove circostanze, permettendoci di imparare nuove abitudini e norme sociali diverse dal nostro quotidiano.

La flessibilità cognitiva permette di considerare e comprendere diverse prospettive. Si può essere aperti ad ascoltare e comprendere i punti di vista degli altri, adattando le proprie opinioni o riflettendo su nuove informazioni. Questa capacità è utile nei contesti di lavoro, nelle relazioni interpersonali o nella

risoluzione dei problemi. Ad esempio, un negoziatore abile sarà in grado di considerare il punto di vista dell'altra parte e adattare la propria strategia di conseguenza.

Inoltre, è essenziale per gestire efficacemente il multitasking, ovvero l'esecuzione di più compiti contemporaneamente. Una persona con buona flessibilità cognitiva sarà in grado di passare fluidamente da un'attività all'altra senza compromettere la qualità o l'accuratezza del lavoro svolto. Ad esempio, un manager che gestisce diverse responsabilità può passare da una riunione strategica a una conversazione operativa con facilità (Stemme, 2007).

1.1.4. Basi neurali in umani e animali

La comprensione dei meccanismi alla base del task-switching è tutt'ora oggetto di ricerca. È tuttavia noto che il fenomeno qui descritto dipende dall'interazione di più aree cerebrali: studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) sull'uomo, e studi di optogenetica e imaging del calcio intracellulare in modelli animali, hanno evidenziato che l'impegno in compiti di flessibilità cognitiva comporta un'attivazione di numerose aree cerebrali che lavorano coordinatamente, tra cui la corteccia prefrontale (PFC), la corteccia cingolata anteriore (ACC), la corteccia parietale posteriore (PPC), i gangli della base e il talamo (Spellman *et al.*, 2021).

La corteccia prefrontale (PFC) è la parte anteriore del lobo frontale del cervello, posta davanti alla corteccia motoria primaria e alla corteccia premotoria. Questa regione include diverse aree di Brodmann, come l'Area 9, l'Area 10, l'Area 11, l'Area 12, l'Area 46 e l'Area 47. Essa è considerata un'area associativa polimodale, poiché riceve afferenze da quasi tutte le altre aree corticali, dal talamo e da numerosi centri sottocorticali, tra i quali il più importante è sicuramente il sistema limbico. La corteccia prefrontale è suddivisa funzionalmente in tre strutture: dorsolaterale, mesiale e orbitale. La porzione dorsolaterale (DLPFC) è deputata all'organizzazione e pianificazione dei comportamenti complessi e delle cognizioni di livello superiore, come le azioni volontarie, la programmazione motoria, l'apprendimento e la creazione di strategie. La porzione mesiale svolge un ruolo nella motivazione sia cognitiva che emotiva. Infine, la porzione orbitale

regola e inibisce, se necessario, l'elaborazione di stimoli interferenti con il compito in atto, nonché controlla le motivazioni e le spinte istintuali. Secondo concezioni recenti, la corteccia prefrontale è la sede dei processi decisionali e dell'etica (Helfrich and Knight, 2019).

Gli studi di neuroimaging sul controllo cognitivo hanno identificato diverse regioni della corteccia prefrontale (PFC) che contribuiscono al task-switching (Sakai, 2008). Gli studi comportamentali hanno riconosciuto almeno tre tipi di commutazione: switching di stimolo (o percettiva), di risposta e di set cognitivo (Meiran and Marciano, 2002). La commutazione di stimolo implica il passaggio tra regole di selezione dello stimolo o associazioni percettivo-stimolo (ad esempio, il passaggio tra cerchio e quadrato in base a una regola di selezione). La commutazione di risposta si riferisce al passaggio tra diverse regole di risposta o mappature stimolo-risposta (S-R) opposte (ad esempio, triangolo-pulsante sinistro e rettangolo-pulsante destro o viceversa). La commutazione cognitiva di set (o set) implica il passaggio tra regole o set di compiti (ad esempio, il compito di selezione delle carte di Wisconsin). Ravizza and Carter, 2008 hanno riscontrato una maggiore attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale per la risposta rispetto alla commutazione percettiva e una tendenza verso una maggiore attivazione della corteccia premotoria dorsale per la percezione che per cambio di risposta. Inoltre, i risultati di una recente meta-analisi hanno trovato prove per l'attivazione del cambio percettivo preferenziale di dominio nella porzione rostrale della corteccia premotoria dorsale (pre-PMd) e per il cambio di set nella corteccia frontopolare (FPC) (Kim *et al.*, 2011). I risultati di questi studi sollevano la possibilità che più regioni cerebrali possano guidare processi di commutazione qualitativamente diversi, con specializzazione regionale a seconda del tipo di commutazione eseguita.

Il Giro Cingolato è una zona della corteccia del lobo prefrontale situata al di sopra del corpo calloso. Fa parte del sistema limbico e presiede al coordinamento tra afferenze sensitive ed elaborazioni emozionali. Nel Giro Cingolato vengono elaborate le emozioni negative come la paura, l'ansia, il dolore emotivo e il pericolo. Può essere considerata come una sorta di sistema di allarme silenzioso. Il Giro Cingolato produce, se stimolato, varie combinazioni di effetti vegetativi e

somatici. Di nostro particolare interesse risulta la parte anteriore (Corteccia Cingolata Anteriore, ACC), la quale sembra essere implicata nell'attenzione esecutiva, nella memoria di lavoro e nella risoluzione dei problemi. Partecipa all'elaborazione delle informazioni provenienti da diverse regioni del cervello per guidare il comportamento adeguato in base alle circostanze (Rolls, 2019). La ACC svolge, dunque, un ruolo chiave nella flessibilità cognitiva attraverso il monitoraggio dell'errore, il controllo dell'attenzione e dell'impulso e la regolazione delle emozioni. Monitora costantemente le discrepanze tra le aspettative e i risultati effettivi: quando si verifica un errore, segnala questa discrepanza e attiva altre regioni cerebrali coinvolte nell'apprendimento e nell'aggiornamento delle strategie cognitive. Questo monitoraggio dell'errore aiuta a correggere eventuali inadeguatezze nelle risposte cognitive e promuove l'adattamento e la flessibilità. La ACC regola l'attenzione, consentendo di spostare l'attenzione da un'attività o un'informazione all'altra. Inoltre, contribuisce a controllare gli impulsi e a inibire le risposte prepotenti o automatiche. Questo controllo dell'impulso aiuta a evitare risposte automatiche inappropriate e consente di adottare strategie cognitive più flessibili e adattive (Alexander and Brown, 2019).

La Corteccia Parietale Posteriore (PPC) è una regione del cervello situata nella parte posteriore del lobo parietale. Viene definita regione corticale "associativa" perché non è né strettamente sensoriale né motoria, ma combina input provenienti da una serie di aree cerebrali, tra cui le cortecce somatosensoriale, uditiva, visiva, motoria, cingolata e prefrontale e integra segnali propriocettivi e vestibolari dalle aree sottocorticali (Whitlock, 2017). Uno dei principali compiti della corteccia parietale posteriore è quello di elaborare e integrare le informazioni tattili e spaziali; è infatti coinvolta nella percezione del tatto, nel riconoscimento delle forme e nella sensazione di posizione e movimento del corpo nello spazio. La sua attività è fondamentale per la nostra capacità di interagire con l'ambiente circostante e di comprendere la nostra posizione e i nostri movimenti all'interno di esso (Hadjidimitrakis *et al.*, 2019). L'integrazione di tutte queste informazioni è essenziale per il raggiungimento di una visione completa e coerente dell'ambiente circostante e per il processo decisionale. Questa capacità di rappresentare e

manipolare spazialmente le informazioni è cruciale per la flessibilità cognitiva, in quanto consente di generare nuove prospettive, pianificare strategie alternative e adattare i comportamenti di conseguenza. La corteccia parietale posteriore è anche coinvolta nell'attenzione selettiva, nel controllo dell'attenzione spaziale e nella gestione delle risorse cognitive, permettendo di reindirizzare l'attenzione in base alle esigenze della situazione (Sutuh *et al.*, 2015).

I Gangli della Base (GdB) sono un gruppo di nuclei di sostanza grigia che includono il Nucleo Caudato, il Putamen, il Globus Pallidus, la Substantia Nigra e il Sub-talamo. Il loro ruolo principale è quello di regolare il movimento volontario attraverso la modulazione dei segnali provenienti dalla corteccia cerebrale. I circuiti neurali che coinvolgono i gangli della base costituiscono una parte fondamentale del sistema motorio extrapiramidale e la disfunzione di questi circuiti è associata a importanti disturbi neurologici tra cui il morbo di Parkinson e la malattia di Huntington (Kreitzer and Malenka, 2008). Le teorie più accreditate implicano i gangli della base principalmente nella selezione delle azioni - ovvero contribuiscono a decidere quale tra i possibili comportamenti eseguire in un dato momento. Studi più recenti hanno evidenziato il loro coinvolgimento anche nella flessibilità cognitiva: questa capacità di selezione e controllo delle azioni si estende anche al dominio cognitivo. I GdB svolgono un ruolo di primo piano nell'apprendimento e nella regolazione delle abitudini (Isobe *et al.*, 2022). In particolare, il nucleo caudato e il putamen sono coinvolti nella generazione di nuove rappresentazioni cognitive e nella disattivazione delle vecchie rappresentazioni, consentendo di cambiare rapidamente da un set mentale a un altro (Vatansever *et al.*, 2016).

Il Talamo è una struttura cerebrale situata nella parte centrale del cervello, proprio sopra il tronco cerebrale. Il ruolo principale del talamo è il processamento degli stimoli: elabora e integra informazioni provenienti dai recettori sensoriali e le invia alle aree corticali appropriate per l'elaborazione ulteriore. Svolge un ruolo fondamentale nel controllo del ciclo sonno-veglia e nella modulazione delle risposte emotive. In sintesi, è una struttura essenziale per l'elaborazione sensoriale, l'attenzione, il sonno, le emozioni e la regolazione del comportamento (Fama and Sullivan, 2015). Il talamo invia segnali alla corteccia prefrontale che

possono influenzare la sua attività e il suo ruolo nella flessibilità cognitiva. Inoltre, contribuisce al controllo dell'attenzione attraverso il suo ruolo nella selezione e nel filtraggio delle informazioni che vengono trasmesse alla corteccia cerebrale. Diversi studi recenti hanno anche dimostrato che la funzione della PFC dipende fortemente dalle sue interazioni con il talamo mediodorsale (MD). In particolare, il talamo MD sostiene le rappresentazioni rilevanti per il compito nel PFC aumentando la connettività efficace tra i neuroni corticali (Rikhye, Gilra and Halassa, 2018).

In ottica medica, l'importanza di studiare questa funzione cerebrale è sottesa al fatto che in molti disturbi mentali vi sia una marcata riduzione della flessibilità cognitiva, la quale avrebbe come conseguenza una maggiore difficoltà nel “visualizzare” e mettere in atto comportamenti alternativi e adattivi (ovvero applicare strategie di coping) peggiorando la prognosi di disturbi che altrimenti gioverebbero di terapie comportamentali. Tale riduzione, nel caso in cui comprometta la vita di tutti i giorni (i.e., il “funzionamento”) di una persona, viene anche definita “inflexibilità cognitiva”. L’inflexibilità è di norma osservata in diversi disturbi psichiatrici, tra cui l'anoressia nervosa, il disturbo ossessivo-compulsivo, la schizofrenia, l'autismo e ADHD

1.2. LA FLESSIBILITÀ COGNITIVA NEI DIVERSI DISTURBI MENTALI

1.2.1. Compromissione della flessibilità cognitiva nel Disturbo Ossessivo-Compulsivo

Il disturbo ossessivo compulsivo (OCD) è caratterizzato da pensieri ricorrenti, intrusivi e persistenti (definiti come “ossessioni”) e/o da comportamenti ripetitivi (“compulsioni”) che i pazienti attuano allo scopo di contenere l'ansia, il disgusto o il senso di colpa generati da questi stessi pensieri (American Psychiatric Association, 1994).

Il disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) è una condizione in cui si presentano nuclei psicopatologici di ripetizione, perfezionismo e inflessibilità cognitiva.

Clinicamente, gli individui con OCD incontrano difficoltà nel passare da un processo mentale all'altro per generare risposte comportamentali adattive, specialmente in relazione ai loro sintomi (Gruner and Pittenger, 2017). Per esempio, nel momento in cui un'immagine intrusiva si presenta al paziente con OCD, questi prova difficoltà, se non impossibilità, a cambiare il contenuto del proprio pensiero, ovvero dirigerlo verso altre tematiche.

I diversi studi di imaging (sia di Tomografia ad Emissione di Positroni – PET – che fMRI) hanno evidenziato alterazioni sia a riposo che durante l'esecuzione di compiti nei circuiti fronto-striatali (specialmente corteccia prefrontale dorsolaterale e caudato-putamen) dei pazienti con OCD. Le aree appartenenti a questo circuito hanno la funzione di mediare l'iniziazione, la pianificazione e l'esecuzione dei comportamenti, così come di adattare le proprie risposte comportamentali ai feedback ambientali. Tuttavia, diversi studi neuropsicologici riportano risultati contrastanti tra loro. Alcuni studi riguardanti le capacità di pianificazione (misurate con il test "Tower of London"), mostrano come non vi siano differenze nella precisione delle risposte tra pazienti con OCD e controlli, ma che i pazienti con OCD, qualora avessero commesso degli errori, in seguito avrebbero speso più tempo dei controlli nel generare strategie efficaci alternative o nel controllarne l'efficacia stessa (Van Den Heuvel *et al.*, 2005). I test neuropsicologici hanno rivelato diversi deficit della sfera delle funzioni cognitive, tra cui memoria di lavoro, riconoscimento visuo-spaziale e nell'iniziazione del comportamento motorio. Nella letteratura sull'OCD, gli aspetti della flessibilità cognitiva sono stati indagati utilizzando diverse categorie di compiti, tra cui set-shifting, reversal learning, cued task switching e test di inibizione cognitiva o motoria.

Altri domini cognitivi sembrano invece rimanere intatti, indicando così un deficit cognitivo specifico, piuttosto che generale.

Concentrandoci su aspetti specifici dell'inflessibilità cognitiva, ciò che risulta più evidente nel disturbo ossessivo-compulsivo sono le difficoltà nell'inibizione delle risposte motorie e nell'attentional set-shifting, ovvero la capacità di spostare l'attenzione da un aspetto di uno stimolo ad un altro in un compito in corso in

accordo con le mutevoli contingenze. Ci sono diversi tipi di passaggio da un'attenzione all'altra, i quali sembrano essere associati a substrati neurali distinti. Lo spostamento dell'insieme attenzionale può essere suddiviso in spostamento dell'insieme intradimensionale ed extradimensionale. Uno spostamento intradimensionale (ID) è quello in cui il tipo di regola seguita non cambia, ma cambia l'istanza specifica di quella regola - per esempio, quando il colore rimane la caratteristica saliente dello stimolo, ma l'opzione rafforzata in un compito di discriminazione passa dal rosso al giallo. Uno spostamento extradimensionale (ED) in un compito di discriminazione si riferisce a uno spostamento in cui la caratteristica saliente passa a un aspetto diverso degli stimoli, ad esempio quando il colore degli stimoli cessa di essere informativo e la forma diventa la caratteristica discriminante. Questi sono generalmente definiti nel contesto di semplici compiti di discriminazione in cui le regole che determinano quale opzione è "corretta" evolvono nel tempo e sono segnalate dal feedback. Le misure di passaggio da un'attenzione all'altra hanno rivelato in modo abbastanza costante deficit nell'OCD (Gruner and Pittenger, 2017).

1.2.2. Compromissione della flessibilità cognitiva nell'Anoressia Nervosa

L'anoressia nervosa (AN) è un disturbo dell'alimentazione caratterizzato da una forte restrizione calorica che comporta una riduzione del peso, accompagnata da un'intensa paura di ingrassare e un'immagine altamente distorta del proprio corpo.

Le pazienti (più del 90% femmine) con AN dimostrano un maggiore autocontrollo e una ridotta capacità di cambiare il proprio comportamento. La rigidità cognitiva è stata riscontrata in donne che soffrono o hanno sofferto di AN, così come nelle sorelle senza storia di anoressia nervosa. Questo suggerisce che queste caratteristiche cognitive potrebbero essere considerate dei tratti biologici (endofenotipi) che possono essere usati per identificare la predisposizione alla malattia (Favaro *et al.*, 2013).

Le indagini EEG e di neuroimaging hanno fornito informazioni in merito alla rigidità cognitiva nell'AN. Utilizzando un paradigma di inibizione della risposta (una componente del controllo cognitivo), si è riscontrata una minore attivazione della corteccia prefrontale mediale (PFC) nei pazienti con AN rispetto ai controlli sani. Seppur pazienti e controlli non differissero nella precisione dell'inibizione, durante l'elaborazione degli errori, le pazienti avevano una minore attivazione nelle regioni frontali mediali. Specificatamente per quanto riguarda la capacità di cambiare comportamento (la quale, temporalmente, segue un efficace controllo inibitorio), si è evidenziato come le pazienti con AN presentino una ridotta attivazione in aree cerebrali appartenenti al cingolo anteriore dorsale, putamen ventrale, corteccia prefrontale ventrolaterale destra e corteccia paraippocampale bilaterale rispetto ai partecipanti senza AN (Suttkus *et al.*, 2021).

1.2.3. Compromissione della flessibilità cognitiva nel Disturbo da Deficit dell'Attenzione/iperattività

Il disturbo da deficit dell'attenzione (ADHD) è un disturbo del neurosviluppo che si inizia a manifestare durante l'infanzia, ma può persistere anche nell'età adulta (Morein-Zamir *et al.*, 2014). Esso è caratterizzato, generalmente in maniera mista, da sintomi di disattenzione/distrazione e sintomi di iperattività motoria, impulsività e disregolazione emotiva. Negli adulti con ADHD sono stati segnalati disturbi cognitivi, anomalie funzionali e, in misura minore, sottili alterazioni strutturali. Come nell'ADHD infantile, le anomalie negli adulti sembrano comprendere la corteccia prefrontale (PFC) e le sue connessioni con lo striato oltre che le connessioni con il cervelletto e la corteccia parietale (Dibbets *et al.*, 2010; Cortese *et al.*, 2012). Alcuni studi di neuroimaging funzionale con task hanno evidenziato anomalie nell'inibizione della risposta, nella memoria di lavoro nella capacità di task-switching (Cubillo *et al.*, 2010).

