UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE APPLICATE E BIOTECNOLOGICHE

Dottorato di Ricerca in Medicina Sperimentale

Curriculum Neuroscienze di base e cliniche

XXXIII ciclo

Titolo

Modelli di *Task Switching* nella valutazione della funzionalità esecutiva. Studi sperimentali condotti sulla popolazione generale e in individui con Malattia di Huntington

SSD M-PSI/01

Dottoranda

Giulia D'Aurizio

Coordinatrice del corso

Prof.ssa Mariagrazia Perilli

Tutor

Prof. Giuseppe Curcio

A.A. 2019/2020

Indice

Sommario 1

Capitolo 1 5
Background: Le Funzioni Esecutive: definizione e correlati anatomo-fisiologici 5
Bibliografia 13

Capitolo 2 18
Contributi Sperimentali 18
Studio 1: *Sport-specific Task switching protocol*: caratteristiche di funzionalità esecutiva in un campione di giocatori di pallavolo
Introduzione 18
Materiali e Metodi 21
Risultati 25
Discussione 28
Bibliografia 31

Studio 2: Abilità di *Task-Switching* in soggetti *pre-manifest* con Malattia di Huntington

Introduzione 37
Materiali e Metodi 40
Risultati 44
Discussione 49
Bibliografia 52

Studio 3: Funzionalità esecutiva e abilità di *Task Switching* in pazienti con Cefalea
Introduzione 57
Materiali e Metodi 60
Risultati 63
Discussione 65
Bibliografia 68

Studio 4: Può la valenza dello stimolo modulare l'abilità di *Task-Switching*? Uno studio pilota condotto su un campione di bambini della Scuola Primaria

Introduzione 72
Materiali e Metodi 74
Risultati 79
Discussione 83
Bibliografia 86

Conclusioni genarali 90
Prospettive future 93
Bibliografia 94
Ringraziamenti 96

Sommario

Comprendere il comportamento umano rappresenta una delle maggiori sfide a cui è chiamato chi si occupa di Scienze Psicologiche e di Neuroscienze. Studiare a diversi livelli, con diversi strumenti e altrettanti approcci sperimentali, la manifestazione misurabile e quantificabile di sofisticati e sovraordinati processi sottostanti la messa in atto di un output motorio finalizzato, infatti, contribuirebbe a fornire importanti risposte circa la funzionalità cognitiva nell'uomo.

Cognitivo (der. del lat. *cognĭtus*: v. cognito) significa che riguarda il conoscere; semplificando, i processi cognitivi rappresentano gli strumenti con cui parcellizziamo l'ambiente circostante, percepiamo e analizziamo le informazioni che inferiamo da esso e, infine, secondariamente a processi di integrazione degli input e trasformazione degli stessi, trasduciamo tali segnali in comportamenti complessi.

In quest'ottica, una parte cardine del processo di interazione con l'ambiente circostante viene mediato dalle Funzioni Esecutive. Esse sono descrivibili come processi cognitivi di ordine superiore in grado di modulare, con meccanismi di tipo *top-down*, la corretta esecuzione di processi cognitivi sottostanti, svolgendo, in ultima analisi, un ruolo di coordinazione dell'attività mentale e di controllo *esecutivo* dell'output motorio, funzionale al raggiungimento di un obiettivo.

Tali processi risultano essere particolarmente suscettibili sia agli insulti derivanti da patologie neurodegenerative o da particolari condizioni cliniche e neurologiche, sia alle modificazioni anatomo-funzionali che caratterizzano e mediano lo sviluppo cognitivo durante l'età scolare, modificandosi, altresì, nell'intero arco di vita.

Poter contribuire a comprendere come essi possano precocemente alterarsi in alcune patologie significherebbe provare a rintracciare i prodromi di una più generale alterazione della funzionalità cognitiva, funzionalmente all'individuazione di strategie in grado di rallentare e vicariare il cosiddetto *executive impairment*.

Partendo da tali considerazioni, il presente progetto di Dottorato ha avuto come principali obiettivi:

1. valutare la funzionalità esecutiva, con particolare riferimento ai processi di *switching* attentivo, in soggetti appartenenti a diverse popolazioni, quali:
    a. giocatori professionisti di pallavolo

b. soggetti con diagnosi positiva per Malattia di Huntington (MH)
c. pazienti con diagnosi di Cefalea

2. valutare i processi di *switching* attentivo e come essi possano essere potenzialmente modulati dalla valenza di un set di stimoli emotigeni in un campione di bambini della Scuola Primaria.

Al fine di raggiungere tali obiettivi, ho condotto i seguenti studi:

1a. considerando l'importanza che le FE rivestono nell'attività agonistica sportiva e come esse possano modulare il comportamento dell'atleta, in collaborazione con l'Università Parthenope di Napoli, ho inteso indagare in giocatori professionisti di pallavolo mediante un protocollo costruito *ad-hoc,* le abilità di *task switching*: tali abilità riguardano la capacità di passare rapidamente e *online* da un *task* ad un altro, spostando l'attenzione da uno stimolo non più rilevante e riallocandola verso un altro necessario alla corretta esecuzione del compito stesso, conseguentemente al variare delle richieste ambientali,. Ponendomi come obiettivo principale l'individuazione e la comprensione della possibile relazione tra il ruolo svolto dal giocatore e le abilità esecutive richieste e necessarie al ruolo stesso, ho selezionato gli atleti sulla base delle specifiche competenze di gioco, rispettivamente attaccanti (*Strikers*), difensori (*Defenders*) e altri con ruolo non definito (*Mixed)*. I risultati osservati mi hanno permesso di concludere che ogni ruolo è definito e caratterizzato da specifiche abilità esecutive, mostrando come gli *Strikers* impieghino un minor tempo per rispondere agli stimoli provenienti dall'ambiente esterno, rispetto agli altri due gruppi sperimentali per i quali era necessario un tempo maggiore per il *processing* dell'informazione, ma che, di contro, mostravano una maggiore accuratezza durante l'esecuzione del compito. Tali dati, oltre a permettere di confermare come i protocolli di *task switching* siano effettivamente sensibili alla misurazione dei processi attentivi, dell'elaborazione del *feedback* ambientale e del suo utilizzo nella selezione della risposta in modo *goal-directed*, forniscono un importante contributo sia per l'implementazione di strumenti che coadiuvino i selezionatori e gli allenatori nella fase di *recruitment*, sia per la comprensione dei meccanismi cognitivi in generale ed esecutivi in particolare necessari, successivamente,

alla formazione dell'atleta, all'identificazione del suo ruolo all'interno della squadra e, infine, funzionali al perfezionamento dello specifico profilo sportivo dell'atleta stesso.