Per quanto riguarda l'inibizione della risposta (o controllo inibitorio), questa funzione esecutiva è considerata distinta, ma associata ad altre funzioni del controllo cognitivo (come detto sopra), come il task-switching. Le persone con ADHD possono avere difficoltà a cambiare rapidamente il loro focus, a passare da

un'attività all'altra e ad adattarsi ai cambiamenti dell'ambiente. Sono state proposte due diverse classi di modelli per spiegare i deficit comportamentali osservati nei bambini affetti da ADHD (Cepeda, Cepeda and Kramer, 2000). Un modello sostiene che i deficit di comportamento siano il risultato di una carente elaborazione inibitoria (Barkley, 1997); in sostanza, questo modello sostiene che l'"inibizione difettosa" sia il deficit principale dell'ADHD e che questo sia poi responsabile di deficit secondari osservati in altre funzioni neuropsicologiche, tra cui la memoria di lavoro, l'autoregolazione degli affetti e della motivazione, l'interiorizzazione del discorso e l'analisi e la sintesi comportamentale. Il modello alternativo suggerisce che i deficit comportamentali osservati nell'ADHD siano il risultato di carenze nell'allocazione delle risorse o di una riduzione dell'eccitazione generale del sistema nervoso centrale.

È stata osservata una disfunzione del controllo inibitorio nell'ADHD la quale si associava a un'attivazione atipica nelle regioni frontostriatale e frontoparietale e che in parte comporta conseguentemente deficit nella flessibilità cognitiva (misurata con compiti di task-switching) (Morein-Zamir *et al.*, 2014).

1.2.4. Compromissione della flessibilità cognitiva nel Disturbo dello Spettro Autistico

I pazienti con Disturbo dello Spettro Autistico (ASD), un disturbo del neurosviluppo caratterizzato da deficit nella reciprocità sociale e sensori-motori, mostrano difficoltà nel cambiare strategia e nell'adattare la loro prospettiva durante le attività quotidiane, specialmente durante le interazioni sociali. Sono state riportate anomalie diffuse nell'anatomia cerebrale delle persone con spettro autistico; in particolare, le regioni frontali, limbiche, dei gangli della base, parietali e cerebellari sono state riportate alterate o nella funzione o nella loro struttura. Gli individui con ASD generalmente hanno problematiche di flessibilità cognitiva (Latinus *et al.*, 2019). Tuttavia, non tutti gli studi presenti sono risultati concordanti e, taluni, addirittura misurano deficit che non si osservano nella vita quotidiana dei partecipanti allo studio. Alcuni studi di fMRI che rilevano deficit di flessibilità cognitiva riportano una maggiore attività nel solco intraparietale

bilaterale mentre altri ne riportano una riduzione. Le prestazioni degli individui con ASD ai test neuropsicologici come il Wisconsin Card Sorting Test (WSCT) sono state generalmente riportate come compromesse, con più errori perseverativi e meno categorie completate rispetto ai controlli abbinati.

1.2.5. Compromissione della flessibilità cognitiva nella Schizofrenia

La schizofrenia è un grave disturbo mentale caratterizzato da una disconnessione tra pensieri, emozioni, percezioni e comportamento. Nonostante sia conosciuto per i sintomi positivi, ovvero allucinazioni, deliri e disturbi della forma del pensiero, i disturbi neurocognitivi (difficoltà nel pianificare, cominciare, portare a termine compiti, valutare il feedback ambientale) sono forieri di mancato funzionamento (e.g., lavorativo, sociale) per le persone con schizofrenia. Tali deficit coinvolgono, ma non sono limitati a, memoria di lavoro, attenzione e velocità di elaborazione (Jamadar, Michie and Karayanidis, 2010). Per quanto concerne la comprensione di deficit cognitivi nella schizofrenia, va innanzitutto chiarito che esistono delle connessioni tra corteccia prefrontale dorsolaterale e aree parietali atte a formare un network (Fronto-Parietal Network – FPN) attentivo-esecutivo finalizzato all'esecuzione di compiti che richiedono attenzione diretta verso stimoli esterni. Le connessioni tra corteccia cingolata, regioni frontali mediali e temporo-occipitali inferiori, fanno parte invece del Default Mode Network (DMN) che sarebbe implicato anche in compiti di processamento delle informazioni sociali o attivo quando l'attenzione sarebbe rivolta verso di sé (sebbene esistano evidenze di una implicazione anche in compiti dove l'attenzione sarebbe diretta verso l'esterno).

È importante notare che l'esecuzione efficace del compito richiede la capacità di spostarsi in modo flessibile tra l'attenzione sui segnali esterni e l'attenzione alla rappresentazione interna del contesto e delle istruzioni del compito, e questo richiede un equilibrio ottimale tra l'attività della FPN e della DMN.

Un equilibrio ottimizzato tra attività FPN e DMN è particolarmente importante per le attività che implicano la risposta a stimoli ambigui (ovvero soppressione

delle informazioni esterne conflittuali e utilizzo di altre informazioni precedentemente acquisite) (Douw *et al.*, 2016). Un classico esempio di stimoli ambivalenti sono gli stimoli Stroop. Il compito di Stroop (verrà trattato più approfonditamente in seguito) esamina la capacità di inibire le risposte immediate, un aspetto importante della funzione esecutiva o del controllo cognitivo. Nella versione tipica di questo compito, i soggetti devono nominare il colore dell'inchiostro usato nelle parole, quando le parole sono o congruenti (cioè la parola ROSSO in inchiostro rosso) o incongruenti (cioè la parola BLU in inchiostro rosso). In soggetti sani, i dati di molti studi hanno indicato che l'esecuzione di tali compiti attiva la corteccia cingolata anteriore dorsale (ACC), insieme alla corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) e la corteccia prefrontale ventrolaterale (VLPFC) (Verdolini *et al.*, 2023).

Il passaggio da un'attività all'altra che coinvolge stimoli bivalenti richiede il bilanciamento delle risorse attenzionali interne ed esterne; cioè, prestare attenzione alle rappresentazioni interne del contesto del compito (ad esempio, istruzioni) selezionando con attenzione anche le informazioni di stimolo esterno appropriate per controllare l'esecuzione del compito.

1.3. MISURE DI FLESSIBILITÀ COGNITIVA

1.3.1. Wisconsin Card Sorting Test

Il Wisconsin Card Sorting Test (WCST) è un test neuropsicologico che si concentra sulle funzioni cognitive superiori come attenzione, memoria di lavoro, flessibilità cognitiva, pensiero astratto e set-shifting. Viene utilizzato in particolare nei campi clinici per misurare i comportamenti perseverativi che si riferiscono all'insistenza di un individuo su un comportamento errato (Miles *et al.*, 2021).

Il WCST consiste in due pacchi di carte con 4 carte di stimolo e 64 carte di risposta in ciascuno. Ogni carta misura 7x7 cm e ci sono varie forme geometriche in diversi colori e numeri.

Il compito WCST consiste nell'ordinare le carte, che differiscono per tre criteri: colore (rosso, blu, giallo, verde), forma (croci, cerchi, triangoli, stelle) o numero di disegni (uno, due, tre, quattro). Durante il compito lo sperimentatore cambia il criterio utilizzato per riordinare dopo che il partecipante effettua dieci classificazioni corrette consecutive (es., da colore a forma). Il partecipante deve, quindi, cambiare i set di conseguenza e ordinare le carte seguendo la nuova regola di ordinamento.

Spiegandolo in termini pratici, viene presentata al soggetto una serie di carte con forme e colori diversi e gli viene richiesto di ordinarle in quattro pile, sulla base di regole che devono imparare dall'esperienza. In sostanza, l'obiettivo del test è scoprire quale regola viene utilizzata per classificare le carte. Nella prima fase del test, viene mostrata una carta di riferimento con quattro figure: un quadrato rosso, un cerchio verde, un triangolo blu e una stella gialla. Quindi, vengono mostrate una per volta altre carte, ognuna con una forma e un colore diversi, e il soggetto deve associarle alla carta di riferimento. Ad esempio, se la carta successiva è un quadrato giallo, dovrà associarla al quadrato rosso, poiché entrambe hanno la stessa forma. Dopo dieci associazioni corrette, la regola viene cambiata senza preavviso. Ad esempio, potrebbe essere richiesto di associare le carte in base al colore anziché alla forma. In questo caso, il soggetto dovrà adattarsi rapidamente al nuovo criterio e iniziare a selezionare le carte in base al colore anziché alla forma (Miles *et al.*, 2021).

Il risultato di questo test rappresenta la capacità del soggetto di disimpegnarsi con successo e di cambiare strategia di smistamento. Punteggi più alti (massimo 128) rappresentano una peggiore performance.

Il WCST è fortemente influenzato dall'età, dal livello di istruzione e dal contesto clinico (Grossi and Trojano, 2005). Tuttavia, ci sono alcuni intervalli di performance al test che possono essere utilizzati come riferimento. Numero di categorie completate: indica il numero di volte in cui un individuo è riuscito a stabilire la regola corretta di classificazione delle carte. I range indicativi per i soggetti sani possono variare da 6 a 10 categorie complete. Numero di errori perseverativi: quando un individuo continua a rispettare una regola precedente,

nonostante il cambiamento della regola attuale. Un range indicativo accettabile per i soggetti sani è inferiore a 10 errori perseverativi. Numero di errori non perseverativi: Gli errori non perseverativi si verificano quando un individuo non riesce a trovare la nuova regola corretta dopo un cambio di criterio. In generale, si ritiene che un numero più basso di errori non perseverativi sia associato a un migliore adattamento cognitivo. Numero di tentativi per la prima categoria: quanti tentativi sono necessari prima che un individuo riesca a completare la prima categoria correttamente. I range indicativi possono variare da 10 a 20 tentativi per la prima categoria (Laiacona *et al.*, 2000).

Numerosi studi hanno evidenziato come alterazioni a livello di DLPFC compromettano le prestazioni del WCST, portando tipicamente alla perseverazione sulla prima categoria.

1.3.2. Trail Making Test

Il Trail Making Test (TMT) è un test neuropsicologico atto a valutare fattori quali l'attenzione selettiva, l'abilità psicomotoria e la flessibilità cognitiva.

È stato introdotto nel 1944 e inizialmente veniva utilizzato per la valutazione dell'intelligenza. Nel corso degli anni ha iniziato ad essere utilizzato in ambito clinico ed è diventato un comune strumento diagnostico per la valutazione di deficit cognitivi, in particolare in presenza di lesioni ai lobi frontali.

Il test consiste nel collegare 25 target consecutivi su un foglio di carta o sullo schermo di un computer. È composto da due versioni: A e B. Nel Trail-making test A (TMT-A) i 25 target sono numeri (1,2,3, ecc.); mentre nel Trail-making test B (TMT-B) i target sono sia numeri che lettere ed il soggetto deve alternarli in ordine crescente (1, A, 2, B, ecc.). Il paziente deve collegare con una linea gli stimoli target nel minor tempo possibile (MacPherson *et al.*, 2019).

Sono inoltre richiesti il controllo motorio e il costante aggiornamento della memoria di lavoro. Tuttavia, l'apprendimento per tentativi ed errori non è necessario; le istruzioni sono chiare, le contingenze del compito non cambiano e la pratica viene fornita all'inizio del compito.

La performance si misura tenendo conto del tempo impiegato dal soggetto per completare il compito. Nella valutazione delle funzioni esecutive viene considerato come indicativa la differenza tra i tempi della parte B e quelli della parte A (TMT-BA).

Si è visto come il TMT-A, utilizzando solo numeri, non sia strutturato in modo tale da consentire una misura accurata della flessibilità cognitiva.

Il TMT-B, invece, è un compito cognitivamente impegnativo, che richiede la continua inibizione della risposta e lo spostamento del focus d'attenzione. È un complesso paradigma di cambio di attività in cui vengono fornite istruzioni esplicite che non cambiano nel corso dell'attività. Ai soggetti viene presentata una distribuzione di lettere e numeri sparsi in modo pseudocasuale su una pagina; vengono istruiti a tracciare un percorso che alterna lettere e numeri successivi. Il feedback viene fornito quando i soggetti commettono errori.

In termini pratici, al partecipante viene presentato un foglio con numeri e lettere mescolati. L'obiettivo è collegare i numeri e le lettere alternativamente in ordine crescente. Ad esempio, il partecipante dovrà collegare il numero "1" alla lettera "A", quindi la lettera "A" al numero "2", il numero "2" alla lettera "B" e così via, fino a completare tutti i collegamenti correttamente.

Rispetto ai pazienti con buoni punteggi su TMT-B, i pazienti con punteggi scarsi hanno mostrato ipoperfusione significativa nel cingolo anteriore bilaterale che si estende alla regione posteriore sul lato destro, nel nucleo caudato bilaterale e nel putamen e nel talamo bilaterale. Il tempo di prestazione sul punteggio TMT-B potrebbe essere un indice promettente di disfunzione del cingolo anteriore, dello striato e del talamo tra i pazienti con Mild Cognitive Impairment (MCI) o Malattia di Alzheimer (AD) in forma lieve (Terada *et al.*, 2013).

1.3.3. Stroop Test

Uno dei numerosi processi che contribuiscono alla funzione esecutiva e al concetto strettamente correlato di controllo cognitivo è la capacità di inibire le risposte immediate in presenza di stimoli distraenti. Il compito paradigmatico per

esaminare questo aspetto della funzione esecutiva/controllo cognitivo è il test di Stroop, noto anche come Color-word Naming Test. In questa prova sono presenti tre tipi di carte nel mazzo. La "carta colore" mostra macchie di colori diversi, che i partecipanti devono identificare il più rapidamente possibile. La "carta parola" mostra i nomi dei colori stampati con inchiostro bianco e nero, che i partecipanti devono nominare il più rapidamente possibile. L'ultimo tipo di carta è la "carta colore-parola", che mostra i nomi dei colori stampati con un inchiostro di un colore che può essere congruente (cioè la parola ROSSO in inchiostro rosso) o incongruente (cioè la parola BLU in inchiostro rosso). Il compito Stroop chiede alle persone di nominare il colore della parola invece di leggere la parola stessa.

Da questo viene definito l' "effetto Stroop", ovvero un ritardo nei tempi di reazione tra stimoli congruenti e incongruenti (MacLeod, 1991).

Il punteggio base di ogni scheda è il tempo totale (in secondi) che il partecipante impiega per rispondere verbalmente. In genere, nominare il colore della parola richiede più tempo e comporta più errori quando il colore dell'inchiostro non corrisponde al nome del colore. In questa situazione, gli adulti tendono a impiegare più tempo a rispondere rispetto ai bambini perché sono più sensibili al colore effettivo della parola e quindi è più probabile che ne siano influenzati quando nominano la parola di colore contrastante stampata.

In soggetti sani, i dati di molti studi hanno indicato che l'esecuzione di tali compiti attiva la corteccia cingolata anteriore dorsale (ACC), insieme alla corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) e la corteccia prefrontale ventrolaterale (VLPFC) (Song and Hakoda, 2015).

I test neuropsicologici appena descritti possono essere adattati per poter essere eseguiti durante lo scan, al fine di esaminare le prestazioni dei partecipanti o l'attivazione cerebrale durante e dopo le prove.

In un esperimento di task-switching, i soggetti vengono preaddestrati su due o più compiti semplici. Ogni compito richiede l'attenzione e la classificazione di un

diverso elemento o attributo dello stimolo, o il recupero dalla memoria o il calcolo di una diversa proprietà dello stimolo. Durante lo studio, ai partecipanti viene presentato uno stimolo per ogni prova e devono eseguire uno dei compiti. Ci sono vari modi per indicare loro quale compito svolgere, ma in ogni caso il compito può cambiare o rimanere lo stesso da una prova all'altra (Monsell, 2003).

Han *et al.*, 2011 ad esempio, utilizza un paradigma di task-switching che richiede ai partecipanti di modificare i componenti della loro risposta in base a due diversi tipi di segnali (quadrato o diamante) che erano stati precedentemente mostrati. Gli stimoli sono quattro tipi di icone: una casa verde, una casa blu, una faccia verde e una faccia blu. La stecca quadrata o diamantata viene presentata per 500 ms, seguita da una croce di fissazione per 670 ms. Ai partecipanti viene chiesto di rispondere al colore o alla forma dello stimolo imminente. Una stecca quadrata segnala uno stimolo di forma imminente (viso o casa) e la stecca di diamante segnalava uno stimolo di colore (blu o verde). Ogni prova è stata classificata nella condizione di cambio di attività o di ripetizione dell'attività, a seconda che il set di attività imminente fosse diverso o uguale al precedente.

1.4. NEUROIMAGING

1.4.1. Generalità sul neuroimaging

Il neuroimaging, o imaging cerebrale, consiste in un insieme di strumenti e procedure sperimentali atte alla visualizzazione del cervello in vivo, sia nei suoi dettagli strutturali e anatomici (neuroimaging morfologico), sia nel corso di esecuzione di particolari compiti motori e cognitivi o durante il riposo (neuroimaging funzionale).

Esistono svariate tecniche di neuroimaging, suddivise principalmente in metodi di visualizzazione strutturale, come la tomografia assiale computerizzata (TC), l'angiografia e la risonanza magnetica nucleare (NMR), e metodi di visualizzazione funzionale, come la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la risonanza magnetica funzionale (fMRI) (Sandrone *et al.*, 2012).

In questo studio, ci concentreremo sulle tecniche di risonanza magnetica.

La risonanza magnetica (RM) utilizza campi magnetici e onde radio per produrre immagini bidimensionali o tridimensionali di strutture cerebrali senza l'uso di radiazioni ionizzanti (Coriasco, Rampado and Bradač, 2014). Il principio di funzionamento della risonanza magnetica si basa sul comportamento dei nuclei atomici sottoposti a un campo magnetico intenso e a onde radio a frequenza specifica. I nuclei atomici, infatti, hanno un momento angolare, o spin, derivante dalla loro proprietà intrinseca di rotazione. Poiché i nuclei sono elettricamente carichi, lo spin corrisponde a una corrente che scorre intorno all'asse di spin, che a sua volta genera un piccolo campo magnetico. Ogni nucleo con spin non nullo ha quindi un momento magnetico, o dipolo, associato ad esso. Solo i nuclei con un numero dispari di nucleoni (protoni o neutroni) presentano uno spin netto e quindi si prestano alla spettroscopia NMR. In generale, i dipoli magnetici dei nuclei con spin saranno orientati in direzioni casuali. Quando, però, vengono posti in un campo magnetico si orienteranno con le linee di induzione del campo, o linee di forza. Per i nuclei di spin designato $1/2$, come i protoni (nuclei di idrogeno, $1H$), gli unici orientamenti consentiti dei dipoli sono parallele al campo o antiparallele (in direzione opposta) (Pykett, 1982). Il principio di induzione del campo magnetico $1H$ si riferisce alla legge di Faraday, una delle leggi fondamentali dell'elettromagnetismo. Secondo questa legge, una variazione del flusso del campo magnetico attraverso una superficie chiusa induce la comparsa di una forza elettromotrice (f.e.m.) in un circuito posto all'interno di quella superficie. In particolare, il principio di induzione del campo magnetico $1H$ si applica quando si ha una variazione nel tempo del campo magnetico che attraversa una superficie piana, chiusa e orientata in modo perpendicolare alle linee di campo.

Quando un paziente viene sottoposto a una scansione di RM, viene posizionato all'interno di un forte campo magnetico generato da un magnete superconduttivo. Questo campo magnetico allinea i nuclei atomici, in particolare i protoni presenti nei tessuti del corpo umano. Viene applicato all'area del corpo che si desidera esaminare un impulso di radiofrequenza (RF) generato da una bobina di RF posta intorno al paziente. L'impulso ha una frequenza specifica corrispondente al campo magnetico applicato. L'impulso di RF provoca la perturbazione degli spin dei protoni allineati. Gli spin iniziano quindi a muoversi attorno all'asse del campo

magnetico, emettendo segnali radio che possono essere rilevati dalle bobine di rilevamento poste intorno al paziente. Queste ultime ricevono i segnali emessi dai protoni e li trasmettono a un sistema di rilevazione, che li converte in segnali digitali. I segnali digitali vengono elaborati da un computer che applica algoritmi complessi per generare immagini tridimensionali o bidimensionali del corpo umano. Poiché diversi tessuti hanno proprietà magnetiche leggermente diverse, la RM può distinguere tra tessuti molli, ossa e fluidi nel corpo umano, fornendo informazioni diagnostiche preziose senza utilizzare radiazioni ionizzanti.

Come dicevamo precedentemente, la risonanza magnetica permette di studiare il cervello sia strutturalmente che funzionalmente. Il neuroimaging strutturale si occupa di misurare lo spessore, il volume o la superficie della corteccia cerebrale. Per quanto riguarda la materia bianca, si avvale prevalentemente del Diffusion Tensor Imaging per individuare variazioni nella morfologia dei fasci assonali che collegano due aree cerebrali.

1.4.2. Morfometria basata sui voxel

Per lo scopo di questa tesi, verrà brevemente discussa la tipologia di morfometria più usata per misurare i volumi delle aree del cervello, ovvero la Voxel-Based Morphometry (VBM).

La VBM è una tecnica che confronta le immagini del cervello per identificare le differenze tra i gruppi in una qualsiasi parte del cervello. Per farlo, le immagini vengono normalizzate e divise in compartimenti di materia grigia, materia bianca e liquido cefalorachidiano (CSF). Questi compartimenti vengono poi allineati in uno spazio standard e viene applicato un livellamento per analizzare i dati a livello di gruppo. L'età, il sesso e il volume intracranico totale sono variabili confondenti nella VBM che possono influenzare il volume cerebrale. L'analisi voxel per voxel implica la registrazione delle mappe di diffusione in uno spazio standard per ottenere una precisa registrazione tra i soggetti e le strutture anatomiche (Wilson, Dervenoulas and Politis, 2018).

1.4.3. Risonanza magnetica funzionale

Il neuroimaging funzionale nel caso della RMN (fMRI), è in grado di visualizzare la risposta emodinamica (cambiamenti nel contenuto di ossigeno del parenchima e dei capillari) correlata all'attività neuronale cerebrale. Tecnicamente misura la variazione del segnale dipendente dal livello di ossigenazione del sangue (BOLD) (Moonen and Aguirre, 2000).

Numerosi studi, svolti negli ultimi decenni, hanno identificato un accoppiamento tra il flusso sanguigno e il tasso metabolico, ovvero, come l'apporto di sangue sia strettamente correlato all'apporto delle sostanze nutrienti necessarie al metabolismo cerebrale. Quando le cellule nervose sono attive, consumano l'ossigeno trasportato dall'emoglobina degli eritrociti che attraversano i capillari sanguigni locali. Effetto di questo consumo di ossigeno è un aumento del flusso sanguigno nelle regioni ove si verifica maggiore attività neurale, che avviene con un ritardo da 1 a 5 secondi circa. Tale risposta emodinamica raggiunge un picco in 4-5 secondi, prima di tornare a diminuire fino al livello iniziale (in genere scende anche sotto di esso): si hanno così, oltre che variazioni del flusso sanguigno cerebrale, anche modificazioni localizzate del volume sanguigno cerebrale e della concentrazione relativa di ossiemoglobina (emoglobina ossigenata) e deossiemoglobina (emoglobina non ossigenata).

L'emoglobina è diamagnetica quando ossigenata, e paramagnetica quando non ossigenata e il segnale dato dal sangue nella risonanza magnetica nucleare (RMN) varia in funzione del livello di ossigenazione. Maggiori intensità del segnale BOLD derivano da una riduzione della concentrazione di emoglobina non ossigenata, dal momento che la suscettività magnetica del sangue risulta avere un valore più vicino a quello dei tessuti (Huettel, Song and McCarthy, 2004).

Per fare un esempio pratico, il neuroimaging funzionale consente la visualizzazione diretta dell'elaborazione delle informazioni da parte dei centri del cervello. Tale elaborazione fa sì che l'area interessata del cervello aumenti il metabolismo e "si illumini" durante la scansione.

Mediante analisi con scanner per imaging a risonanza magnetica, usando parametri sensibili alla variazione della suscettività magnetica, è possibile stimare

le variazioni del contrasto BOLD, che possono risultare di segno positivo o negativo in funzione delle variazioni relative del flusso sanguigno cerebrale e del consumo d'ossigeno. Incrementi del flusso sanguigno cerebrale, in proporzione superiori all'aumento del consumo d'ossigeno, porteranno ad un maggiore segnale BOLD; viceversa, diminuzioni nel flusso, di maggiore entità rispetto alle variazioni del consumo d'ossigeno, causeranno minore intensità del segnale BOLD.

Tutto ciò consente di generare immagini che riflettono quali strutture cerebrali sono attivate (e come) durante l'esecuzione di diversi compiti o allo stato di riposo.

I sottotipi di risonanza magnetica funzionale di interesse per questo studio che sfruttano il segnale BOLD sono RM eseguita allo stato di riposo (Resting State, rs-fMRI), durante l'esecuzione di un compito (Task-based fMRI), oppure connettività funzionale Resting state o Task-based.

1.4.4. Resting-state fMRI

La risonanza magnetica funzionale allo stato di riposo (rs-fMRI o R-fMRI) è una tecnica di imaging utilizzata per studiare l'attività cerebrale mentre una persona si trova in uno stato di riposo o non impegnata in un compito specifico (task-negativa). Durante una scansione di fMRI allo stato di riposo, i partecipanti vengono invitati a rimanere tranquilli e a non compiere alcuna attività specifica (solitamente viene chiesto loro di fissare un punto su uno schermo posto all'interno della macchina o di tenere gli occhi chiusi), permettendo al cervello di esprimere la sua attività spontanea. Vengono acquisite una serie di immagini cerebrali nel corso del tempo e vengono confrontate per identificare i cambiamenti di flusso sanguigno che indicano le regioni attive del cervello. L'analisi dei dati ottenuti dalla fMRI allo stato di riposo consente di identificare le connessioni funzionali tra diverse regioni cerebrali, rivelando i cosiddetti "network" o reti neurali che sono attive quando il cervello è a riposo (Smith *et al.*, 2013).

1.4.5. Task-based fMRI

Se invece di rimanere con gli occhi chiusi mentre vengono raccolti i dati sul segnale BOLD, i partecipanti durante la scansione eseguissero un compito (es . uno dei test sopra descritti), allora si potrebbe correlare la variazione del segnale BOLD a livello cerebrale con le fasi di esecuzione del compito. In questo caso la fMRI viene denominata task-based fMRI.

1.4.6. Connettività funzionale

La connettività funzionale (FC) è definita come una correlazione temporale, statisticamente significativa, del segnale BOLD in due o più regioni anatomicamente distinte, identificata a riposo o durante l'esecuzione di un compito (Rosch and Mostofsky, 2019). Tale connettività funzionale è diversa dalla connettività strutturale, ovvero, *non* è necessario che aree funzionalmente connesse siano *direttamente* strutturalmente connesse (attraverso assoni), così come aree strutturalmente connesse non necessariamente sono funzionalmente connesse durante l'esecuzione di uno specifico compito o allo stato di riposo. La logica alla base di questa tecnica di studio dell'attività cerebrale si basa sul costrutto che la sincronizzazione tra due strutture cerebrali (a riposo o durante l'esecuzione di un compito specifico) riflette la comunicazione tra queste regioni.

Lo studio della connettività funzionale può avvenire utilizzando diversi metodi che misurano la correlazione tra l'andamento temporale del segnale in una regione del cervello e l'andamento temporale nel resto del cervello. L'assunzione di base è che la somiglianza negli andamenti temporali delle fluttuazioni del segnale nelle diverse aree suggerisce che le stesse sono in costante comunicazione e formano un network funzionale (Eickhoff and Müller, 2015; Ellenbroek and Youn, 2016).

È stato suggerito che la connettività funzionale sia un'espressione del comportamento di rete alla base della funzione cognitiva di alto livello in parte perché, a differenza della connettività strutturale, la connettività funzionale spesso cambia nell'ordine di secondi, come nel caso della connettività funzionale dinamica.

Due regioni mostrano connettività funzionale, se l'aumento dell'attività in una regione è associato al di sopra del caso con l'attività in un'altra.

Come sempre con le correlazioni, tuttavia, ciò non implica alcuna relazione causale o addirittura alcun tipo di connessione diretta tra queste due regioni. L'attività correlata in due regioni può, ad esempio, essere mediata tramite strutture aggiuntive che trasmettono informazioni dalla prima area alla seconda. Tali processi di ritrasmissione potrebbero inoltre essere trasmessi attraverso cascate di più intermedi o tramite anelli cortico-sottocorticali che coinvolgono, ad esempio, i gangli della base o il cervelletto. In tali casi, l'attività in un'area può rappresentare la spinta ultima dell'attività nell'altra anche in assenza di una connessione strutturale, cioè di fibre che corrono tra le due aree. Si può, quindi, osservare una forte connettività funzionale anche se le connessioni strutturali sono deboli o assenti, sebbene nella maggior parte dei casi questi due aspetti della connettività cerebrale mostrino almeno un certo livello di convergenza. Inoltre, è anche possibile che una terza area induca un'attivazione correlata tra regioni che in realtà non hanno alcuna forma di interazione diretta. Pertanto, la connettività funzionale può essere guidata da una fonte esterna che induce attività simultanee in entrambe le aree. Ne consegue che mentre le stesse indagini sulla connettività funzionale richiedono modelli molto meno elaborati e assunzioni a priori rispetto alla maggior parte degli approcci alle analisi di connettività efficaci, allo stesso tempo sono molto più suscettibili a confondimenti biologici e tecnici che possono influenzare lo spettro del rumore dei dati e indurre correlazioni spurie che possono essere scambiate per interazioni funzionali (Eickhoff and Müller, 2015). Esistono diversi approcci statistici per ottenere le mappe di connettività funzionale e identificare network di connettività funzionale, sia per quanto riguarda studi resting-state che task-based. I due approcci più utilizzati sono attraverso l'uso di regione di interesse (ROI-to-ROI) o seed-based connectivity analysis, oppure l'analisi delle componenti indipendenti (ICA) (Seewoo, Joos and Feindel, 2021).

Nella connettività seed-based, la serie temporale del segnale BOLD di una regione cerebrale predefinita (es: amigdala) viene correlata con la serie temporale di tutti gli altri voxel nel cervello per ottenere una mappa della connettività funzionale del cervello. Questa regione cerebrale predefinita è chiamata seed (che non è altro che

una ROI sferica), e viene di solito selezionata sulla base di un'ipotesi o di una mappa di attivazione dipendente dall'attività.

La ICA è una tecnica atta a separare serie temporali intercorrelate da altre serie temporali nei confronti delle quali la correlazione è minore, nulla o inversa. In tal modo valuta quali serie temporali siano indipendenti dalle altre, individuando il punto di ottimo di separazione tra le stesse, definendo delle “componenti” attraverso cui operare tale separazione. Così facendo, la ICA permette la segregazione di aree cerebrali funzionalmente interconnesse a formare una rete da altre aree nei confronti delle quali non vi è correlazione tra le serie temporali. Viene, quindi, definita come una tecnica per identificare reti neurali funzionali senza assunzioni a priori (Rodriguez *et al.*, 2011; Metwali and Samii, 2019).

L'analisi della FC del cervello globale (Global Brain (Functional) Connectivity – GBC) è una misurazione che si concentra sulle alterazioni FC in tutto il cervello, piuttosto che su ROI preselezionate. Il vantaggio rispetto ad altri approcci FC è che la GFC può riflettere la complessità dell'intero connettoma cerebrale. Questo metodo può evitare effetti dipendenti dalla parcellizzazione sull'organizzazione topologica della rete cerebrale. GFC si concentra sulla relazione di un dato voxel con tutti gli altri voxel del cervello, non solo sulla sua relazione con una singola regione o per separare componenti più grandi.

GFC è un metodo model-free e basato sui dati, che è diverso dai metodi ROI e di analisi dei componenti indipendenti (ICA). GFC non ha bisogno di un seme selezionato in base all'esperienza dei ricercatori come metodo ROI e non è influenzato dalle opinioni controverse sul numero di componenti come metodo ICA. In secondo luogo, GFC può esplorare la FC di diverse aree cerebrali in un modo a livello di cervello calcolando la connettività di un dato voxel rispetto a tutti gli altri voxel nel cervello (Seewoo, Joos and Feindel, 2021). Grazie agli studi di connettività funzionale, sono state identificate numerose reti cerebrali in stato di riposo, tra cui il Default Mode Network (DMN), che risulta attivo quando un individuo è sveglio e a riposo. Si tratta di un sistema cerebrale interconnesso e

definito anatomicamente che si attiva preferenzialmente quando gli individui si concentrano su compiti interni come sognare ad occhi aperti, immaginare il futuro, recuperare ricordi. Il DMN è composto dalla corteccia prefrontale mediale, dalla corteccia cingolata/retrospleniale posteriore, dal lobulo parietale inferiore, la corteccia temporale laterale e la formazione dell'ippocampo.

Un altro network cerebrale importante è denominato la rete esecutiva centrale (CEN), composta da tre diverse reti visive una rete di attenzione ventrale e dorsale, la rete uditiva e la rete limbica. Queste reti in stato di riposo sono costituite da regioni anatomicamente separate, ma funzionalmente connesse che mostrano un'alta correlazione temporale del segnale BOLD. Queste reti sono risultate abbastanza coerenti tra gli studi, nonostante le differenze nelle tecniche di acquisizione e analisi dei dati. È importante sottolineare che la maggior parte di questi componenti dello stato di riposo rappresentano reti funzionali note, ovvero regioni note per condividere e supportare le funzioni cognitive (Lee, Smyser and Shimony, 2013).

1.5. META-ANALISI DI NEUROIMAGING

Il neuroimaging funzionale ha fornito ampie informazioni sulla posizione dei processi cognitivi e sensoriali nel cervello umano. Come per ogni evidenza singola in altri campi, pure per il neuroimaging sono necessari studi di replicazione ma anche studi di sintesi della letteratura, senza e con meta-analisi dei dati pubblicati. Di conseguenza, l'integrazione dei dati provenienti da diversi studi al fine di identificare le coordinate cerebrali, condivise tra diversi studi è diventata essenziale per una sintesi bilanciata e critica della letteratura che spesso è composta da studi con numerosità campionarie molto basse.

La meta-analisi basata sulle coordinate (CBMA) è una tecnica di sintesi degli studi di neuroimaging che permette di valutare la presenza di cluster (raggruppamenti) di voxel condivisi da diversi studi di neuroimaging. Viene utilizzata per analizzare, tra gli altri, la morfometria basata sui voxel (VBM) o la risonanza magnetica funzionale (fMRI). Analizzando più studi simultaneamente, è possibile identificare se diversi studi localizzano le differenze cerebrali (di

morfometria o attività) tra casi e controlli approssimativamente nella stessa localizzazione.

In assenza di immagini statistiche dell'intero cervello con le quali eseguire una meta-analisi basata sulle immagini (IBMA), la CBMA fornisce uno strumento rapido e che non necessita di software particolari per valutare quanto sopra detto.

Esistono diversi algoritmi di CBMA, ciascuno con caratteristiche specifiche e parametri/assunzioni empiriche. I risultati derivati dalla CBMA sono inevitabilmente condizionati dall'algoritmo utilizzato.

Uno degli algoritmi più comuni per le meta-analisi basate sulle coordinate è la stima della probabilità di attivazione (ALE), che tratta le localizzazioni individuate dai singoli studi non come punti di coordinate $[x;y;z]$ ma come distribuzioni di probabilità spaziali (dipendenti dalla numerosità campionaria) centrate sulle coordinate individuate dal singolo studio. Le mappe ALE vengono quindi ottenute calcolando l'unione delle probabilità di attivazione per ciascun voxel. Per differenziare la vera convergenza delle localizzazioni dal raggruppamento casuale (cioè il rumore), viene applicato un test di permutazione: per ottenere una distribuzione nulla ALE lo stesso numero di localizzazioni dell'analisi reale viene ridistribuito casualmente in tutto il cervello e le mappe ALE vengono calcolate come descritto sopra. L'istogramma dei punteggi ALE ottenuti da diverse migliaia di iterazioni casuali viene quindi utilizzato per assegnare P valori ai valori osservati (sperimentali).

Di solito il CBMA richiede un kernel di lisciatura per estrapolare le coordinate riportate in un'analisi voxel-wise. Tra i diversi algoritmi, il kernel può essere gaussiano o sferico e avere un'ampiezza massima (FWHM), o larghezza, compresa tra 10 e 25 mm, che può essere fissa o dipendente dalle dimensioni del campione dello studio.