1b. Grazie alla collaborazione con l'*Huntington and Rare Diseases Unit*-IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo (FG) e CSS-Mendel di Roma ho indagato le abilità di *task switching* in soggetti che si trovano in due diversi stadi pre-sintomatici della malattia di Huntington (MH). Il confronto tra i due diversi stadi della malattia e con soggetti di controllo ha portato all'individuazione di uno specifico e precoce *executive impairment* che sembra, inoltre, riflettere la progressione della malattia stessa. Tale risultato, inoltre, confermerebbe come i protocolli di *task switching* siano efficacemente sensibili all'individuazione precoce di deficit dell'attenzione, del processamento del *feedback* ambientale e del suo utilizzo nella selezione della risposta.

1c. In un lavoro di collaborazione con l'UOC di Neurologia del Policlinico Universitario Campu Bio-Medico di Roma, ho applicato l'analisi delle abilità di switching attentivo ad un'altra popolazione patologica di tipo neurologico. In questo caso il quesito sperimentale era rivolto a comprendere se attraverso la somministrazione di un protocollo di task switching fosse possibile rintracciare in pazienti con cefalea episodica ad alta e bassa frequenza e cefalea cronica un'alterazione dei processi di controllo esecutivo, mediata dallo specifico fenotipo di cefalea e dalle caratteristiche cliniche della stessa. Il confronto tra i tre gruppi di pazienti e il gruppo di controllo ha evidenziato come, in generale, nei pazienti esista un peggioramento della performance esecutiva e come, in particolare, siano i pazienti con cefalea cronica e ad alta frequenza a riportare un incremento dello *switch cost*, dei tempi di riposta e dell'accuratezza.

2 a. Collaborando con le istituzioni scolastiche del territorio aquilano, ho infine indagato gli effetti che i processi di elaborazione della valenza di stimoli emotigeni possono avere sui processi di ancoraggio/disancoraggio dell'attenzione, di elaborazione del *feedback* e del suo utilizzo nella selezione della risposta. Questo obiettivo è stato portato a termine mediante la somministrazione di un protocollo di *task switching*

emozionale sviluppato ad hoc. I risultati ottenuti mettono in evidenza come stimoli emotivamente connotati possano, rispetto a stimoli neutri, modulare la funzionalità attentiva e l'abilità di *task switching* e come un protocollo di questo tipo sia sufficientemente sensibile nella misurazione di tale particolare abilità cognitiva già durante lo sviluppo.

Capitolo 1

Background

LE FUNZIONI ESECUTIVE: DEFINIZIONE E CORRELATI ANATOMO-FISIOLOGICI

Tipicamente, ci riferiamo alle Funzioni Esecutive (FE) come a processi cognitivi di ordine superiore, gerarchicamente sovraordinati che, in modo *top-down*, mediano l'esecuzione dei processi cognitivi sottostanti e del conseguente comportamento che ne risulta (Diamond 2013; Zelazo, 2015; 2020).

Le FE svolgono, inoltre, un ruolo cardine nella coordinazione dell'attività mentale e di controllo esecutivo sull'output motorio.

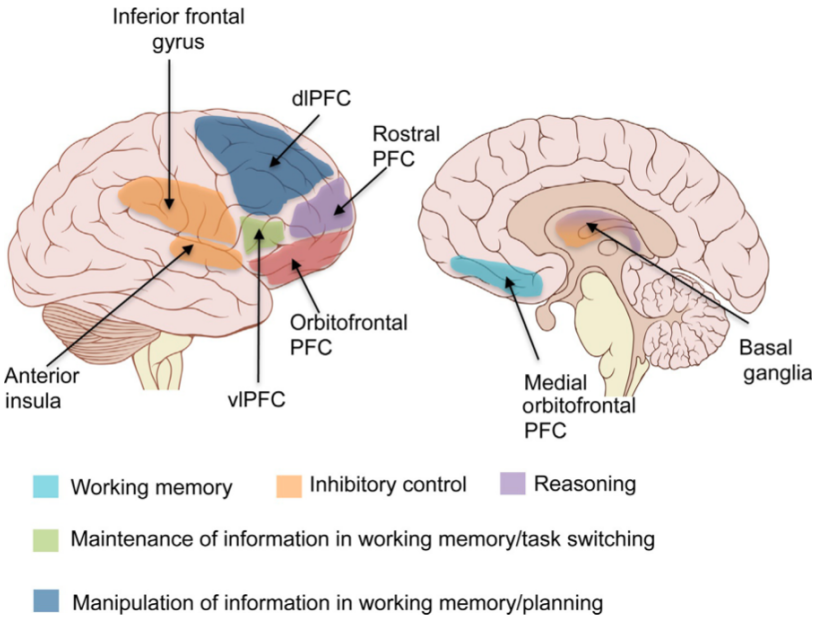
Le FE presentano, infine, una spiccata funzione adattiva; tale caratteristica assicura la messa in atto di comportamenti *goal-directed*, rendendo l'individuo in grado di far fronte on line e in modo flessibile alle richieste provenienti da un ambiente esterno in continua mutazione e per il quale è, quindi, necessaria la ridefinizione sia degli obiettivi sia degli schemi d'azione da mandare in esecuzione per il raggiungimento degli obiettivi stessi.

La complessità funzionale che caratterizza il funzionamento esecutivo emerge dall'attività neurale diffusa di altrettanti complessi *network* anatomo-funzionali. Storicamente, si è concordi nel ritenere che le aree più direttamente coinvolte nelle FE siano le aree frontali (Ardila, 2008): pazienti con lesioni a carico della corteccia frontale mostrano, infatti, quadri clinici più o meno sovrapponibili e caratterizzati da *executive impairment* con manifestazioni cliniche che, entro certi limiti, differiscono secondariamente all'entità del danno anatomico (Smith & Jonides, 1999). Inoltre, numerosi studi di *neuroimaging* condotti su soggetti sani, hanno mostrato come una delle aree maggiormente attive durante compiti di funzionamento esecutivo sia la Corteccia Prefrontale Dorsolaterale (CPFdl; Monchi et al., 2001).