A differenza della meta-analisi classica, la quale mira a stimare gli effetti, come la media e l'intervallo di confidenza, a partire dalle prove disponibili, la CBMA utilizza il test di significatività dell'ipotesi nulla (NHST) per identificare effetti apparentemente replicabili. Ciò richiede uno schema di soglia statistica che può essere voxel-wise o clusterwise, basato sul family wise error (FWE) o sul false

discovery rate (FDR), o anche non corretto per test multipli voxel-wise. Nonostante le differenze tra gli algoritmi, tutti riportano il raggruppamento spaziale delle coordinate segnalate per dedurre gli effetti legati all'ipotesi comune (McTeague *et al.*, 2017).

MATERIALI E METODI

2.1. DEFINIZIONE DEL QUESITO

Lo scopo di questa revisione sistematica e meta-analisi di studi di neuroimaging è quello di riassumere i risultati relativi ai correlati di imaging strutturali o funzionali legati alla flessibilità cognitiva, la quale risulta compromessa in diverse condizioni di salute mentale. L'obiettivo è, quindi, identificare i substrati neurali dell'inflessibilità cognitiva condivisi dai diversi disturbi mentali.

2.2. DISEGNO DELLO STUDIO

Per garantire una valutazione completa ed esaustiva delle evidenze scientifiche, è stata condotta dai ricercatori in maniera indipendente una ricerca bibliografica su banche dati elettroniche quali PUBMED, SCOPUS e WEB OF SCIENCE, con le seguenti stringhe di ricerca (richieste nel titolo, abstract e keywords): "*set shift*" O "*set-shifting*" O "*set shifting*" O "*task switch*" O "*task switching*" O "*task-switching*" O "*cognitive flexibility*" O "*cognitive inflexibility*" O "*cognitive rigidity*" O (*flexible* AND *respon**) AND ("MRI" O "*magnetic resonance*" O "*magnetic resonance imaging*" O "*brain imaging*" O "*neuroimaging*" O "*functional MRI*" O "*fMRI*" O "*functional magnetic resonance imaging*" dall'inizio delle pubblicazioni fino al mese di Ottobre 2022.

È stata poi condotta un'ulteriore ricerca di fonti bibliografiche partendo dalle referenze degli studi identificati con le stringhe di ricerca di cui sopra, dagli articoli di revisione rilevanti e dalla piattaforma del Registro Internazionale degli Studi Clinici.

Non è stata applicata alcuna restrizione linguistica a priori.

La selezione degli studi da includere nella revisione e meta-analisi è stata effettuata in modo indipendente dai due ricercatori attraverso la valutazione della pertinenza degli studi utilizzando titolo e abstract. In caso di mancato accordo, è stato coinvolto un terzo revisore. Successivamente, i documenti full-text degli articoli potenzialmente idonei sono stati recuperati e i revisori hanno esaminato

ciascuno studio per verificarne l'adeguatezza all'inclusione nella revisione sistematica. In caso di mancato accordo tra i due ricercatori per l'inclusione definitiva nello studio, è stato coinvolto il terzo revisore.

2.3. PROCEDURE DI RACCOLTA DEI DATI

Sono stati considerati idonei gli studi sperimentali, caso-controllo, trasversali o prospettici. Sono stati invece esclusi i commenti, gli editoriali e le reviews.

In sintesi, gli studi sono stati inclusi se soddisfacenti i seguenti criteri:

1. Riportano i risultati di imaging strutturale (morfometria basata su voxel o spessore corticale), risonanza magnetica funzionale resting-state, task-based o connettività cerebrale funzionale;
2. La popolazione dello studio ha un'età superiore ai 18 anni e una diagnosi specifica di disturbo mentale (tuttavia, le diagnosi primarie di disturbo da uso di alcol o di sostanze sono motivo di esclusione dallo studio). Gli studi su persone con alterazioni morfologiche del cervello (ad es., malattia di Parkinson, malattia di Huntington) sono stati esclusi;
3. Gli indici della popolazione target (strutturali o funzionali) devono essere confrontati con una popolazione di controllo (HC) abbinata per caratteristiche socio-demografiche;
4. Le condizioni primarie di salute mentale dei due gruppi devono essere valutate con un'intervista semi-strutturata o strutturata e diagnosticate secondo i criteri elencati nel Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM). La codifica secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD) è accettabile, purché sia stata riportata una metodologia standardizzata per la diagnosi;
5. Gli studi di imaging riportano le coordinate stereotassiche dei cluster significativi di contrasti e i dettagli completi sull'acquisizione delle immagini per consentire una valutazione inequivocabile dell'estensione della copertura cerebrale. In particolare, devono essere riportati il campo visivo (o la matrice e il volume dei voxel), il numero di fette e lo spessore della fetta. Se il prodotto di (spessore della fetta + gap) per il numero di

fette (d'ora in poi chiamato “product thickness-number – PTN”) è inferiore a 93 mm (il diametro assiale medio - altezza - dell'encefalo escluso il cervelletto), lo studio sarà considerato un sottocampionamento dell'encefalo e quindi scartato. Se il PTN è inferiore all'altezza media del cervello + cervelletto (in media 105 mm), lo studio è stato considerato come se coprisse l'intero cervello (eccetto il cervelletto). Tali studi sono stati poi sottoposti a meta-analisi con altri studi con copertura cerebrale sovrapponibile. La metodologia dello studio è stata valutata attentamente per stabilire se è stata applicata una correzione statistica per i confronti multipli a livello dell'intero cervello (cervelletto incluso). Gli studi che escludono il cervelletto dall'analisi sono stati considerati pertinenti alla copertura solo cerebrale o alla copertura cerebrale parziale (ad esempio, se gli autori escludono il lobo occipitale, in quest'ultimo caso, lo studio sarà scartato);

6. Gli studi che hanno riguardato una regione di interesse (ROI) definita a priori sono stati esclusi. Gli studi che hanno applicato small volume corrections (SVC) sono stati esclusi, a meno che non vi sia la possibilità tecnica di includere quei cluster che hanno raggiunto la significatività statistica con la correzione a livello dell'intero cervello;
7. Gli studi di neuroimaging funzionale task-based sono stati raggruppati in base al dominio cognitivo indagato (ad es., studi sullo spessore corticale saranno analizzati separatamente dagli studi strutturali e funzionali);
8. Gli studi sulla connettività funzionale seed-based saranno raggruppati in base alla localizzazione del seed o ad altre metodologie (come nel caso degli studi sulla connettività senza seed - basati sull'analisi delle componenti indipendenti o principali o sulla connettività cerebrale globale).
9. Al termine della valutazione per idoneità dei singoli studi, si è valutato se vi fossero più studi con la medesima metodica tali per cui si potesse procedere a eseguire la meta-analisi. Nei casi in cui ciò non fosse stato possibile, gli studi sono stati esclusi dalla meta-analisi ma inclusi nella discussione della revisione sistematica.

2.4. ESTRAZIONE DEI DATI

I due ricercatori hanno estratto le seguenti informazioni per ogni studio idoneo: PMID/DOI del documento; Autore/i del documento; Anno di pubblicazione; Paese in cui è stato condotto lo studio; Disegno dello studio utilizzato (ad esempio, studio di caso-controllo, studio osservazionale prospettico, studio randomizzato controllato); Diagnosi primaria oggetto dello studio; Versione del DSM utilizzata per la valutazione psichiatrica; Dati demografici rilevanti, tra cui la percentuale di donne, età, istruzione, durata della malattia, destrimani; Stato farmacologico dei partecipanti; Percentuale di partecipanti con una storia di disturbo da uso di sostanze/alcol; Dimensione del campione di psicosi in vita per gruppo; Metodi di neuroimaging utilizzati, tra cui strutturale (ad esempio, VBM), funzionale (ad esempio, controllo inibitorio), e connettività (ad esempio, localizzazione dei seeds); Scale di valutazione utilizzate, tra cui la Hamilton Depression Rating Scale, la Beck Depression Inventory-II o altre; Punteggi psicometrici, ad esempio il BIS; Misure neuropsicologiche, ad esempio il numero di errori durante un compito; Grado di correlazione tra la prestazione del compito e le differenze volumetriche o degli indici funzionali, e la significatività statistica di questa correlazione.

2.5. PIANO DI META-ANALISI

Per valutare la qualità di ogni studio (rischio di bias) incluso nella metanalisi, è stata utilizzata una versione adattata della Imaging Methodology Quality Assessment Checklist.

Per la sintesi dei dati, è stata condotta una revisione sistematica in linea con la metodologia Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) ed è stato utilizzato GingerALE (<https://www.brainmap.org/ale/>) per la meta-analisi coordinata. È stata applicata una maschera di dimensioni meno conservative (dilatata di 2 mm), la family-wise

error a livello di cluster = 0.05, è stato utilizzato un numero di permutazioni casuali pari a 1000 e una soglia di formazione del cluster di $p < 0.001$.

Come risultato secondario, inoltre, è stata eseguita una metanalisi dopo la stratificazione dei gruppi sulla base della diagnosi di disturbo mentale. Le metanalisi esplorative dei sottogruppi sono state condotte solo se almeno due studi riportano almeno due focolai spaziali di significatività.

2.6. GINGER ALE

GingerALE è un'applicazione di BrainMap che consente di eseguire una meta-analisi di neuroimaging basata sul metodo di Activation Likelihood Estimation (ALE) evidenziando se via siano sovrapposizioni statisticamente significative tra le coordinate spaziali identificate dai diversi studi e normalizzate secondo gli atlanti Talairach o MNI. Inoltre, GingerALE offre la possibilità di convertire le coordinate tra i due atlanti. GingerALE è uno strumento versatile e di grande utilità per la ricerca sui dati cerebrali, che permette di analizzare e confrontare i dati provenienti da differenti fonti.

Il metodo di meta-analisi ALE è stato sviluppato da Peter Turkeltaub (Turkeltaub *et al.*, 2002) ed è stato adottato da BrainMap nel 2003. Nel corso del tempo, l'algoritmo ALE è stato oggetto di diverse modifiche e la versione attuale del software è riportata in Eickhoff *et al.*, 2009. ALE è utilizzato per valutare la convergenza dei risultati ottenuti da diversi esperimenti. Questa analisi prevede la rappresentazione dei risultati come distribuzioni di probabilità, le quali sono basate su stime empiriche dell'incertezza spaziale. Tale incertezza è dovuta alle differenze tra i soggetti e tra i modelli di dati di neuroimaging utilizzati. I risultati ALE vengono valutati rispetto a una distribuzione casuale che rappresenta l'assenza di associazione spaziale tra gli esperimenti, consentendo di inferire gli effetti casuali (Eickhoff *et al.*, 2012). Non fornisce informazioni dirette sull'ampiezza o la dimensione dell'effetto studiato. L'obiettivo principale dell'ALE, infatti, è identificare le regioni del cervello che mostrano una maggiore convergenza tra gli studi, suggerendo la presenza di un'attivazione comune in

quelle specifiche aree. Per valutare l'effect size, si dovrebbero considerare altre misure statistiche appropriate.

Per eseguire una meta-analisi in GingerALE, è necessario fornire un file di testo contenente i foci di interesse (le coordinate individuate come statisticamente significative – per alterazioni volumetriche o di attivazione cerebrale – tra due gruppi di confronto). Questi foci possono essere generati manualmente, da un foglio di lavoro Excel, o come esportazione del proprio spazio di lavoro in BrainMap Sleuth. Una volta ottenuto il file, è possibile caricare le coordinate in GingerALE.

La procedura di meta-analisi ALE si compone di tre passaggi principali:

1. **ALE e Testing Significance:** In primo luogo, GingerALE calcola i valori ALE per ogni voxel del cervello e determina la distribuzione nulla della statistica ALE in ogni voxel.
2. **Thresholding:** In secondo luogo, GingerALE utilizza i valori P ottenuti nel passaggio precedente per calcolare la soglia per l'immagine ALE. Questa soglia può essere definita direttamente o utilizzando un family-wise error basato sulla permutazione, utilizzando i valori dei voxel o le dimensioni dei cluster. Inoltre, con soglie diverse da FWE basate sui cluster, è possibile scegliere una dimensione minima del cluster in mm^3 .
3. **Cluster Analysis:** Infine, GingerALE esegue l'analisi del cluster sulla mappa thresholded, basata sul volume minimo specificato nel passaggio precedente. Le etichette anatomiche delle posizioni finali dei cluster sono fornite dal Talairach Daemon.

RISULTATI

Dalla ricerca bibliografica che abbiamo eseguito basandoci sui criteri illustrati nella sezione “Metodi”, abbiamo creato un database Excel contenente 1.335 studi provenienti da PubMed, 1.241 da Scopus e 1.285 da Web of Science, per un totale complessivo di 3.861 studi.

Prima di sottoporli a controllo, abbiamo rimosso 1.931 studi poiché presenti in duplice copia.

Abbiamo quindi revisionato, sulla base di titolo e abstract, 1.930 studi, escludendone 1.780. I restanti 150 articoli sono stati sottoposti a valutazione del full text – ovvero a una lettura approfondita di tutto il manoscritto e dei dati supplementari – tramite la quale sono stati esclusi 78 studi: 34 valutavano una popolazione non di interesse per la nostra meta-analisi e 6 studi presentavano una popolazione troppo omogenea o non correttamente controllata; 8 analizzavano un campione con storia di uso di alcol o sostanze; 2 studi prendevano in esame solo la materia bianca; 5 non utilizzavano tecniche di imaging; erano presenti 8 review o meta-analisi o articoli di conferenze; 8 studi utilizzavano le regioni d’interesse (ROI) come tecnica statistica; 3 studi non riportavano le coordinate dei foci di interesse e 3 studi non utilizzavano misure di nostro interesse.

Tabella 1. Caratteristiche degli studi esclusi a seguito della prima lettura full-text.

DOI	AUTHOR, PUBLICATION YEAR	COUNTRY/RE GION	REASON FOR EXCLUSION
10.1001/jamapsychiatry.2017.0400	Lesage et al., 2017	USA	No pop. of interest
10.1002/acn3.62	MacDonald et al., 2014	Canada	No pop. of interest
10.1002/ajmg.b.32229	Marques-Iturria et al., 2014	Spain	No pop. of interest

10.1002/ana.20742	Monchi et al., 2006	Canada	No pop. of interest
10.1002/art.34660	Ren et al., 2012	Singapore	No pop. of interest
10.1002/brb3.1034	Kamp et al., 2018	The Netherlands	No pop. of interest
10.1002/brb3.1868	Masuda et al., 2020	Japan	White matter
10.1002/brb3.223	Reckless et al., 2014	Norway	No pop. of interest
10.1002/brb3.324	Gazes et al., 2015	USA	No pop. of interest
10.1002/brb3.893	Zuo et al., 2018	China	No pop. of interest
10.1002/erv.2829	Duriez et al., 2021	France	No imaging
10.1002/gps.1419	Marshall et al., 2006	USA	No pop. of interest
10.1002/gps.4585	Smagula et al., 2016	USA	No controls
10.1002/hbm.20003	Wylie et al., 2004	USA	No pop. of interest
10.1002/hbm.20007	Smith et al., 2004	UK	No pop. of interest
10.1002/hbm.20127	Derrfuss et al., 2005	Germany	Meta-analysis
10.1002/hbm.21078	Vingerhoets et al., 2011	Belgium	No pop.of interest
10.1002/hbm.22829	Sadeh et al., 2015	USA	No controls
10.1002/hbm.23556	Klaasen et al., 2017	The Netherlands	No pop. of interest
10.1007/s00115-007-2390-1	Wolf et al., 2008	Germany	No pop. of interest
10.1007/s00213-011-2360-y	Hanlon et al., 2011	USA	SUD
10.1007/s00213-016-4245-6	Taylor et al., 2016	UK	AUD/SUD
10.1007/s00406-019-01071-4	Fujino et al., 2020	Japan	No imaging
10.1016/j.biopsy.2017.09.022	Giraldo-Chica et al., 2018	USA	White matter
10.1016/j.eurpsy.2008.01	Friederich et al., 2020	UK	Symposium

.168

10.1016/j.jpsychires.2014.06.013	Garret et al., 2012	USA	No controls
10.1016/j.jpsychires.2015.05.017	Ajilore et al., 2015	USA	ROI based
10.1016/j.jpsychires.2021.04.023	Yang et al., 2021	China	No coordinates
10.1016/j.neuroimage.2010.09.046	Becerril et al., 2011	USA	ROI base
10.1016/j.neuroimage.2016.05.026	Meng et al., 2017	China	No measure of interest
10.1016/j.neuropharm.2019.03.028	Kollmann et al., 2019	Germany	ROI based
10.1016/j.neuropsychologia.2016.09.008	Markett et al., 2016	Germany	No pop. of interest
10.1016/j.neuroscience.2016.06.005	Waltz et al., 2017	USA	Review
10.1016/j.neuroscience.2016.06.013	Park et al., 2017	USA	Review
10.1016/j.neuroscience.2016.07.030	Gruner et al., 2017	USA	Review
10.1016/j.nicl.2017.04.010	Beylergil et al., 2017	Germany	AUD/SUD
10.1016/j.nicl.2021.102879	Myers et al., 2021	USA	AUD/SUD
10.1016/j.pnpbp.2019.03.019	Bensmann et al., 2019	Germany	No pop. of interest
10.1016/j.psychresns.2013.08.006	Chung et al., 2013	USA	No pop. of interest
10.1016/j.psychresns.2016.07.004	Sultson et al., 2016	The Netherlands	ROI based
10.1016/j.psychresns.2018.12.016	Halcomb et al., 2019	USA	SUD/AUD
10.1016/j.rcp.2020.10.003	Ortiz et al., 2022	Colombia	No controls
10.1016/j.scog.2018.02.001	Banaj et al., 2018	Italy	No controls
10.1016/j.scog.2022.100252	Haas et al., 2022	USA	No pop. of interest
10.1016/S0924-977X(10)70923-8	Van Holst et al., 2010	The Netherlands	Poster

10.1017/S0033291715002019	Sidlauskaite et al., 2016	Belgium	ROI based
10.1017/S0033291716000684	Haring et al., 2016	Estonia	No coordinates
10.1037/pne0000216	Costa Porfirio et al., 2020	Brazil	No pop. of interest
10.1038/s41398-020-00898-z	Ben-Zion et al., 2020	Israel	No coordinates
10.1038/s41398-021-01666-3	Kebets et al., 2021	Switzerland	No measure of interest
10.1038/srep42066	Geisler et al., 2017	Germany	ROI based
10.1053/j.gastro.2012.07.104	Aizawa et al., 2012	Japan	No pop. of interest
10.1093/cercor/bhab156	Kupis et al., 2021	USA	No pop. of interest
10.1093/cercor/bhac115	Gao et al., 2022	China	No measure of interest
10.1097/PSY.0b013e3181a56ed8	Simmons et al., 2009	USA	Heterogeneous groups
10.1097/WNR.0000000000000934	Nakashima et al., 2018	Canada	No pop. of interest
10.1097/WNR.0b013e3283503275	Simmons et al., 2012	USA	No pop. of interest
10.1111/adb.12199	Jansen et al., 2015	The Netherlands	AUD/SUD
10.1111/adb.12403	Parvaz et al., 2017	USA	AUD/SUD
10.1111/adb.12545	Konova et al., 2019	USA	AUD/SUDA
10.1111/j.1399-5618.2005.00254.x	Olley et al., 2005	Australia	No MRI
10.1111/j.1530-0277.2012.01859.x	Camchong et al., 2013	Hawaii	No pop. of interest
10.1111/j.1601-5215.2010.00494.x	Heinzel et al., 2010	Switzerland	ROI based
10.1155/2014/252419	Papadaki et al., 2014		No pop. of interest
10.1155/2020/4064370	Na et al., 2020	USA	No pop. of interest
10.1176/appi.ajp.159.7.1119	Lockwood et al., 2002	USA	No MRI
10.1186/1471-244X-12-45	Hatton et al., 2012	Australia	No pop. of interest

10.1186/s41927-022-00253-3	Langensee et al., 2022	Sweden	No pop of interest
10.1192/bjp.2021.45	Isobe et al., 2022	UK	ROI based
10.1371/journal.pone.0059600	Remijnse et al., 2013	The Netherlands	Only brain coverage
10.1371/journal.pone.0105169	Fournier et al., 2014	USA	No pop. of interest
10.2147/NDT.S121139	Goncavales et al., 2017	Brazil	Review
10.3389/fnbeh.2013.00041	Sperduti et al., 2013	France	No pop. of interest
10.3389/fpsy.2015.00170	Pang et al., 2015	Canada	Review
10.3390/brainsci10110777	Simos et al., 2020	Greece	No pop. of interest
10.3390/brainsci11091178	Benke et al., 2021	Austria	No imaging
	Schutte et al., 2006	USA	No pop. of interest
10.1016/j.sleep.2016.09.002	Wilckens et al., 2017	USA	No pop of interest

Abbreviazioni: AUD, Alcohol use disorder; ROI, Region of interest; SUD, Substance use disorder.