Infine, alcuni studi hanno identificato, oltre alla Corteccia Prefrontale (CPF), altre aree cerebrali che contribuiscono alla corretta funzionalità esecutiva e che vanno a formare

complessi *network* temporo-parieto-occipitali, funzionalmente connessi a strutture sottocorticali quali il sistema limbico e i nuclei della base, tipicamente coinvolti nei processi di programmazione motoria e inibizione della risposta (Colette et al., 2006; Zhang et al., 2014; Cristofori et al., 2019; Fig. 1).

Figura 1. Aree cerebrali coinvolte nelle FE



Modificata da Cristofori et al., 2019

Per meglio comprendere e sistematizzare la complessità delle FE, Miyake e collaboratori (2000) hanno proposto un modello di funzionamento esecutivo, distinguendo tre distinti processi cognitivi:

1. *inhibition*: si riferisce alla capacità di inibire una risposta comportamentale dominante e automatica, sopprimendo i potenziali distrattori, a favore della messa in atto di una risposta funzionale al raggiungimento di un obiettivo; viene coadiuvata dei meccanismi di attenzione selettiva. Deficit a carico del processo di controllo inibitorio sembrano essere secondari a lesioni della Corteccia Cingolata

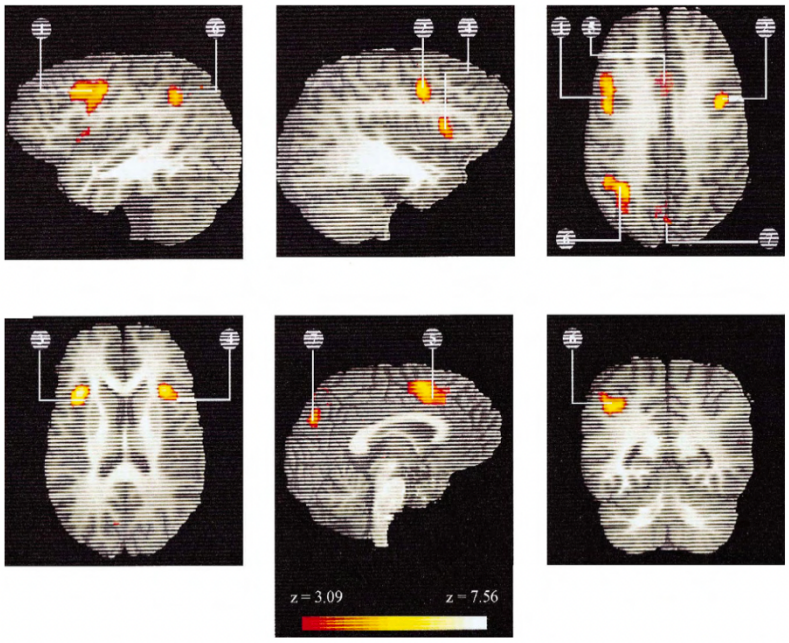
Anteriore (CCA) e della Corteccia Prefrontale dorsolaterale (CPFdl; Glasher et al., 2009).

2. *Updating* e monitoraggio dell'informazione in WM: si riferisce alla capacità di ritenere in memoria le informazioni per un breve intervallo di tempo necessario alla loro manipolazione. Numerosi studi hanno evidenziato come tali processi sembrerebbero emergere dall'attivazione dei circuiti fronto-parietali e della CCA (Baddeley, 2003; Audoin et al., 2005).
3. *Shifting*: si riferisce ai meccanismi di *mental set-shifting*, quindi all'abilità esecutiva di *task switching*; assicura il passaggio tra diversi compiti e, quindi, set metali e la riconfigurazione degli stessi in seguito al variare delle richieste e all'analisi del *feedback* (Monsell, 1996).

Sperimentalmente lo *shifting* attentivo, il *mental set-shfting* e la flessibilità cognitiva, e comportamentale che ne derivano, vengono misurati con il paradigma del Task-Switching (Roger & Monsell, 1996; Miyake et al., 2000). Esso richiede l'esecuzione di sequenze veloci e randomizzate in cui uno stesso set di stimoli verrà utilizzato per l'esecuzione simultanea di due compiti. Il tipo di compito da svolgere e, quindi, lo *switching* verrà segnalato dall'esposizione del soggetto a un *cue*. Discriminando tra *repetition trials* (sequenze in cui uno stesso compito si ripete per *n* volte) e *switch trials* (sequenze in cui viene garantita l'alternanza tra i compiti) e registrando tempi di risposta e accuratezza si ha una misura del controllo esecutivo e della flessibilità cognitiva e comportamentale (Logan, 2003; Schneider & Logan, 2009).

Studi di *neuroimaging* funzionale hanno confermato il coinvolgimento della CPF nel Task-switching, in particolare si registra un'attivazione, bilateralmente, della Corteccia Premotoria (CPM), dell'Insula, del Solco Intraparietale e dell'Area Motoria Supplementare (AMS); le stesse aree mostrerebbero, inoltre, un incremento dell'attivazione in concomitanza della fase di *switch* (Dove et al., 2000; Fig.2).

Figura 2. Aree cerebrali coinvolte nel Task-switching



Attualmente si è concordi nel descrivere le FE come un insieme complesso di abilità cognitive di cui fanno parte la *working memory* (WM) e l'*updating on line* dell'informazione afferente in working memory, la flessibilità cognitiva e comportamentale, l'inibizione della risposta, il problem solving, il ragionamento, la pianificazione e il sequenziamento dello schema d'azione, il monitoraggio on line del comportamento, la regolazione del processing di stimoli emotigeni, soprattutto in relazione all'*appraisal* degli stessi e, infine, l'attenzione esecutiva e lo *switching* attentivo (Cicerone et al., 2000; Ballesio et al., 2019; Kraft et al., 2020).