Un totale di 72 studi è stato incluso nella revisione sistematica e per i quali è stata valutata l'eleggibilità a essere inclusi nella coordinate-based meta-analysis (CBMA). Di questi 76 studi, solo 26 risultavano meta-analizzabili in quanto valutavano l'attività cerebrale durante l'esecuzione di un compito di flessibilità cognitiva; nei restanti 50 venivano indagati gli indici morfometrici alla risonanza magnetica oppure i compiti venivano eseguiti pre o post-risonanza o, ancora, indagavano gli indici di connettività funzionale ma tali studi erano troppo pochi per poter eseguire una singola meta-analisi e troppo eterogenei. Dunque, per rendere omogenei i dati abbiamo escluso gli articoli basati su FC, risonanza magnetica morfometrica oppure con task eseguito off-scan.

Tabella II. Caratteristiche degli studi esclusi a seguito di lettura full-text e motivazioni della loro esclusione.

DOI	AUTHOR	PUBLICATION YEAR	REASON FOR EXCLUSION
10.1016/j.bbr.2022.113801	Dougherty	2022	ROI
10.3109/15622975.2011.620002	Hasan	2014	ROI
10.54029/2021msd	Nasser	2021	ROI
10.1016/j.neuropsychologia.2016.08.007	Prat	2016	FC of seed on basal ganglia to 7 ROIs (not whole-brain)
10.1093/brain/awab483	Kim	2022	No seed-to-ROI coordinates
10.1016/j.psychresns.2016.01.003	Woodward	2016	No direct comparison
10.1002/brb3.2235	Suttkus	2021	Task: Go vs No-go
10.1002/hbm.22539	Morein-Zamir	2014	Task: Go vs No-go
10.1016/j.bpsc.2019.09.010	Hampshire	2020	Task: Go vs No-go
10.1016/j.biopsycho.2005.06.007	Schmitz	2006	Task: Go vs No-go
https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2009.05.002	Page	2009	Task: Go vs No-go
10.1016/j.jpsychires.2009.1.016	Cubillo	2010	Task: Go vs No-go
10.1017/S0033291715002330	Morein-Zamir	2016	Task: Go vs No-go
10.3389/fpsy.2019.00084	Li	2019	No task
10.1016/j.psychresns.2016.08.007	Coutinho	2016	No measures of set-shifting
10.1016/j.psychresns.2022.111493	De la Pena-arteaga	2022	Irrelevant task

10.1038/s41398-019-0560-0	Lydon-Staley	2019	Irrelevant task
10.3389/fpsy.2022.915316	Van Oort	2022	Irrelevant task
10.1016/j.nicl.2022.103083	Peng	2022	HC did not complete task of flexibility, no possible comparison
10.1016/j.schres.2011.07.026	Dyckman	2011	Analysis restricted to frontal eye field
10.3389/fnagi.2016.00230	Hou	2016	After correction for multiple comparisons, no significant MRI-neuropsychological correlation
10.3389/fpsy.2019.00680	Zhou	2019	No correlation between TMT-B measure and brain activity in patients vs. HC
10.1016/j.schres.2007.11.023	Bonilha	2008	Partially executed correlations
10.1093/schbul/sbx178	Xie	2019	No correlations, no coordinates
10.1016/j.schres.2020.03.020	Li	2020	No coordinates provided
10.1016/S0925-4927(02)00046-X	Sanfilippo	2002	No coordinates provided
10.1016/j.nicl.2022.103064	Syeda	2022	No coordinates provided
10.3389/fneur.2020.00568	Fajnerova	2020	No seed coordinates provided
10.1016/j.neulet.2010.03.031	Jang	2010	Not comparable (FC of PCC seed – no coordinates provided – with DMN)
10.1038/s41386-020-00926-y	Liang	2021	Not comparable (nodes in DMN)
10.1037/neu0000317	Nguyen	2017	FC only between mPFC

			and PCC/angular
10.1093/brain/awn099	Thakkar	2008	fMRI restricted to ACC
10.1038/tp.2016.161	D'Cruz	2016	Children
10.1002/brb3.596	Denisova	2017	Children
10.1111/adb.12175	Trick	2014	Alcohol abuse
10.1097/WNN.0000000000 000049	Evans	2015	No group of interest
10.1111/acps.13349	Macovenau	2021	Heterogeneous measures
10.1176/appi.ajp.2007.0702 0365	McIntosh	2008	Set-shifting measures correlated with a posteriori clusters
10.1503/jpn.190028	Kim	2020	No group x volume interaction effects for neurocognitive function in people with OCD
10.1037/a0018997	Dibbets	2020	Not including cerebellum
10.1073/pnas.1609194114	Apergis-Schoute	2017	Not including cerebellum
10.1001/archpsyc.62.3.301	Van den Huevel	2005	After correction for multiple comparisons, no s.d. for outcome of interest
10.1093/brain/awm277	Gu	2008	No significant difference after correction for multiple comparisons
10.1016/j.bpsc.2018.09.006	Jessen	2019	No regional differences in CT
10.1016/j.jad.2020.09.060	Vai	2021	No regional differences in Task-fMRI (ToL)
10.1016/j.neuropsychologia .2017.02.012	Baez	2019	No significant VBM differences surviving few correction
10.1176/appi.neuropsych.18 030038	Grant	2018	No differences at the whole-brain level

10.1503/jpn.120068	Favaro	2013	No differences in FC of the prefrontal regions
10.1016/j.jad.2020.11.037	Xu	2021	Rs-FC indexes correlated with self-report measure (BIS-11)
10.1016/j.psychresns.2012.12.006	Vriend	2013	Within-subject design but small sample size and correlation with off-scan tests

Abbreviazioni: ACC, Corteccia cingolata anteriore; BIS-II, behavioral inhibition system; DMN, Default mode network; FC, Functional connettivity; HC, Healthy controls; OCD, Obsessive compulsive disorder; PCC, Corteccia cingolata posteriore; mPFC, Corteccia prefrontale media; ROI, Region of interest; Rs-FC, Resting state functional connettivity; s.d., standars deviation; TMT-B, Trail making test B; ToL, Tower of London; VBM, Voxel based morphometry.

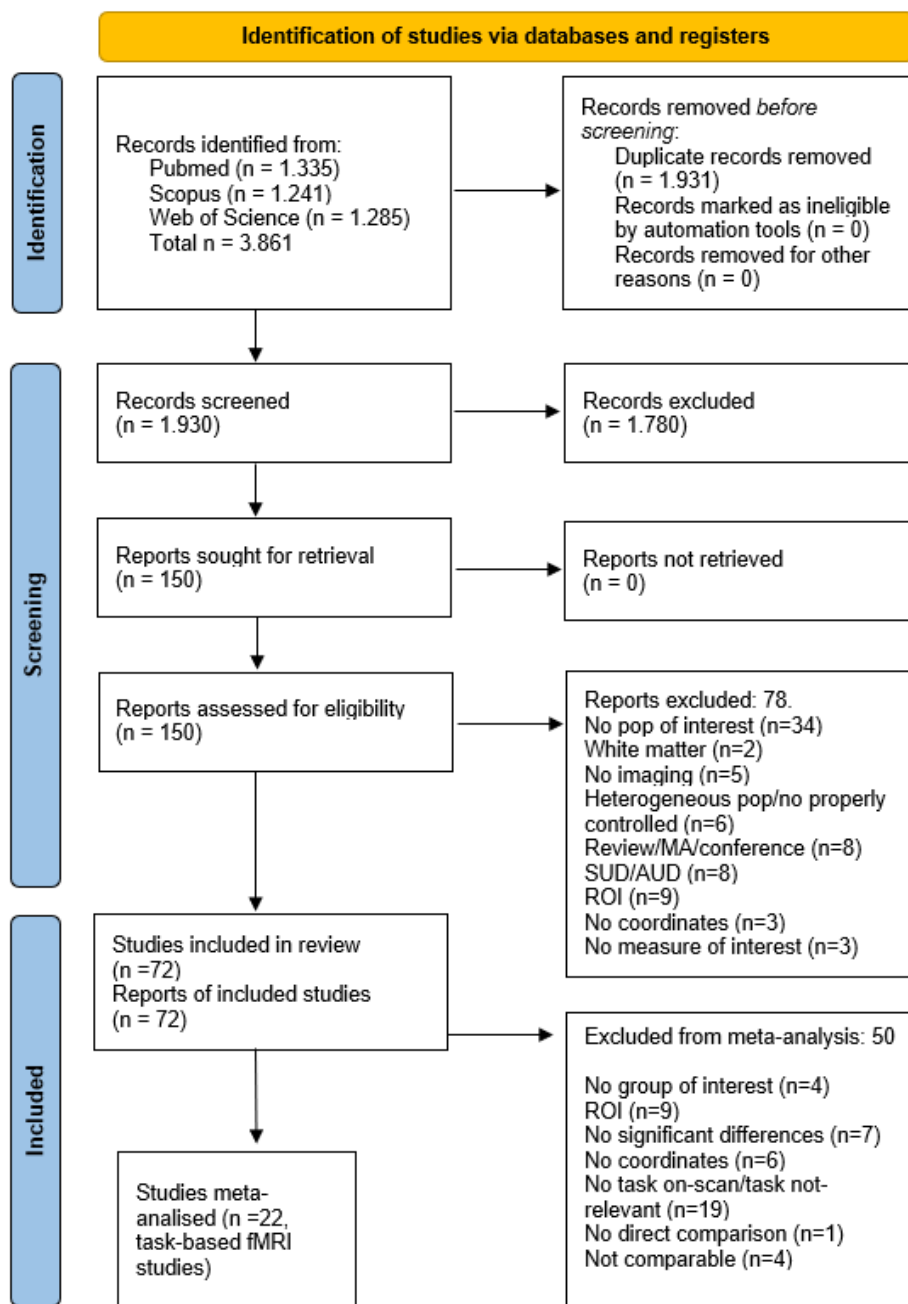


Figura 1. Flowchart PRISMA

Analizzando più approfonditamente i 26 studi includibili, abbiamo raccolto le variabili demografiche di nostro interesse, quali: età, percentuale di soggetti di sesso femminile, anni di scolarizzazione, durata della malattia, età d'insorgenza di quest'ultima ed eventuale terapia in atto.

Il range di età varia dai 18 ai 43 anni, dove lo studio con il campione più giovane recluta adulti dai 18,88 anni (Bulbul *et al.*, 2022) e quello con il campione più anziano recluta fino ai 43 anni (Baran *et al.*, 2016).

La percentuale di sesso femminile nei campioni varia da 0% - studio su pazienti con disturbo da uso di internet (Dong *et al.*, 2014) – a 100% - studio su pazienti con anoressia nervosa (Van Autreve *et al.*, 2016).

Gli anni di istruzione vedono un minimo di 3,21 anni (Vaghi *et al.*, 2017) e un massimo di 15,35 anni (Standke *et al.*, 2021). 15 studi non riportavano l'informazione (Schmitz *et al.*, 2006; Page *et al.*, 2009; Cubillo *et al.*, 2010; Jamadar, Michie and Karayanidis, 2010; Sato *et al.*, 2013; Dong *et al.*, 2014; Marsh *et al.*, 2014; Lao-Kaim *et al.*, 2015; Baran *et al.*, 2016; Morein-Zamir *et al.*, 2016; Ottaviani *et al.*, 2016; Van Autreve *et al.*, 2016; Latinus *et al.*, 2019; Tomiyama *et al.*, 2019; Deserno *et al.*, 2020).

Per quanto riguarda la durata della malattia, 3,6 anni risulta essere la durata minore (Sato *et al.*, 2013) mentre 26,1 anni la maggiore (Pedersen *et al.*, 2012). 15 studi non riportavano l'informazione (Schmitz *et al.*, 2006; Page *et al.*, 2009; Cubillo *et al.*, 2010; Jamadar, Michie and Karayanidis, 2010; Waltz *et al.*, 2013; Dong *et al.*, 2014; Aarts *et al.*, 2015; Verdejo-Garcia *et al.*, 2015; Morein-Zamir *et al.*, 2016; Ottaviani *et al.*, 2016; Piguet *et al.*, 2016; Van Autreve *et al.*, 2016; Latinus *et al.*, 2019; Deserno *et al.*, 2020; Bulbul *et al.*, 2022).

L'età più bassa di insorgenza di malattia è a 16,05 anni (Marsh *et al.*, 2014) e la più alta a 24,02 anni (Vaghi *et al.*, 2017). 20 studi non riportavano l'informazione (Schmitz *et al.*, 2006; Page *et al.*, 2009; Zastrow *et al.*, 2009; Cubillo *et al.*, 2010; Jamadar, Michie and Karayanidis, 2010; Wilmsmeier *et al.*, 2010; Pedersen *et al.*, 2012; Sato *et al.*, 2013; Waltz *et al.*, 2013; Dong *et al.*, 2014; Aarts *et al.*, 2015; Lao-Kaim *et al.*, 2015; Morein-Zamir *et al.*, 2016; Ottaviani *et al.*, 2016; Piguet *et al.*, 2016; Van Autreve *et al.*, 2016; Latinus *et al.*, 2019; Deserno *et al.*, 2020; Standke *et al.*, 2021; Bulbul *et al.*, 2022).

In 13 studi c'era almeno un paziente con terapia medica in atto (Jamadar, Michie and Karayanidis, 2010; Wilmsmeier *et al.*, 2010; Han *et al.*, 2011; Pedersen *et al.*,

2012; Sato *et al.*, 2013; Waltz *et al.*, 2013;; Baran *et al.*, 2016; Morein-Zamir *et al.*, 2016; Ottaviani *et al.*, 2016; Vaghi *et al.*, 2017; Latinus *et al.*, 2019; Deserno *et al.*, 2020; Standke *et al.*, 2021), in 10 studi nessun paziente assumeva terapia da almeno 4 settimane (Schmitz *et al.*, 2006; Page *et al.*, 2009; Zastrow *et al.*, 2009; Cubillo *et al.*, 2010; Dong *et al.*, 2014; Marsh *et al.*, 2014; Aarts *et al.*, 2015; Piguet *et al.*, 2016; Tomiyama *et al.*, 2019; Bulbul *et al.*, 2022) e 3 studi non riportavano informazioni al riguardo (Lao-Kaim *et al.*, 2015; Verdejo-Garcia *et al.*, 2015; Van Autreve *et al.*, 2016).

Tabella III. Caratteristiche demografiche degli studi inclusi nella meta-analisi esplorativa basata sulle coordinate.

DOI	AUTHOR	PUBLICATION YEAR	COUNTRY	SAMPLE SIZE	AGE (mean, sd)	F (%)	EDUCATION (years)	ILLNESS DURATION (years)	AGE AT ONSET	MEDICATION STATUS	CRITERIA	RATING SCALE
10.1002/erv.2437	van Autreve	2016	Belgium	AN-R:16	22 ± 6	100	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	DSM-IV	BDI-II
				AN-BP:13	24 ± 4	100	N.R.				BDI-II	
				HC:15	22 ± 4	100	N.R.				N.A.	
10.1016/j.addbeh.2013.11.028	Dong	2014	China	IAD:15	21,6 ± 3	0	N.R.	N.R.	N.R.	Off	M.I.N.I.	N.R.
				HC:15	22,4 ± 3,3	0	N.R.				N.A.	
10.1016/j.bandc.2012.03.007	Pedersen	2012	Germany	SCZ:21	26,8 ± 6,5	47	12,1	26,1	N.R.	On (n=37) Off (n=2)	DSM-IV	PANSS
				HC:25	31,2 ± 8,2	40	12,3				N.A.	
10.1016/j.bandc.2019.103599	Latinus	2019	France	ASD:12	29,25 ± 7,21	8	N.R.	N.R.	N.R.	On (n=1)	DSM-IV	Autism Spectrum Quotient
				HC: 11	29,36 ± 7,15	9	N.R.				N.A.	

10.1016/ j.biopsyc h.2013.0 2.004	Marsh	2014	USA	OCD:22	30 ±9,09	50	N.R.	13,95	16,05	Off (94 weeks)	DSM-IV	Y-BOCS
				HC:22	30,14± 9,35	50	N.R.					N.A.
10.1016/ j.biopsyc h.2016.0 8.009	Vaghi	2017	UK	OCD:44	36,14± 10,71	52,2 7	3,21	12,22	24,02	On (n=27) Off (n=17)	DSM-V	Y-BOCS
				HC:43	37,51 ±12,05	48,8	3,81					N.A.
10.1016/ j.bpsc.20 19.10.00 7	Deserno	2020	Germa ny	SCZ:46	35,07 ±7,6	30	N.R.	N.R.	N.R.	On (n=44)	DSM-IV	PANSS
				HC:43	34,4 ±8,24	30	N.R.					N.A.
10.1016/ j.neurops ychologi a.2009.1 2.034	Jamadar	2010	Austral ia	SCZ:12	36,75± 8,41	33,3 3	N.R.	N.R.	N.R.	On (n=8)	Diagnosti c Interview for PSychosi s	SAPS
				HC:12	37,42 ± 8,17	33,3 3	N.R.					N.A.
10.1016/ j.nicl.20 19.10200 4	Tomiya ma	2019	Japan	OCD:38	33,49± 11,41	55,2 6	N.R.	13,73	20,76	Off	DSM-IV	Y-BOCS
				HC:41	35,48± 11,11	56,0 9	N.R.					
10.1016/ j.nicl.20 21.10285 5	Standke	2021	Germa ny	SCZ: 22	36,41± 10,28	31,8 1	14,19	12,67	N.R.	On (n=22)	DSM-IV	BACS, SAPS
				HC:22	38,23 ±12,26	40,9	15,35					
10.1016/ j.psychr esns.202 2.111444	Bulbul	2022	Turkey	UHR: 20	20,2 ±5,27	20	10,8	N.R.	N.R.	Off	N.R.	BPRS
				HC:16	18,88 ± 4,26	25	10,69					

10.1097/ FBP.000 0000000 000116	Aarts	2015	The Netherl ands	ADHD:23	36,25± 3,78	39,1	4,75	N.R.	N.R.	Off	DSM-IV	BIS-II
				HC:26	41,1±2, 79	57,6	5,1					
10.1176/ appi.ajp. 2008.080 50775	Zastrow	2009	Germa ny	AN:15	24,2±2, 3	100	11	6,2	N.R.	Off	DSM-IV	EDI-II
				HC:15	23,1±3, 6	100	13					
							complete d secundar y school					
10.1192/ bjp.bp.1 14.15222 3	Verdejo -Garcia	2015	Spain	Gambling: 18	33,56± 7,97	11	10,28	N.R.	22,17	N.R.	DSM-IV	N.R.
				HC:18	34,27± 6,87	5,55	9,78					
10.1371/ journal.p one.0057 257	Waltz	2013	USA	SCZ:29	39,6±1 0	17,2	13,4	N.R.	N.R.	On (n=29)	DSM-IV	WTAR
				HC:21	39,6±1 0,5	28,5	15,1					
10.1371/ journal.p one.0061 108	Sato	2013	Japan	AN:15	23±7	100	N.R.	3,6	N.R.	On (n=4)	DSM-IV	EAT-26
				HC:15	22±3	100	N.R.					
10.1371/ journal.p one.0124 027	Lao- Kaim	2015	UK	AN:32	23	100	N.R.	6,5	N.R.	N.R.	DSM-IV	HADS
				HC:32	25	100	N.R.					
10.1503/ jpn.0901 81	Wilms meier	2010	Germa ny	SCZ:36	27,6±7, 4	44,4	12	42,9	N.R.	On (n=36)	DSM-IV	PANSS
				HC:28	30,7±8 2	46,4	12,2					

10.3346/ jkms.201 1.26.5.66 5	Han	2011	Korea	OCD T0:10	23,2±4, 5	10	13,7	4,4	18,5	Off	DSM-IV	Y-BOCS
				OCD T1						On (n=9)		
				HC:20	24,3±2, 9	10	14,6					
10.1002/ hbm.231 04	Piguet	2016	Switzer land	Mood disorders: 29	39,4±8, 5	52	13,3	N.R.	N.R.	Off	DSM-IV	MADRS
				HC:32	39,8±8, 6	56	13,9					
10.1016/ j.biopsyc ho.2016. 06.009	Ottavia ni	2016	UK	GAD:19	29,6±6, 9	89,4	N.R.	N.R.	N.R.	On (n=2)	DSM-IV	SRRS
				HC:20	28,7±9, 5	85	N.R.					
10.1016/ j.nicl.20 16.10.02 0	Baran	2016	USA	SCZ:33	43±12 1	21,2	N.R.	19	24	On (n=29)	DSM-IV	PANSS
				HC:31	41±13 8	22,5	N.R.					
10.1016/ j.biopsyc h.2005.0 6.007	Schmitz	2006	UK	ASD:10	38 ± 9	0	N.R.	N.R.	N.R.	Off	ICD-10	N.R.
				HC:12	39 ± 6	0	N.R.					N.R.
10.1017/ S003329 1715002 330	Morein- Zamir	2016	UK	OCD:19	37,79± 10,1	70	N.R.	N.R.	N.R.	On (n=14)	DSM-IV	Y-BOCS
				HC:19	36,16± 11,27	73,6	N.R.					
10.1016/ j.psychr esns.200 9.05.002	Page	2009	Germa ny	OCD:10	39,1±1 0,2	0	N.R.	N.R.	N.R.	Off	DSM-IV	Y-BOCS
				HC:11	34,1±1 0,1	0	N.R.					
10.1016/ j.jpsychir	Cubillo	2010	UK	ADHD:11	29 ± 1	0	N.R.	N.R.	N.R.	Off	DSM-IV	N.R.

Abbreviazioni: ADHD, Attention-deficit/hyperactivity disorder; AN-BP, Anorexia nervosa binge/purge subtype; AN-R, Anorexia nervosa restricting subtype; ASD, Autism spectrum disorder; BACS, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; BDI-II, Beck Depression Inventory; BIS-II, Behavioral inhibition system; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; EAT-26, Eating Attitude test a 26 Item; EDI-II, Eating disorder inventory; GAD, Generalized anxiety disorder; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; HC, Healthy controls; IAD, Illness anxiety disorder; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; N.A., Not available; N.R., Not reported; OCD, Obsessive compulsive disorder; PANSS, Positive and Negative Symptoms Scale; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; SCZ, schizophrenia; ; SRR, Social Readjustment Rating Scale; UHR, Ultra-High-Risk for psychosis; WTAR, Wechsler Test of Adult Reading; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

Degli studi presenti nella soprastante tabella, in 22 studi veniva analizzato il task-switching in generale (feedback, inibizione, cambio della risposta), mentre in altri 4 studi veniva utilizzato il test Go/No-Go, atto a valutare solo la componente inibitoria della risposta. Abbiamo quindi concentrato la meta-analisi sugli studi che prendevano in considerazione il compito “globale” di task-switching.

Tabella IV. Caratteristiche dell'analisi di risonanza magnetica e relativo task.

DOI	AUTHOR	PUBLICATION YEAR	TESLA	TYPE OF ANALYSIS	OF TASK	TASK MEASURE
10.1002/erv.2437	Van Auteve	2016	3	Task-fMRI	Task Switching	Task Switching
10.3346/jkms.2011.26.5.665	Han	2010	1,5	Task-fMRI	Task Switching	Cognitive Inflexibility
10.1002/hbm.23104	Piguet	2016	3	Task-fMRI	Emotional Task Switching Paradigm	Cognitive Flexibility
10.1016/j.adbeh.2013.1	Dong	2014	3	Task-fMRI	Color-Word	Task Switching

1.028					Stroop	
10.1016/j.b ndc.2012.03 .007	Pedersen	2012	1,5	Task-fMRI	WCST	Task Switching
10.1371/jou rnal.pone.00 61108	Sato	2013	1,5	Task-fMRI	WCST	Task Switching
10.1371/jou rnal.pone.01 24027	Lao-Kaim	2015	1,5	Task-fMRI	WCST	Task Switching
10.1503/jpn .090181	Wilmsmeier	2010	3	Task-fMRI	WCST	Task Switching
10.1016/j.ba ndc.2019.10 3599	Latinus	2019	1,5	Task-fMRI	Emotiona l WCST	Task Switching
10.1016/j.ni cl.2019.102 004	Tomiyama	2019	3	rs-FC	WCST Off Scan	Cognitive Flexibility
10.1016/j.jp sychires.20 09.11.016	Cubillo	2010	1,5	Task-fMRI	Go/No- Go	Inhibitory Control
10.1017/S0 0332917150 02330	Morein- Zamir	2016	3	Task-fMRI	Go/No- Go	Inhibitory Control
10.1016/j.ps ychresns.2 009.05.002	Page	2009	3	Task-fMRI	Go/No- Go, Stroop, Task Switching	Inhibitory Control, Congruen ce, Cognitive Flexibility
10.1016/j.bi opsych.200 5.06.007	Schmitz	2006	3	Task-fMRI	Go/No- Go- Stroop- Switch	Response Inhibition/ Task Switching
10.1016/j.bi opsych.201 3.02.004	Marsh	2014	3	Task-FC	Simon Task	Conflict

10.1016/j.biopsych.2016.08.009	Vaghi	2017	1,5	RS-FC	Off Scan Intra/Extra-dimensional	Cognitive Inflexibility
10.1016/j.bpsc.2019.10.007	Desemo	2020	3	Task-fMRI	Flexible Decision Making (Novel)	Reversal Learning
10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.034	Jamadar	2010	1,5	rs-fMRI	Cued Trials	Task Switching
10.1016/j.nicl.2021.102855	Standke	2021	3	Task-fMRI	Serial Switch Drift Paradigm	Flexibility Vs Inflexibility
10.1016/j.psychres.2022.111444	Bulbul	2022	3	rs-FC	TMT-B Off Scan	
10.1097/FBP.000000000000000116	Aarts	2015	3	Task-fMRI	Reward X Task Switching	Cognitive Flexibility
10.1176/appi.aip.2008.08050775	Zastrow	2009	3	Task-fMRI	Visual Target-Detection	Task Switching
10.1192/bjp.bp.114.152223	Verdejo-Garcia	2015	3	Task-fMRI	Probabilistic Reversal Learning	Cognitive Flexibility
10.1371/journal.pone.0057257	Waltz	2013	3	Task-fMRI	Probabilistic Reversal Learning	Cognitive Flexibility
10.1016/j.biopsycho.2016.06.009	Ottaviani	2016	1,5	Task-fMRI	Visual Tracking While Thinking	Verbal Induction Of Perseverative

10.1016/j.ni	Baran	2016	3	Task-fMRI	Inhibitory	Antisacca
cl.2016.10.0					Control	de
20						

Abbreviazioni: fMRI, risonanza magnetica funzionale; rs-FC; functional connectivity resting-state; rs-fMRI, risonanza magnetica funzionale resting-state; TMT-B, Trail making test B; WCST, Wisconsin card sorting test.

Abbiamo, quindi, estratto le coordinate riportate da tutti i singoli studi meta-analizzabili e le abbiamo convertite in un unico atlante di riferimento, il MNI (Montreal Neurological Institute).

Da qui abbiamo raccolto le coordinate in dei .txt Files, dove esse sono state suddivise per contrasti d'interesse, a seconda che tali coordinate indicassero un'iperattivazione e se tale attivazione si riferisse alla condizione basale (prima dell'inizio del task) o durante l'esecuzione del task. Da qui si sono generate quattro possibili .txt files: con iperattivazioni nei pazienti rispetto ai controlli durante il basale (PZ>HC – BASELINE > SWITCH), con iperattivazioni nei pazienti rispetto ai controlli durante l'esecuzione del task (PZ>HC – SWITCH > BASELINE) e viceversa per la iperattivazione nei controlli rispetto ai pazienti (HC>PZ).

Ogni .txt file è provvisto di una prima riga con nome dell'atlante, una seconda riga con nome del primo autore e anno di pubblicazione ed una terza riga con il numero di soggetti. Per quanto riguarda quest'ultimo punto, al fine di essere più stringenti nei confronti degli studi a bassa numerosità, abbiamo scelto di tenere il numero di partecipanti del gruppo con la numerosità più bassa (es. se il numero dei pazienti è 15 e il numero dei controlli è 14, la numerosità inserita nel .txt sarà 14). Come spiegato nei metodi, abbiamo utilizzato GingerAle come programma per identificare la localizzazione e significatività statistica dei cluster meta-analitici, utilizzando una cluster-forming threshold $p < 0.001$, un numero di permutazioni random = 1000 e una cluster-level family-wise error = 0.05. Tale analisi è stata condotta per ogni contrasto separatamente.

Non abbiamo trovato differenze tra HC e PZ nel contrasto BASELINE > SWITCH, indicando come in condizioni di riposo non vi siano aree più attive tra controlli e pazienti e che non vi sia, d'altro canto, aree diverse nei pazienti che vanno incontro a uno spegnimento durante l'esecuzione del compito.

Per il contrasto SWITCH > BASELINE e PZ > HC, ovvero maggiori attivazioni nei pazienti rispetto ai controlli, erano presenti 11 studi per un totale di 241 soggetti e 41 foci.

In questo contrasto abbiamo individuato 3 cluster significativi:

Il primo cluster è appartenente per un 65.2% alla Circonvoluzione Frontale Mediale, e per un 34.8% al Cingolato Anteriore. Presenta un volume pari a 1176 mm³, si estende dalla Corteccia Orbitofrontale destra alla Corteccia Prefrontale Anteriore destra, con 3 picchi con un massimo valore di 0.0144 ALE, $P < 10^{-6}$ appartenente alla Corteccia Prefrontale Anteriore destra.

Contiene un totale di 5 foci, 2 estrapolati da (Pedersen *et al.*, 2012), 1 da (Latinus *et al.*, 2019) e 2 da (Wilmsmeier *et al.*, 2010).

Il secondo cluster appartiene alle Circonvoluzioni, in particolare per un 87.9% al Lobulo Parietale Superiore e per un 12.1% al Precuneo. Misura 584 mm³ e occupa un'area appartenente alla Corteccia Visuo-motoria destra, con 3 picchi con un massimo valore di 0.011 ALE, $p < 10^{-5}$ appartenente alla Corteccia visuo-motoria destra.

È composto da 4 foci, 1 estratto da (Latinus *et al.*, 2019) e 3 da (Ottaviani *et al.*, 2016).

Infine, il terzo cluster è localizzato anch'esso nelle Circonvoluzioni: l'89.7% nella Circonvoluzione Temporale Superiore e il 10.3% nella Circonvoluzione Temporale Trasversa. Presenta un volume di 568 mm³ e si estende dalla Circonvoluzione Temporale Superiore sinistra alla Circonvoluzione Sopramarginale sinistra, con 1 picco di massimo volume di 0.0166 ALE, $p < 10^{-8}$ appartenente alla Corteccia Uditiva Primaria. È composto da 2 foci, uno da (Pedersen *et al.*, 2012) e uno da (Wilmsmeier *et al.*, 2010).

Per il contrasto HC>PZ, che significa maggiori attivazioni nei controlli rispetto ai pazienti, per il contrasto SWITCH > BASALE, erano presenti 11 studi, per un totale di 201 soggetti e 62 foci. Non sono però stati individuati cluster significativi che sopravvivessero alla correzione per confronti multipli.

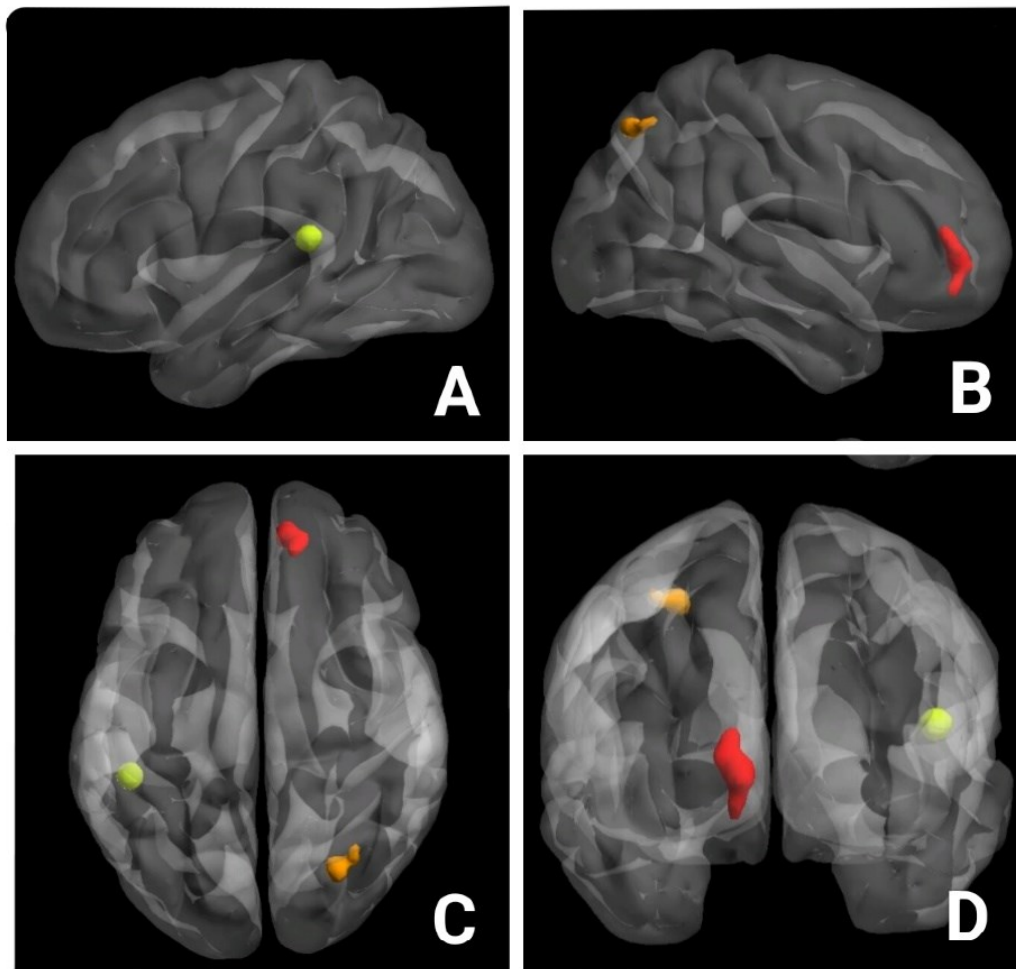


Figura 2. Cluster cerebrali identificati dalla meta-analisi: A) visione laterale dell'emisfero sinistro, in cui è visibile il cluster 3 (in giallo), appartenente alla Corteccia Uditiva Primaria. B) visione laterale dell'emisfero destro dove si vedono il cluster 2 (in arancio), appartenente alla Corteccia visuo-motoria destra, e il cluster 1 (in rosso), appartenente alla Corteccia Prefrontale Anteriore destra. C) visione superiore dell'encefalo e i tre cluster D) visione frontale dell'encefalo dove sono visibili tutti e tre i cluster.