Nello specifico, ci riferiamo alla WM come ad uno spazio di lavoro mentale responsabile della ritenzione in memoria dell'informazione per un breve intervallo di tempo necessario alla manipolazione e rielaborazione dell'informazione stessa, funzionalmente all'esecuzione di un dato compito, alla messa in atto di un comportamento e, quindi, ad altre attività cognitive complesse. Uno dei paradigmi maggiormente utilizzati e più sensibile nella misurazione dei processi di WM è l'*n*-back (Miller et al., 2009; Jaeggi et al., 2010): una serie di stimoli viene mostrata al soggetto sperimentale che dovrà indicare se lo stimolo corrente è uguale o differisce da uno presentato precedentemente. La

difficoltà del compito e, quindi, la quantità di informazione che il soggetto dovrà ritenere in memoria dipenderà dall'aumento o dalla diminuzione della differenza tra gli stimoli da confrontare: un incremento corrisponderà a un maggior carico cognitivo, perchè maggiore sarà la quantità di informazione che il soggetto riterrà in memoria.

Inoltre, ad assicurare una corretta funzionalità esecutiva interviene anche il *problem solving*, processo che consente di rispondere in modo adeguato e creativo, funzionalmente al raggiungimento di un obiettivo, grazie a una riconfigurazione cognitiva degli elementi a disposizione.

L'inibizione della risposta può essere invece definita come il processo esecutivo che rende possibile la soppressione on line e volontaria di una risposta automatica, a favore di una in linea con le richieste dell'ambiente. Sperimentalmente l'inibizione della risposta può essere misurata con il Go/no-go task, che consiste nella somministrazione di un set di stimoli per i quali è richiesta (*go-trials*) o non richiesta (*no-go trials*; inibizione) la risposta al comparire del target (Donders, 1969; Gomez et al., 2007). Manipolando sperimentalmente il paradigma possiamo avere due condizioni, l'esecuzione di ognuna delle quali attiverebbe, principalmente, una diversa FE, nello specifico: se lo stimolo target si presenta con una frequenza bassa (non frequente) rispetto al non target (minor numero di *go trials*) si avrà una maggiore probabilità di commettere errori di «omissione» (non rispondere allo stimolo target), se, di contro, lo stimolo target si presenta con una frequenza alta (frequente) rispetto al non target (maggior numero di *go trials*) si avrà una maggiore probabilità di commettere errori di «commissione» (non inibizione della risposta agli stimoli non target). Il primo disegno sperimentale sembrerebbe essere maggiormente sensibile nel rilevare deficit a carico dell'attenzione sostenuta, il secondo nel misurare i potenziali deficit a carico dell'inibizione della risposta (Hirose et al., 2012).

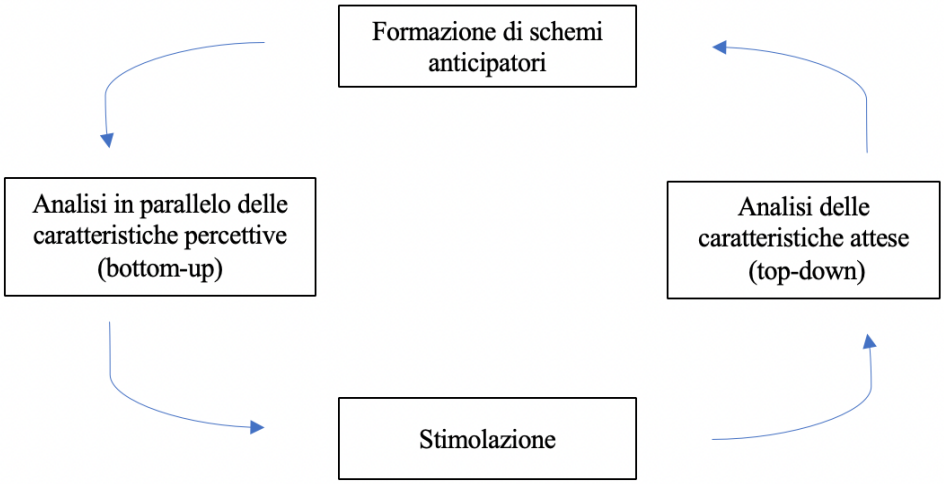
Numerosi studi di *neuroimaging* funzionale (Mitchell, 2011; Mahmood et al., 2013; Brown et al., 2015) hanno mostrato come le aree maggiormente attive durante compiti di inibizione della risposta siano: la Corteccia Prefrontale Dorsolaterale (CPFdl; inibizione della risposta), la corteccia Cingolata Anteriore CCA (individuazione dell'errore e monitoraggio del conflitto tra risposta automatica e risposta non automatica) e la Corteccia Orbitofrontale (COF).

La flessibiltà cognitiva rende conto della capacità di rispondere in modo adattivo ai cambiamenti derivanti dall'ambiente, quindi di processare il *feedback*, funzionalmente all'individuazione di strategie nuove che assicurino il successo dell'output motorio (Badre & Wagner, 2006). In tale processo interagiscono, sinergicamente, la WM e il controllo inibitorio, ad assicurare anche la funzione del *mental set-shifting*.

Continuando nella descrizione delle funzioni esecutive, ci riferiamo alla pianificazione come a una funzione cognitiva gerarchicamente sovraordinata che, interagendo con i processi di valutazione e selezione tra i diversi "candidati-azione" e di sequenziamenento dello schema d'azione permette, non la programmazione in riferimento all'obiettivo da raggiungere, ma anche il monitoraggio, punto per punto, dell'output motorio. Ciò assicura un continuo confronto tra lo schema d'azione e il sotto-obiettivo raggiunto e, in caso di *feedback* d'errore, ne permette la correzione on line e la riprogrammazione (Van der Linden et al., 2000).

Infine, l'attenzione può essere definita come un processo esecutivo complesso e multicomponenziale che contribuisce alla messa in atto di comportamenti *goal-directed*. Affinché, infatti, il nostro comportamento sia adattivo è necessario l'intervento di un meccanismo funzionale a contrastare il sovraccarico di informazioni che, in un dato istante, afferiscono al nostro sistema sensoriale/percettivo grazie a un meccanismo di filtraggio delle sole informazioni rilevati. In tal senso, l'attenzione media il *processing* degli stimoli salienti e l'inibizione dei distrattori che interferirebbero negativamente con il sistema cognitivo, alterandone l'efficienza a la funzionalità. Nella modulazione della funzionalità attentiva intervengono, a vari livelli, meccanismi automatici di elaborazione preattentiva e processi attentivi automatici. Secondo la Teoria dell'Analisi tramite sintesi (Neisser, 1976), infatti, meccanismi di tipo *bottom-up* precedono temporalmente l'elaborazione volontaria, restituendo una analisi in parallelo delle caratteristiche fisiche, sensoriali della stimolazione afferente. Interverrebbero, successivamente, meccanismi *top-down* che, grazie alle informazioni processate nello stadio precedente, sarebbero responsabili dell'integrazione seriale delle informazioni in un percetto unitario e, quindi, del riconoscimento dello stimolo. Il primo livello di elaborazione avviene in modo veloce e con un minor carico cognitivo rispetto al livello successivo, gerarchicamente sovraordinato (Fig.3).

Figura 3. Teoria dell'Analisi tramite sintesi (Neisser, 1976)



Abbiamo definito l'attenzione come un processo multicomponenziale; essa lo è nella misura in cui possiamo scomporre i processi attentivi in:

1. Attenzione Selettiva (o esecutiva), ci consente di contrastare la distrazione, inibendo il rumore di fondo, e di focalizzare, quindi orientare il focus attentivo verso una fonte saliente di stimolazione. Consente, inoltre, la risoluzione della competizione tra i diversi "candidati-stimolo" per l'accesso in WM.
2. Attenzione sostenuta, permette di mantenere un ottimale livello di attenzione su una specifica fonte di stimolazione per un preciso intervallo di tempo.
3. Attenzione divisa, ci consente di allocare, in uno stesso momento, le risorse attentive su due diverse fonti di stimolazione.
4. *Shifting* attentivo, che rende conto del processo di disancoraggio del focus attentivo e riallocazione dello stesso, funzionalmente alle richieste provenienti dall'ambiente.

Dalla corretta funzionalità esecutiva, quindi, dipende una altrettanto corretta funzionalità cognitiva e, quindi, l'adeguatezza del comportamento. Ne consegue che alterazioni, più o meno estese, o conclamati deficit a carico delle FE impattino pesantemente sulla funzionalità globale quotidiana a definire severi e invalidanti quali di compromissione

cognitiva (Busch et al., 2005) A tal proposito, la Sindrome Disesecutiva (SD) descrive un complesso ed eterogeneo quadro clinico caratterizzato da un globale *executive impairment* che, clinicamente, si manifesta con deficit a carico dei processi di pianificazione dell'azione e temporizzazione dello schema motorio, (soprattutto se l'azione è volontaria), perdita o riduzione della capacità della flessibilità cognitiva e comportamentale, stereotipie, perseverazioni, impulsività, tendenza all'ostilità, disinibizione del comportamento, comportamenti di utilizzazione e di imitazione, anosognosia, deficit a carico dei processi di attenzione e di ancoraggio/disancoraggio del focus attentivo (Hanks et al., 1999; Busch et al., 2005; Rabinovici et al., 2015). Secondo alcuni autori, il deficit esecutivo sarebbe secondario a una compromissione del meccanismo di inibizione, mediato dai circuiti GABAergici, che le aree frontali esercitano sulle aree più posteriori (Elliot, 2003).

Riferimenti bibliografici

1. Ardila A. (2008). On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and cognition*, *68*(1), 92–99. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.03.003.

2. Audoin, B., Ibarrola, D., Duong, M. *et al.* Functional MRI study of PASAT in normal subjects. *MAGMA* **18,** 96–102 (2005). https://doi.org/10.1007/s10334-004-0098-9.

3. Baddeley A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature reviews. Neuroscience*, *4*(10), 829–839. https://doi.org/10.1038/nrn1201.

4. Badre, D., & Wagner, A. D. (2006). Computational and neurobiological mechanisms underlying cognitive flexibility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(18), 7186–7191. https://doi.org/10.1073/pnas.0509550103.

5. Ballesio, A., Aquino, M., Kyle, S. D., Ferlazzo, F., & Lombardo, C. (2019). Executive Functions in Insomnia Disorder: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Frontiers in psychology*, *10*, 101. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00101.

6. Brown, M. R., Benoit, J. R., Juhás, M., Lebel, R. M., MacKay, M., Dametto, E., Silverstone, P. H., Dolcos, F., Dursun, S. M., & Greenshaw, A. J. (2015). Neural correlates of high-risk behavior tendencies and impulsivity in an emotional Go/NoGo fMRI task. *Frontiers in systems neuroscience*, *9*, 24. https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00024.

7. Busch, R., M., McBride, A., Vanderploeg, C., G. (2005). The Components of Executive Functioning in Traumatic Brain Injury, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27:8, 1022-1032.

8. Cicerone, K. D., Dahlberg, C., Kalmar, K., Langenbahn, D. M., Malec, J. F., Bergquist, T. F., Felicetti, T., Giacino, J. T., Harley, J. P., Harrington, D. E., Herzog, J., Kneipp, S., Laatsch, L., & Morse, P. A. (2000). Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, *81*(12), 1596–1615. https://doi.org/10.1053/apmr.2000.19240.

9. Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., & Van der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, *139*(1), 209–221. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.05.035.

10. Cristofori, I., Cohen-Zimerman, S., & Grafman, J. (2019). Executive functions. *Handbook of clinical neurology*, *163*, 197–219. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2.

11. Diamond A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, *64*, 135–168. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750.

12. Donders F. C. (1969). On the speed of mental processes. *Acta psychologica*, *30*, 412–431. https://doi.org/10.1016/0001-6918(69)90065-1.

13. Dove, A., Pollmann, S., Schubert, T., Wiggins, C. J., & von Cramon, D. Y. (2000). Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study. *Brain research. Cognitive brain research*, *9*(1), 103–109. https://doi.org/10.1016/s0926-6410(99)00029-4.

14. Elliott R. (2003). Executive functions and their disorders. *British medical bulletin*, *65*, 49–59. https://doi.org/10.1093/bmb/65.1.49.

15. Gläscher, J., Tranel, D., Paul, L. K., Rudrauf, D., Rorden, C., Hornaday, A., Grabowski, T., Damasio, H., & Adolphs, R. (2009). Lesion mapping of cognitive

abilities linked to intelligence. *Neuron*, *61*(5), 681–691. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.01.026.