DISCUSSIONE

Lo scopo principale di questo studio era di approfondire la comprensione dei correlati neurali della flessibilità cognitiva nei diversi disturbi mentali, rispetto a soggetti di controllo altrimenti sani.

Come detto precedentemente, la flessibilità cognitiva, comunemente conosciuta come "task switching", rappresenta la capacità di adeguare il proprio comportamento in base al feedback ambientale, alle istruzioni ricevute o in modo spontaneo. In termini più semplici, si misura come la rapidità con cui siamo in grado di passare selettivamente da un processo mentale all'altro al fine di generare risposte comportamentali adeguate. Questa abilità ci consente di adattarci alle mutevoli esigenze dell'ambiente circostante, affrontando con successo situazioni che richiedono un cambiamento di obiettivi o strategie cognitive.

Precedenti studi di neuroimaging nella popolazione sana hanno individuato come basi neurali del comportamento di stop-and-switch l'attività delle cortece frontali e parietali, in particolare della corteccia prefrontale (PFC), la corteccia cingolata anteriore (ACC), la corteccia parietale posteriore (PPC), i gangli della base e il talamo.

Sappiamo che la flessibilità cognitiva è compromessa in diversi disturbi mentali e del neurosviluppo come la schizofrenia (SCZ), il disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) e l'anoressia nervosa (AN). Non è però chiaro se i correlati neurali della compromissione del set-shifting siano condivisi tra i diversi disturbi mentali o meno. Per questo motivo abbiamo esaminato sistematicamente la letteratura di neuroimaging e condotto una meta-analisi basata sulle coordinate (CBMA) per capire se persone con diversi disturbi mentali caratterizzati da inflessibilità cognitiva condividono similarità nell'attività delle funzioni cerebrali misurate con risonanza magnetica.

Dopo un'attenta selezione tra un iniziale pool di 1930 articoli (che includevano studi di imaging strutturale, risonanza magnetica funzionale resting-state, task-based e connettività cerebrale funzionale) siamo giunti a identificare e includere

nella nostra meta-analisi 22 studi di risonanza magnetica funzionale task-based, ovvero effettuata durante l'esecuzione di specifici compiti. Sono stati inclusi un totale di 914 partecipanti e sono stati confrontati soggetti affetti da disturbi mentali (n=467; percentuale media di femmine = 42%; SCZ, disturbo depressivo maggiore, autismo, disturbo d'ansia generalizzato, ADHD, AN, OCD) e soggetti di controllo sani (n=447; F = 42%).

Per quanto riguarda i task eseguiti durante la scansione, abbiamo incluso nella meta-analisi soltanto gli studi in cui veniva analizzata la flessibilità cognitiva in generale (feedback, inibizione, cambio della risposta), così da poter analizzare l'eventuale deficit in ogni sua componente.

Attraverso una meta-analisi dell'attività cerebrale di singoli studi che valutavano gli indici di fMRI durante l'esecuzione di un compito, abbiamo identificato nei soggetti affetti da disturbi mentali un'iperattivazione di specifiche aree cerebrali coinvolte nella flessibilità cognitiva. Queste aree, che normalmente vengono reclutate anche nei soggetti sani durante l'esecuzione di compiti che richiedono flessibilità mentale, mostrano un aumento significativo dell'attività nei soggetti con disturbi mentali.

In particolare, abbiamo individuato tre cluster cerebrali che risultavano più attivi nei pazienti (con schizofrenia, disturbi dello spettro autistico o disturbo d'ansia generalizzato) rispetto ai soggetti sani durante il set-shifting rispetto alle condizioni di riposo. I cluster erano localizzati nel giro frontale mediale destro/cingolato anteriore, nel lobulo parietale superiore destro e nel giro temporale superiore sinistro.

Questi risultati sono coerenti con il ruolo che la corteccia prefrontale gioca nella flessibilità cognitiva, essendo coinvolta nella pianificazione, nell'elaborazione delle informazioni e nella regolazione delle risposte comportamentali. Anche la corteccia cingolata anteriore risulta essere un'area cardine nel task-switching: è associata al monitoraggio dell'errore, al controllo delle risposte e al processo decisionale.

L'incremento dell'attività metabolica nelle specifiche regioni cerebrali potrebbe corrispondere ad un concomitante aumento degli sforzi posti in essere dai pazienti con disturbi mentali al fine di completare con successo compiti che richiedono l'utilizzo della flessibilità cognitiva. Trovare un forte coinvolgimento delle regioni frontoparietali è coerente con quanto precedentemente riportato in merito all'attività cerebrale secondaria alla richiesta di set-shifting in contesti complessi e richiedenti alta attenzione selettiva (Specht *et al.*, 2009).

Tra gli studi da noi revisionati e meta-analizzati, Latinus *et al.*, 2019 ha utilizzato come task un WCST emotivo, mostrando come i partecipanti con disturbo dello spettro autistico (ASD) presentino una difficoltà nel coinvolgimento/disimpegno legato alla stimolazione socio-emotiva. Secondo gli autori, i comportamenti inflessibili nell'ASD sono per lo più caratterizzati dall'evitamento dell'elaborazione delle informazioni emotive. Una maggiore attivazione del solco intraparietale e del solco frontale superiore nelle persone con ASD potrebbe riflettere la necessità di adattare le strategie cognitive fino al raggiungimento della certezza riguardo al compito da eseguire. Di conseguenza, mentre i controlli sani modulano in modo flessibile l'attività corticale in base al livello di certezza, i partecipanti con ASD non possono farlo. Questa osservazione suggerisce che le persone con ASD hanno stabilizzato le loro mappe di priorità solo quando hanno raggiunto un alto livello di certezza. Questa esigenza di certezza sarebbe più dannosa per la realizzazione di compiti cognitivi che si basano su conoscenze pregresse legate alle emozioni.

Anche Wilmsmeier *et al.*, 2010 riscontra una difficoltà nel processamento delle informazioni emotive da parte dei pazienti con schizofrenia: la maggiore richiesta emotiva e cognitiva del cambio di set è correlata all'aumento dell'attività neurale nell'ACC.

Pedersen *et al.*, 2012 fa notare come nei soggetti affetti da schizofrenia vi sia un'iperattivazione associata al potenziale di apprendimento del task proprio nelle tre regioni cerebrali (la parte anteriore della corteccia cingolata, la regione temporoparietale e il giro frontale inferiore) che fanno parte della rete cerebrale chiamata rete frontoparietale, collegata alla funzione esecutiva (in particolare al

cambio di set) in partecipanti sani e pazienti con schizofrenia. Sia i pazienti che hanno appreso immediatamente le regole di spostamento del set (high-achievers) sia quelli che hanno migliorato le loro prestazioni dopo ulteriori istruzioni (students) hanno mostrato aumenti di attivazione nell'ACC rostrale rispetto ai controlli sani. Questo modello di attivazione supporta l'ipotesi che i pazienti con schizofrenia facciano affidamento su diverse strategie neurocognitive per raggiungere livelli di prestazione equivalenti a partecipanti sani e può essere visto come un'indicazione che adeguate risposte della ACC al feedback negativo sono il prerequisito per imparare effettivamente dal feedback negativo. Secondo una serie di ulteriori studi, l'attivazione dell'ACC rostrale accompagna gli aggiustamenti del controllo cognitivo, suggerendo che il ruolo dell'ACC rostrale non sia solo correlato ai processi affettivi ma anche a quelli cognitivi. Ciaramelli *et al.*, 2007 ha osservato la presenza di rigidità comportamentale e perseverazione in pazienti con lesioni nell'ACC, fornendo un'ulteriore prova che questa regione sia fondamentale nella regolazione dinamica del controllo cognitivo. In base ai dati sulle lesioni, è stato osservato che i pazienti con risultati elevati e apprendimento nello studio mostrano un aumento dell'attivazione nell'ACC rostrale. Questa regione del cervello è coinvolta nel controllo cognitivo. Quindi, l'aumento dell'attivazione potrebbe indicare un miglioramento del controllo cognitivo dopo aver ricevuto un feedback negativo che indica la necessità di cambiare strategia o approccio (spostamento del set). Quindi, l'ACC rostrale risponde ai segnali (es., errori, feedback negativo, dolore) che predicono esiti negativi. Una spiegazione per i risultati discrepanti tra pazienti e controlli potrebbe essere che i pazienti con schizofrenia sperimentino un carico emotivo e di attenzione più forte dopo un feedback negativo e potrebbe esserci una correlazione con i tentativi falliti di questi pazienti di inibire le risposte perseveranti. È interessante notare che Shirakawa *et al.*, 2002 hanno suggerito che il giro frontale inferiore nell'emisfero sinistro potrebbe aggiornare i set cognitivi, mentre le aree omologhe nell'emisfero destro potrebbero essere associate all'inibizione. Robbins, 2007 ha concluso che un locus nel giro frontale inferiore destro è associato all'inibizione della risposta. Se l'ipotesi di iperattivazione che riflette un aumento dello sforzo o dei meccanismi compensatori è vera, il modello di attivazione nel giro frontale

inferiore riflette lo sforzo dei pazienti che non trattengono per inibire le risposte dopo un feedback negativo.

Anche Waltz *et al.*, 2013 sembra concordare con questi risultati, sottolineando come i pazienti affetti da schizofrenia mostrino una minore disattivazione delle regioni cerebrali mPFC (corteccia prefrontale mediale) e SFG (girale frontale superiore) in risposta a un feedback negativo evidente. La scoperta di una capacità ridotta di ridurre l'attività della rete cerebrale DMN nei pazienti con schizofrenia è in linea con una crescente quantità di evidenze che hanno mostrato che una difficoltà nel ridurre l'attività della rete DMN durante l'esecuzione di compiti cognitivi che richiedono attenzione nei pazienti con schizofrenia potrebbe anche contribuire ai deficit nell'apprendimento tramite rinforzo osservati nei pazienti con schizofrenia.

Secondo Ottaviani *et al.*, 2016 un'iperattivazione potrebbe poi ricondursi ad una maggiore perseverazione e incapacità di cambiare strategia, caratteristica condivisa anche dai disturbi dell'alimentazione come l'anoressia nervosa.

La nostra meta-analisi non ha trovato cluster cerebrali di iperattivazione nei controlli rispetto ai pazienti durante il set-shifting o durante la condizione di riposo. Questo sembra andare in contrasto con alcuni degli studi meta-analizzati, i quali, invece, hanno evidenziato delle zone di diminuzione del segnale BOLD nei soggetti affetti da disturbi mentali (HC>PZ). Standke *et al.*, 2021 rileva attivazioni più elevate per i controlli rispetto ai pazienti in una rete che coinvolge il giro frontale e un cluster che comprende il talamo sinistro, il nucleo caudato e la corteccia cingolata anteriore inferiore. Questa diminuzione dell'attività cerebrale potrebbe essere la causa delle difficoltà che i pazienti hanno nel portare a termine un compito di flessibilità cognitiva. Il contrasto inverso (PZ>HC) non ha mostrato un'attivazione significativa.

Zastrow *et al.*, 2009 rileva una minore attivazione della corteccia cingolata anteriore dorsale, del putamen ventrale e dello striato medio e dorsale nei pazienti rispetto al gruppo di confronto, supportando la tesi secondo cui il danno comportamentale riflette uno scarso inizio del cambiamento della risposta comportamentale.

Verdejo-Garcia *et al.*, 2015 ha mostrato che sia i consumatori di cocaina che i giocatori patologici avevano un'attivazione significativamente ridotta nel vIPFC destro (giro frontale inferiore) rispetto ai controlli.

Sato *et al.*, 2013 nota una maggiore attivazione del paraippocampo nei controlli rispetto ai pazienti con AN. Secondo l'autore, il fatto che il VLPFC nei pazienti con AN fosse meno attivato in risposta al feedback di errore nel set-shifting potrebbe spiegare la ridotta flessibilità cognitiva riportata nei pazienti con AN. Han *et al.*, 2011 ha rilevato una minore attività nelle regioni frontoparietali dorsali nel gruppo OCD, tra cui DLPFC bilaterale, corteccia prefrontale dorsomediale bilaterale (DMPFC), corteccia frontale mediale destra (MeFC) e aree parietali bilaterali.

Infine, Baran *et al.*, 2016 supporta una tesi opposta alla nostra: i partecipanti che hanno mostrato aumenti d'attività cerebrale maggiori hanno commesso meno errori nel task, qualunque sia il gruppo di appartenenza. I pazienti con schizofrenia hanno commesso più errori rispetto ai controlli e non sono riusciti ad aumentare l'attivazione nelle regioni di controllo cognitivo per prove più difficili. Questi risultati suggeriscono che il reclutamento della rete di controllo cognitivo è importante per l'inibizione comportamentale e che un controllo ridotto compromette le prestazioni.

La causa di questa divergenza di risultati potrebbe essere ascritta innanzitutto alla bassa numerosità dei campioni reclutati dagli studi: gli studi con campioni di dimensioni ridotte sono più suscettibili a problemi di rappresentatività, precisione statistica, potenza statistica e affidabilità. Un campione di dimensioni ridotte potrebbe non essere rappresentativo della popolazione di riferimento da cui è stato estratto: ciò può portare a falsi positivi, in cui viene erroneamente rilevata una relazione significativa tra le variabili che in realtà può essere dovuta a semplici fluttuazioni casuali. Con campioni di dimensioni ridotte, la potenza statistica è ridotta, il che significa che lo studio potrebbe non essere in grado di rilevare effetti reali e significativi. Pertanto, è importante interpretare i risultati di tali studi con cautela e considerare la necessità di ulteriori ricerche con campioni più ampi per confermare e generalizzare le scoperte.

Un altro punto a favore della nostra meta-analisi è aver confrontato popolazioni con un approccio bidirezionale: abbiamo cercato di determinare se ci fossero differenze tra due o più popolazioni senza basarci su un'ipotesi in merito alla direzione delle differenze tra le popolazioni. L'obiettivo principale era stabilire se le popolazioni fossero diverse tra loro, senza fare previsioni specifiche su quale popolazione avrebbe fornito risultati “migliori” o “peggiori”. Grazie a questo approccio bidirezionale abbiamo confrontato non solo i pazienti con disturbi mentali e i soggetti di controllo, ma abbiamo anche esaminato le differenze tra i due gruppi in termini di iperattivazione o ipoattivazione cerebrale e i risultati non hanno rilevato aree di sovrapposizione.

Alcune aree di ipoattivazione nei pazienti (HC>PZ) di questi studi sono molto vicine o sono addirittura le stesse di quelle identificate dalla nostra meta-analisi. Come si concilia dunque questo con l'assenza di cluster di ipoattivazione nei nostri risultati? Una spiegazione potrebbe essere riconducibile al fatto che le aree di ipoattivazione identificate da questi studi non sono sufficientemente vicine da poter formare un cluster statisticamente significativo alla meta-analisi di neuroimaging.

Gli studi che compongono i cluster meta-analitici hanno come campioni soggetti con schizofrenia (Wilmsmeier *et al.*, 2010; Pedersen *et al.*, 2012), ASD (Latinus *et al.*, 2019) e disturbo d'ansia generalizzato (Ottaviani *et al.*, 2016) tutti accoppiati ad un gruppo di controllo. Gli studi che evidenziano una ipoattivazione, invece, trattano pazienti con anoressia nervosa (Zastrow *et al.*, 2009; Sato *et al.*, 2013), schizofrenia (Baran *et al.*, 2016; Standke *et al.*, 2021), OCD (Han *et al.*, 2011) e dipendenza da cocaina e gioco d'azzardo (Verdejo-Garcia *et al.*, 2015).

I pazienti con schizofrenia di Wilmsmeier *et al.*, 2010 assumevano neurolettici. È noto che i farmaci che bloccano la dopamina possono influenzare il funzionamento dell'ACC. Inoltre, i pazienti inclusi erano giovani, con una breve durata della malattia, bassa sintomatologia psicotica e alto livello di istruzione. Poiché l'età e la cronicità della malattia sono molto probabilmente variabili confondenti che influenzano i dati di imaging funzionale, sono necessari studi che

coinvolgano pazienti con schizofrenia cronica e pazienti non medicati per ottenere un quadro completo in merito alle alterazioni del set-shifting nella schizofrenia.

Anche in Pedersen *et al.*, 2012 tutti i pazienti assumevano neurolettici stabili durante la scansione. Un'altra limitazione è rappresentata dall'esiguo numero di pazienti schizofrenici che non hanno mantenuto la terapia.

In Baran *et al.*, 2016 tutti i partecipanti tranne quattro pazienti sono stati mantenuti cronicamente con farmaci antipsicotici. Per questo motivo i loro sintomi potrebbero essere considerati residuali e differire dai sintomi presenti all'inizio del decorso sia nel fenotipo che nel substrato biologico.

Han *et al.*, 2011 nota che i livelli di depressione e ansia erano significativamente più alti nei pazienti con OCD rispetto ai controlli sani, il che potrebbe avere potenziali effetti di confusione, anche se questo effetto potrebbe essere secondario anche a quale scala psicometrica si sia utilizzata in tale contesto. In questo studio, le differenze tra il gruppo e i cambiamenti rilevati nell'attività cerebrale potrebbero essere dovute a sintomi concomitanti come depressione o ansia, evenienza tuttavia estremamente frequente in un campione real-world.

Sato *et al.*, 2013 non può escludere completamente l'influenza della comorbidità psichiatrica (ad esempio, depressione, ansia, disturbo ossessivo-compulsivo o disturbo borderline di personalità) sui risultati. I pazienti AN hanno mostrato un punteggio di depressione al Minnesota Multiphasic Personality Inventory significativamente più alto rispetto ai controlli. Un altro possibile fattore di confusione è che 4 pazienti su 15 hanno assunto un SSRI.

In generale, ciò che accomuna gli studi e la nostra meta-analisi è un'alterata (che sia aumentata, come nei nostri risultati meta-analitici dopo correzione per confronti multipli, o diminuita, come nei 6 studi revisionati) attività di regioni comunemente note per il loro ruolo nella flessibilità cognitiva.