16. Gomez, P., Ratcliff, R., & Perea, M. (2007). A model of the go/no-go task. *Journal of experimental psychology. General*, *136*(3), 389–413. https://doi.org/10.1037/0096-3445.136.3.389.

17. Hanks, R. A., Rapport, L. J., Millis, S. R., & Deshpande, S. A. (1999). Measures of executive functioning as predictors of functional ability and social integration in a rehabilitation sample. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, *80*(9), 1030–1037. https://doi.org/10.1016/s0003-9993(99)90056-4.

18. Hirose, S., Chikazoe, J., Watanabe, T., Jimura, K., Kunimatsu, A., Abe, O., Ohtomo, K., Miyashita, Y., & Konishi, S. (2012). Efficiency of go/no-go task performance implemented in the left hemisphere. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *32*(26), 9059–9065. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0540-12.2012.

19. Jaeggi, S. M., Buschkuehl, M., Perrig, W. J., & Meier, B. (2010). The concurrent validity of the N-back task as a working memory measure. *Memory (Hove, England)*, *18*(4), 394–412. https://doi.org/10.1080/09658211003702171.

20. Kraft, D., Rademacher, L., Eckart, C., & Fiebach, C. J. (2020). Cognitive, Affective, and Feedback-Based Flexibility - Disentangling Shared and Different Aspects of Three Facets of Psychological Flexibility. *Journal of cognition*, *3*(1), 21. https://doi.org/10.5334/joc.120.

21. Logan, G. D. (2003). Executive control of thought and action. In search of the wild homunculus. Current Directions in Psychological Science, 12, 45–48. https://doi.org/10.1111/1467-8721.01223.

22. Mahmood, O. M., Goldenberg, D., Thayer, R., Migliorini, R., Simmons, A. N., & Tapert, S. F. (2013). Adolescents' fMRI activation to a response inhibition task predicts future substance use. *Addictive behaviors*, *38*(1), 1435–1441. https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.07.012.

23. Miller, K. M., Price, C. C., Okun, M. S., Montijo, H., & Bowers, D. (2009). Is the n-back task a valid neuropsychological measure for assessing working memory?. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *24*(7), 711–717. https://doi.org/10.1093/arclin/acp063.

24. Mitchell D. G. (2011). The nexus between decision making and emotion regulation: a review of convergent neurocognitive substrates. *Behavioural brain research*, *217*(1), 215–231. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.10.030.

25. Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive psychology*, *41*(1), 49–100. https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734.

26. Monchi, O., Petrides, M., Petre, V., Worsley, K., & Dagher, A. (2001). Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *21*(19), 7733–7741. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-19-07733.2001.

27. Nebel, K., Wiese, H., Stude, P., de Greiff, A., Diener, H. C., & Keidel, M. (2005). On the neural basis of focused and divided attention. *Brain research. Cognitive brain research*, *25*(3), 760–776. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.09.011.

28. Neisser, U. (1967). Cognitive Psychology. *Appleton-Century-Crofts*, New York.

29. Rabinovici, G. D., Stephens, M. L., & Possin, K. L. (2015). Executive dysfunction. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, *21*(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry), 646–659. https://doi.org/10.1212/01.CON.0000466658.05156.54.

30. Rogers, R. D., & Monsell, S. (1995). Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks. *Journal of Experimental Psychology: General, 124,* 207–231.

31. Schneider, D. W., & Logan, G., D. (2009). Task switching. *Encyclopedia of Neuroscience*, vol. 9, pp. 869-874.

32. Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science, 283*(5408), 1657–1661. https://doi.org/10.1126/science.283.5408.1657.

33. Van der Linden, M., Meulemans, T., Marczewski, P., Collette, F., (2000). The relationships between episodic memory, working memory, and executive functions: the contribution of the prefrontal cortex. *Psychol Belg* 40 (4): 275–297.

34. Zelazo P. D. (2020). Executive Function and Psychopathology: A Neurodevelopmental Perspective. *Annual review of clinical psychology*, *16*, 431–454. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072319-024242.

35. Zelazo PD. 2015. Executive function: reflection, iterative reprocessing, complexity, and the developing brain. *Dev. Rev.* 38:55–68.

36. Zhang, Y., Fan, L., Zhang, Y., Wang, J., Zhu, M., Zhang, Y., Yu, C., & Jiang, T. (2014). Connectivity-based parcellation of the human posteromedial cortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *24*(3), 719–727. https://doi.org/10.1093/cercor/bhs353.

Capitolo 2

Contributi sperimentali

Studio 1: ***Sport-specific Task switching protocol*: caratteristiche di funzionalità esecutiva in un campione di giocatori di pallavolo.**

1. Introduzione

Le scienze che si occupano di studiare lo sport in modo sistematico suggeriscono che il successo di un atleta viene modulato da un complesso insieme di fattori che riguardano sia le abilità propriamente fisiche e tecniche, sia i sottostanti processi cognitivi in generale e, in particolare, il controllo emotivo (Weinberg & Gould, 2015) e la funzionalità esecutiva (Alvarez & Emory, 2006; Miyake & Friedman, 2012).

Le FE sono moduli cognitivi di ordine superiore che regolano molteplici aspetti della cognizione e del comportamento umano tra cui il *problem solving*, le abilità di pianificazione, il monitoraggio e sequenziamento dell'azione, i processi di l'attenzione selettiva e sostenuta, l'inibizione della risposta, l'utilizzo del feedback proveniente dall'ambiente, la selezione degli obiettivi sia *on line* che *off line* e, infine, la flessibilità cognitiva (Miyake et al., 2000) e comportamentale (Dunsky et al., 2017; Vestberg et al., 2017).

Inoltre, attraverso complessi e specifici *network* neuronali che coinvolgono le aree prefrontali e il sistema limbico, le FE non solo modulano il corretto livello di attivazione fisiologica, ma svolgono anche un ruolo cardine nel controllo esecutivo dei processi emotivi (Kelley, Wagner, & Heatherton, 2015).

La complessa e funzionale interazione tra tali processi esecutivi garantirebbe all'atleta intelligenza di gioco, la capacità di rispondere a situazioni nuove e non routinarie (Friedman et al., 2006) e la conseguente abilità di adattarsi ad esse (Williams & Ericsson, 2005). Alla luce di tali caratteristiche, quindi, possiamo ragionevolmente considerare le FE e la corretta funzionalità esecutiva come processi endemici della pratica sportive e, in

particolare, di quegli sport così detti "*open skill*". Ci riferiamo a essi come ad attività sportive con precise caratteristiche tra cui lo svolgersi in un ambiente imprevedibile e in continuo mutamento che costringe l'atleta a una continua valutazione e individuazione dell'obiettivo e ad una altrettanto continua programmazione e ridefinizione del comportamento e dello schema d'azione in modo goal-directed (Nuri et al., 2013).

Ne consegue che in questi sport, tra cui la pallavolo e il calcio, l'atleta deve essere in grado di tenere continuamente traccia delle situazioni di gioco, confrontarle con le esperienze passate, prendere decisioni il più rapidamente possibile, o, di contro, inibire rapidamente gli schemi d'azione già pianificati ma che, secondariamente alla valutazione funzionale dell'ambiente, non assicurerebbero il raggiungimento dell'obiettivo.

Recentemente, Vestberg e colleghi (2012) hanno dimostrato che i giocatori di calcio senior elite e semi-elite ottenevano prestazioni significativamente migliori in diversi compiti di funzionalità esecutiva rispetto a un gruppo di controllo, così come una migliore performance esecutiva viene ottenuta in altri sport open skill rispetto a soggetti che praticano sport in modo amatoriale (Faubert, 2013). Tali dati, quindi, sembrerebbero confermare come nei giocatori esperti e che praticano sport *open skill* ci sia effettivamente una migliore e più funzionale abilità di interazione dinamica con l'ambiente e una conseguente più sofisticata abilità di adattare strategie di risposta flessibili (Ripoll, 1988; Starkes & Allard, 1983). A sostegno di tali considerazioni, altri studi sembrerebbero mostrare come negli atleti esperti, rispetto ai controlli, siano presenti fini meccanismi di anticipazione del comportamento degli avversari, secondari, principalmente, a processi basati sulla scansione della cinematica corporea (Aglioti et al., 2008; Tomeo et al., 2012; Urgesi & Makris, 2016), a un miglioramento delle abilità attentive e a livelli ottimali di vigilanza e arousal (Verburgh et al., 2014). Tali caratteristiche cognitive ed esecutive, in aggiunta al potenziamento dei processi visuo-percettivi e motori, alla flessibilità cognitiva e comportamentale definiscono il concetto di "l'intelligenza di gioco" (Stratton et al., 2004). Attualmente uno dei paradigmi maggiormente utilizzati per lo studio e la misurazione di tali processi esecutivi è il paradigma di *Task-Switching* (TS; Logan, 2003).

Tipicamente, nel TS due diversi compiti vengono eseguiti in rapida successione e secondo una sequenza randomizzata, così che il compito da eseguire possa cambiare da una prova alla successiva ("*switch*" trial; ST) o essere ripetuto ("*repetition*" trial; RT). Solitamente, negli ST si registrano, rispettivamente, tempi di risposta maggiori e una minore

accuratezza rispetto alle stesse variabili registrate durante i RT. La differenza, misurata sperimentalmente, tra i tempi di reazione agli ST e ai RT viene indicata come Switch Cost (SC). Ci riferiamo ad esso come al costo cognitivo, osservabile a livello comportamentale, sottostante i processi di disancoraggio/ancoraggio dell'attenzione al variare delle richieste del compito, nonché il processo di riconfigurazione del sistema cognitivo, funzionalmente all'esecuzione del nuovo compito (Meiran, 1996; Rogers & Monsell, 1995; Rubinstein et al., 2001). Lo SC, quindi, può essere considerato una misura del controllo esecutivo (Couyoumdjian et al., 2010; Foti et al., 2015; Koch et al., 2018; Yin et al., 2015).

Obiettivo principale del presente studio è stato quello di valutare la flessibilità cognitiva in giocatori professionisti di pallavolo al fine di indagare la relazione tra il ruolo svolto dall' atleta nel campo e la funzionalità esecutiva, mediante un paradigma di Task-Switching.

Tale relazione potrebbe, infatti, contribuire alla definizione di uno "stile esecutivo".

Sono stati, quindi, selezionati pallavolisti che giocano in ruoli diversi e suddivisi in tre categorie sulla base delle competenze specifiche (Fédéraion Internationale De Volleyball, FIVB;
www.fivb.org/EN/Development/document/FIVB_DEV_Top_Volley_Manual_eng.pdf): Attaccanti (battitori opposti e centrali), le cui funzioni principali sono sia di attacco che di difesa; Difensori (palleggiatori e liberi), impegnati nel contrastare e neutralizzare gli attacchi ricevuti; Misto, rappresentato da giocatori impegnati in tutte le azioni precedentemente descritte e, pertanto, caratterizzati da più generali e "complete" competenze di gioco e abilità strategiche e tattiche (Tab.1).

Tale suddivisione trova ragione nel fatto che ruoli diversi, al di là di processi trasversali e indipendenti dal ruolo, sono sottesi da processi cognitivi specifici, così che l'esecuzione di una tecnica (come avviene nell'attacco) richiede un'analisi più rapita dall'ambiente di gioco e una più veloce elaborazione delle informazioni inferite da esso, rispetto all'organizzazione di una tattica (come avviene nella difesa) che, invece, dipende, maggiormente, dalla capacità di integrazione degli elementi derivanti dall'analisi dell'ambiente di gioco.

Tabella 1. Suddivisione dei tre gruppi sperimentali

Categorie principali		Ruoli				
		Battitore medio	Battitore opposto	Battitore esterno	Libero	Palleggiatore
Offensiva	servizio	+	+	+	-	+
	attacco	+	+	+	-	-
Difensiva	servizio ricezione	-	-	+	+	-
	difesa	-	-	+	+	+
	muro	+	+	+	-	+
		Categorie risultati				
		Attaccante	Attaccante	Misto	Difensore	Difensore

2. Materiali e Metodi

2.1. Partecipanti

Allo studio hanno preso parte ventisette giocatori professionisti di pallavolo di età compresa tra i 18 e i 30 anni (età media: 25,03 ± SD 5,23). Tutti gli atleti avevano circa 13 anni di esperienza di gioco (media: 12,86 ± SD 3,34), si allevano con una frequenza di 5 giorni alla settimana, con una media di 2/4 ore per sessione e al momento dell'esperimento disputavano il campionato nazionale italiano di pallavolo o vi avevano giocato in precedenza.