In conclusione, se da una parte la ridotta numerosità campionaria dei singoli studi rischia di inficiare l'attendibilità dei risultati, dall'altra nemmeno la nostra meta-analisi, dato che si basa su pochi studi con bassa numerosità, risulta sufficiente per poter stabilire con certezza il meccanismo alla base della flessibilità cognitiva.

È importante sottolineare che il campione utilizzato in questo studio è limitato e i risultati dovrebbero essere confermati attraverso collaborazioni tra singoli centri di ricerca nel condurre ricerche più estese e solide. Tuttavia, quanto qui esposto può fornire una solida base per approfondimenti futuri nel campo, e indirizzare i futuri studi di neuroimaging nell'indagine sulle basi neurali del controllo cognitivo, in maniera transdiagnostica come suggerito dal Research Domain Criteria.

BIBLIOGRAFIA

- Aarts, E. *et al.* (2015) 'Reward modulation of cognitive function in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study on the role of striatal dopamine', *Behavioural Pharmacology*, 26(1 and 2-Special Issue), pp. 227–240. Available at: <https://doi.org/10.1097/FBP.000000000000116>.
- Alexander, W.H. and Brown, J.W. (2019) 'The Role of the Anterior Cingulate Cortex in Prediction Error and Signaling Surprise', *Topics in Cognitive Science*, 11(1), pp. 119–135. Available at: <https://doi.org/10.1111/tops.12307>.
- Baran, B. *et al.* (2016) 'Failure to mobilize cognitive control for challenging tasks correlates with symptom severity in schizophrenia', *NeuroImage: Clinical*, 12, pp. 887–893. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.10.020>.
- Barkley, R.A. (1997) 'Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD.', *Psychological Bulletin*, 121(1), pp. 65–94. Available at: <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>.
- Bulbul, O. *et al.* (2022) 'Altered Resting State Functional Connectivity and Its Correlation with Cognitive Functions at Ultra High Risk for Psychosis', *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 321, p. 111444. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2022.111444>.
- Cepeda, N.J., Cepeda, M.L. and Kramer, A.F. (2000) '[No title found]', *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28(3), pp. 213–226. Available at: <https://doi.org/10.1023/A:1005143419092>.
- Coriasco, M., Rampado, O. and Bradač, G.B. (eds) (2014) *Elementi di risonanza magnetica: Dal protone alle sequenze per le principali applicazioni diagnostiche*. Milan: Springer.
- Cortese, S. *et al.* (2012) 'Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies', *American Journal of Psychiatry*, 169(10), pp. 1038–1055. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11101521>.
- Cubillo, A. *et al.* (2010) 'Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching', *Journal of Psychiatric Research*, 44(10), pp. 629–639. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.11.016>.
- Dajani, D.R. and Uddin, L.Q. (2015) 'Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience', *Trends in Neurosciences*, 38(9), pp. 571–578. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.07.003>.

Deserno, L. *et al.* (2020) ‘Volatility Estimates Increase Choice Switching and Relate to Prefrontal Activity in Schizophrenia’, *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 5(2), pp. 173–183. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.10.007>.

Dibbets, P. *et al.* (2010) ‘Differential brain activation patterns in adult attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) associated with task switching.’, *Neuropsychology*, 24(4), pp. 413–423. Available at: <https://doi.org/10.1037/a0018997>.

Dong, G. *et al.* (2014) ‘Cognitive flexibility in internet addicts: fMRI evidence from difficult-to-easy and easy-to-difficult switching situations’, *Addictive Behaviors*, 39(3), pp. 677–683. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.11.028>.

Douw, L. *et al.* (2016) ‘State-dependent variability of dynamic functional connectivity between frontoparietal and default networks relates to cognitive flexibility’, *Neuroscience*, 339, pp. 12–21. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.09.034>.

Eickhoff, S.B. *et al.* (2012) ‘Activation likelihood estimation meta-analysis revisited’, *NeuroImage*, 59(3), pp. 2349–2361. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.017>.

Eickhoff, S.B. and Müller, V.I. (2015) ‘Functional Connectivity’, in *Brain Mapping*. Elsevier, pp. 187–201. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00212-8>.

Ellenbroek, B. and Youn, J. (2016) ‘Schizophrenia’, in *Gene-Environment Interactions in Psychiatry*. Elsevier, pp. 289–322. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801657-2.00009-4>.

Fama, R. and Sullivan, E.V. (2015) ‘Thalamic structures and associated cognitive functions: Relations with age and aging’, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 54, pp. 29–37. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.008>.

Favaro, A. *et al.* (2013) ‘Catechol-O-methyltransferase genotype modifies executive functioning and prefrontal functional connectivity in women with anorexia nervosa’, *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 38(4), pp. 241–248. Available at: <https://doi.org/10.1503/jpn.120068>.

Grossi, D. and Trojano, L. (2005) *Neuropsicologia dei lobi frontali: sindromi disesecutive e disturbi del comportamento*. Bologna: Il mulino (Itinerari).

Gruner, P. and Pittenger, C. (2017) ‘Cognitive inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder’, *Neuroscience*, 345, pp. 243–255. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.07.030>.

- Hadjidimitrakis, K. *et al.* (2019) ‘Mixed Spatial and Movement Representations in the Primate Posterior Parietal Cortex’, *Frontiers in Neural Circuits*, 13, p. 15. Available at: <https://doi.org/10.3389/fncir.2019.00015>.
- Han, J.Y. *et al.* (2011) ‘Altered Brain Activation in Ventral Frontal-Striatal Regions Following a 16-week Pharmacotherapy in Unmedicated Obsessive-Compulsive Disorder’, *Journal of Korean Medical Science*, 26(5), p. 665. Available at: <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.5.665>.
- Helfrich, R.F. and Knight, R.T. (2019) ‘Cognitive neurophysiology of the prefrontal cortex’, in *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 35–59. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00003-3>.
- Huettel, S.A., Song, A.W. and McCarthy, G. (2004) *Functional magnetic resonance imaging*. Sunderland, Mass: Sinauer Associates, Publishers.
- Isobe, M. *et al.* (2022) ‘Set-shifting-related basal ganglia deformation as a novel familial marker of obsessive–compulsive disorder’, *The British Journal of Psychiatry*, 220(6), pp. 314–317. Available at: <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.45>.
- Jamadar, S., Michie, P. and Karayanidis, F. (2010) ‘Compensatory mechanisms underlie intact task-switching performance in schizophrenia’, *Neuropsychologia*, 48(5), pp. 1305–1323. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.034>.
- Kim, C. *et al.* (2011) ‘Common and Distinct Mechanisms of Cognitive Flexibility in Prefrontal Cortex’, *The Journal of Neuroscience*, 31(13), pp. 4771–4779. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5923-10.2011>.
- Kreitzer, A.C. and Malenka, R.C. (2008) ‘Striatal Plasticity and Basal Ganglia Circuit Function’, *Neuron*, 60(4), pp. 543–554. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.11.005>.
- Laiacina, M. *et al.* (2000) ‘Wisconsin card sorting test: a new global score, with Italian norms, and its relationship with the Weigl sorting test’, *Neurological Sciences*, 21(5), pp. 279–291. Available at: <https://doi.org/10.1007/s100720070065>.
- Lao-Kaim, N.P. *et al.* (2015) ‘Aberrant Function of Learning and Cognitive Control Networks Underlie Inefficient Cognitive Flexibility in Anorexia Nervosa: A Cross-Sectional fMRI Study’, *PLOS ONE*. Edited by J.B. Morton, 10(5), p. e0124027. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124027>.
- Latinus, M. *et al.* (2019) ‘Inflexibility in Autism Spectrum Disorder: Need for certainty and atypical emotion processing share the blame’, *Brain and Cognition*, 136, p. 103599. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2019.103599>.

- Lee, M.H., Smyser, C.D. and Shimony, J.S. (2013) 'Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications', *American Journal of Neuroradiology*, 34(10), pp. 1866–1872. Available at: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3263>.
- MacLeod, C.M. (1991) 'Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review.', *Psychological Bulletin*, 109(2), pp. 163–203. Available at: <https://doi.org/10.1037/0033-2909.109.2.163>.
- MacPherson, S.E. *et al.* (2019) 'Individual differences in cognitive processes underlying Trail Making Test-B performance in old age: The Lothian Birth Cohort 1936', *Intelligence*, 75, pp. 23–32. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.intell.2019.04.001>.
- Marsh, R. *et al.* (2014) 'Altered Activation in Fronto-Striatal Circuits During Sequential Processing of Conflict in Unmedicated Adults with Obsessive-Compulsive Disorder', *Biological Psychiatry*, 75(8), pp. 615–622. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.02.004>.
- McTeague, L.M. *et al.* (2017) 'Identification of Common Neural Circuit Disruptions in Cognitive Control Across Psychiatric Disorders', *American Journal of Psychiatry*, 174(7), pp. 676–685. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16040400>.
- Meiran, N. and Marciano, H. (2002) 'Limitations in advance task preparation: Switching the relevant stimulus dimension in speeded same—different comparisons', *Memory & Cognition*, 30(4), pp. 540–550. Available at: <https://doi.org/10.3758/BF03194955>.
- Metwali, H. and Samii, A. (2019) 'Seed-Based Connectivity Analysis of Resting-State fMRI in Patients with Brain Tumors: A Feasibility Study', *World Neurosurgery*, 128, pp. e165–e176. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.04.073>.
- Miles, S. *et al.* (2021) 'Considerations for using the Wisconsin Card Sorting Test to assess cognitive flexibility', *Behavior Research Methods*, 53(5), pp. 2083–2091. Available at: <https://doi.org/10.3758/s13428-021-01551-3>.
- Monsell, S. (2003) 'Task switching', *Trends in Cognitive Sciences*, 7(3), pp. 134–140. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(03\)00028-7](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(03)00028-7).
- Moonen, C.T.W. and Aguirre, G.K. (eds) (2000) *Functional MRI*. Softcover ed. Berlin Heidelberg New York Barcelona Hong Kong London Milan Paris Singapore Tokyo: Springer (Medical radiology / ed. board L. W. Brady).
- Morein-Zamir, S. *et al.* (2014) 'Hypoactivation in right inferior frontal cortex is specifically associated with motor response inhibition in adult ADHD', *Human*

Brain Mapping, 35(10), pp. 5141–5152. Available at:
<https://doi.org/10.1002/hbm.22539>.

Morein-Zamir, S. *et al.* (2016) ‘Divergent subcortical activity for distinct executive functions: stopping and shifting in obsessive compulsive disorder’, *Psychological Medicine*, 46(4), pp. 829–840. Available at:
<https://doi.org/10.1017/S0033291715002330>.

Ottaviani, C. *et al.* (2016) ‘Neurobiological substrates of cognitive rigidity and autonomic inflexibility in generalized anxiety disorder’, *Biological Psychology*, 119, pp. 31–41. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.06.009>.

Page, L.A. *et al.* (2009) ‘A functional magnetic resonance imaging study of inhibitory control in obsessive-compulsive disorder’, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 174(3), pp. 202–209. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2009.05.002>.

Pedersen, A. *et al.* (2012) ‘Anterior cingulate cortex activation is related to learning potential on the WCST in schizophrenia patients’, *Brain and Cognition*, 79(3), pp. 245–251. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2012.03.007>.

Piguet, C. *et al.* (2016) ‘Alterations in neural systems mediating cognitive flexibility and inhibition in mood disorders: Cognitive Flexibility and Inhibition in Mood Disorders’, *Human Brain Mapping*, 37(4), pp. 1335–1348. Available at:
<https://doi.org/10.1002/hbm.23104>.

Pykett, I.L. (1982) ‘NMR Imaging in Medicine’, *Scientific American*, 246(5), pp. 78–88. Available at: <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0582-78>.

Ravizza, S.M. and Carter, C.S. (2008) ‘Shifting set about task switching: Behavioral and neural evidence for distinct forms of cognitive flexibility’, *Neuropsychologia*, 46(12), pp. 2924–2935. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.06.006>.

Rikhye, R.V., Gilra, A. and Halassa, M.M. (2018) ‘Thalamic regulation of switching between cortical representations enables cognitive flexibility’, *Nature Neuroscience*, 21(12), pp. 1753–1763. Available at:
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0269-z>.

Rodriguez, P.A. *et al.* (2011) ‘Quality Map Thresholding for De-noising of Complex-Valued fMRI Data and Its Application to ICA of fMRI’, *Journal of Signal Processing Systems*, 65(3), pp. 497–508. Available at:
<https://doi.org/10.1007/s11265-010-0536-z>.

Rolls, E.T. (2019) ‘The cingulate cortex and limbic systems for action, emotion, and memory’, in *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 23–37. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64196-0.00002-9>.

- Rosch, K.S. and Mostofsky, S. (2019) ‘Development of the frontal lobe’, in *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 351–367. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00019-7>.
- Sakai, K. (2008) ‘Task Set and Prefrontal Cortex’, *Annual Review of Neuroscience*, 31(1), pp. 219–245. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125642>.
- Sandrone, S. *et al.* (2012) ‘Angelo Mosso (1846–1910)’, *Journal of Neurology*, 259(11), pp. 2513–2514. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6632-1>.
- Sato, Y. *et al.* (2013) ‘Neural Basis of Impaired Cognitive Flexibility in Patients with Anorexia Nervosa’, *PLoS ONE*. Edited by K. Hashimoto, 8(5), p. e61108. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061108>.
- Schmitz, N. *et al.* (2006) ‘Neural Correlates of Executive Function in Autistic Spectrum Disorders’, *Biological Psychiatry*, 59(1), pp. 7–16. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.007>.
- Seewoo, B.J., Joos, A.C. and Feindel, K.W. (2021) ‘An analytical workflow for seed-based correlation and independent component analysis in interventional resting-state fMRI studies’, *Neuroscience Research*, 165, pp. 26–37. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neures.2020.05.006>.
- Smith, S.M. *et al.* (2013) ‘Resting-state fMRI in the Human Connectome Project’, *NeuroImage*, 80, pp. 144–168. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.039>.
- Song, Y. and Hakoda, Y. (2015) ‘An fMRI study of the functional mechanisms of Stroop/reverse-Stroop effects’, *Behavioural Brain Research*, 290, pp. 187–196. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.047>.
- Spellman, T. *et al.* (2021) ‘Prefrontal deep projection neurons enable cognitive flexibility via persistent feedback monitoring’, *Cell*, 184(10), pp. 2750–2766.e17. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.047>.
- Standke, I. *et al.* (2021) ‘Cerebral and behavioral signs of impaired cognitive flexibility and stability in schizophrenia spectrum disorders’, *NeuroImage: Clinical*, 32, p. 102855. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102855>.
- Stemme, A. (2007) *Neuronal principles underlying cognitive flexibility: a biophysical model for set shifting tasks*. Norderstedt: Books on demand.
- Sutoh, C. *et al.* (2015) ‘Transient contribution of left posterior parietal cortex to cognitive restructuring’, *Scientific Reports*, 5(1), p. 9199. Available at: <https://doi.org/10.1038/srep09199>.

- Suttkus, S. *et al.* (2021) ‘Attenuated neuronal and autonomic responses during error processing in anorexia nervosa’, *Brain and Behavior*, 11(8). Available at: <https://doi.org/10.1002/brb3.2235>.
- Terada, S. *et al.* (2013) ‘Trail Making Test B and brain perfusion imaging in mild cognitive impairment and mild Alzheimer’s disease’, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 213(3), pp. 249–255. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.03.006>.
- Tomiyama, H. *et al.* (2019) ‘Dysfunction between dorsal caudate and salience network associated with impaired cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder: A resting-state fMRI study’, *NeuroImage: Clinical*, 24, p. 102004. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102004>.
- Uddin, L.Q. (2021) ‘Cognitive and behavioural flexibility: neural mechanisms and clinical considerations’, *Nature Reviews Neuroscience*, 22(3), pp. 167–179. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00428-w>.
- Vaghi, M.M. *et al.* (2017) ‘Specific Frontostriatal Circuits for Impaired Cognitive Flexibility and Goal-Directed Planning in Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence From Resting-State Functional Connectivity’, *Biological Psychiatry*, 81(8), pp. 708–717. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.009>.
- Van Aultreuve, S. *et al.* (2016) ‘Differential Neural Correlates of Set-Shifting in the Bingeing-Purging and Restrictive Subtypes of Anorexia Nervosa: An fMRI Study: Set-Shifting in the Subtypes of Anorexia Nervosa: An fMRI Study’, *European Eating Disorders Review*, 24(4), pp. 277–285. Available at: <https://doi.org/10.1002/erv.2437>.
- Van Den Heuvel, O.A. *et al.* (2005) ‘Frontal-Striatal Dysfunction During Planning in Obsessive-Compulsive Disorder’, *Archives of General Psychiatry*, 62(3), p. 301. Available at: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.301>.
- Vatansver, D. *et al.* (2016) ‘Cognitive Flexibility: A Default Network and Basal Ganglia Connectivity Perspective’, *Brain Connectivity*, 6(3), pp. 201–207. Available at: <https://doi.org/10.1089/brain.2015.0388>.
- Verdejo-Garcia, A. *et al.* (2015) ‘Neural substrates of cognitive flexibility in cocaine and gambling addictions’, *British Journal of Psychiatry*, 207(2), pp. 158–164. Available at: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.152223>.
- Verdolini, N. *et al.* (2023) ‘Failure of deactivation in bipolar disorder during performance of an fMRI adapted version of the Stroop task’, *Journal of Affective Disorders*, 329, pp. 307–314. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.132>.
- Waltz, J.A. *et al.* (2013) ‘The Roles of Reward, Default, and Executive Control Networks in Set-Shifting Impairments in Schizophrenia’, *PLoS ONE*. Edited by L.

Lu, 8(2), p. e57257. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057257>.

Whitlock, J.R. (2017) 'Posterior parietal cortex', *Current Biology*, 27(14), pp. R691–R695. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.06.007>.

Wilmsmeier, A. *et al.* (2010) 'Neural correlates of set-shifting: decomposing executive functions in schizophrenia', *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 35(5), pp. 321–329. Available at: <https://doi.org/10.1503/jpn.090181>.

Wilson, H., Dervenoulas, G. and Politis, M. (2018) 'Structural Magnetic Resonance Imaging in Huntington's Disease', in *International Review of Neurobiology*. Elsevier, pp. 335–380. Available at: <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.09.006>.

Zastrow, A. *et al.* (2009) 'Neural Correlates of Impaired Cognitive-Behavioral Flexibility in Anorexia Nervosa', *American Journal of Psychiatry*, 166(5), pp. 608–616. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08050775>.