Sulla base dello specifico ruolo, gli atleti sono stati suddivisi in tre gruppi (Tabella 1), rispettivamente Attaccanti (*Strikers*; battitori opposti e centrali; N = 12); Difensori (*Defenders*; palleggiatori e liberatori; N = 12) e Misto (*Mixed*; battitori esterni; N = 12).

Nessuno dei partecipanti aveva una storia clinica che includesse diagnosi di disturbi medici, neurologici o psichiatrici, né assumeva farmaci o sostanze d'abuso.

L'intero protocollo sperimentale è stato condotto nel rispetto dei principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki e ha ricevuto l'approvazione dell'Internal Review Board dell'Università dell'Aquila (#22/2017).

Prima dell'inizio della sessione sperimentale, lo sperimentatore ha richiesto e ottenuto il consenso informato scritto da ogni partecipante allo studio.

2.2. Procedura

Gli atleti sono stati testati individualmente in una stanza correttamente illuminata e insonorizzata. È stato chiesto loro di svolgere il test al computer servendosi della tastiera per fornire le risposte e di un monitor da 15 pollici, posto a una distanza di 50 cm. All'inizio di ogni sessione, il soggetto sperimentale leggeva le istruzioni sullo schermo e le stesse venivano illustrate anche verbalmente dallo sperimentatore, al fine di assicurarsi che il il partecipante avesse compreso il compito.

2.3. Sport-specific Task switching protocol

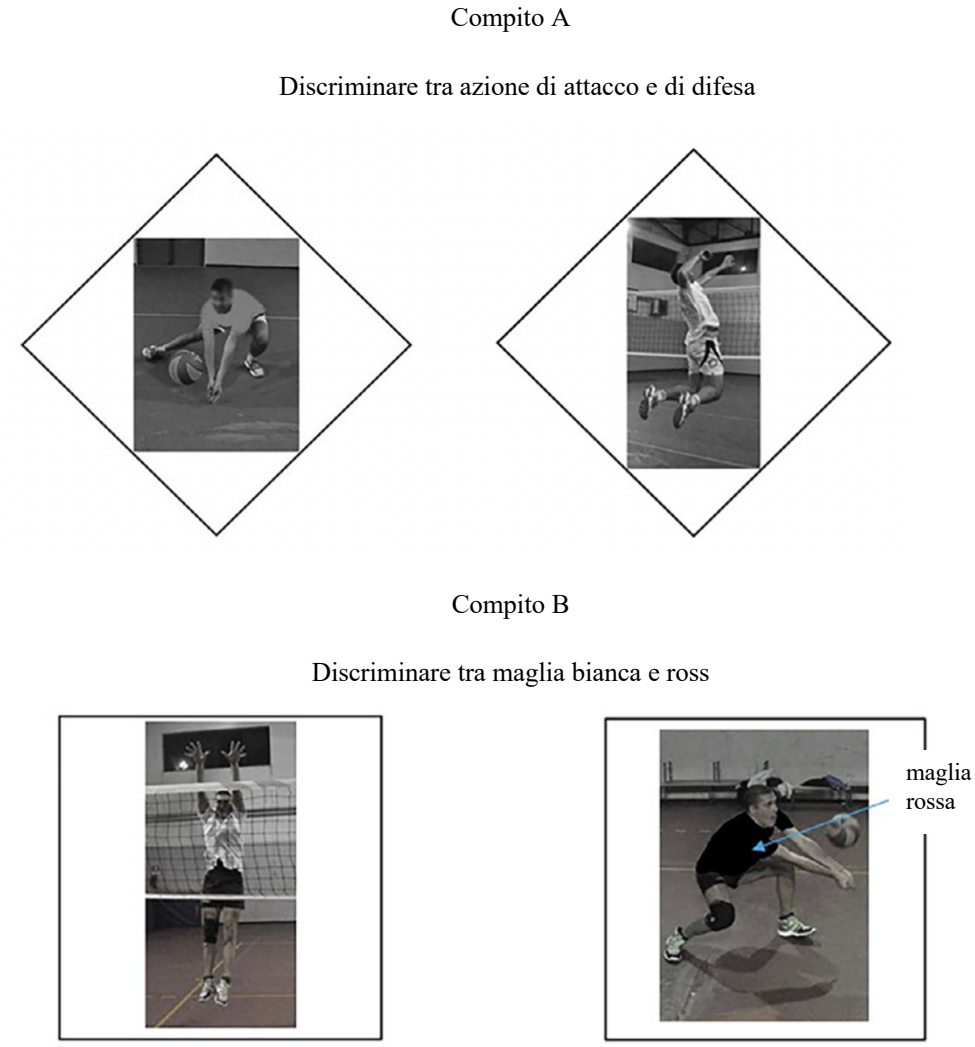
L'abilità di task-switching è stata valutata mediante il paradigma del task-cueing: due compiti in sequenza rapida e randomizzata venivano anticipati dalla presentazione di un cue che indicava al soggetto, di volta in volta, quale compito eseguire.

Rispetto a un paradigma standard di TS e con lo scopo di rendere il compito il più ecologico possibile, abbiamo sviluppato un protocollo ad hoc di task-switching, in cui, variando il set di stimoli e utilizzando fotografie che ritraevano i giocatori in ruoli diversi, due compiti si alternavano nel richiedere al soggetto di decidere se l'azione mostrata era

di attacco o di difesa (compito A) e se il colore della maglia indossata era rosso o bianco (compito B); i cues utilizzati consistevano, rispettivamente, in un rombo e in un quadrato. Per entrambi i compiti sono stati indicati due tasti ("A" per l'indice sinistro e "L" per l'indice destro). La realizzazione del compito, la presentazione degli stimoli (6 blocchi, composti da 64 prove ciascuno) e la registrazione delle risposte (tempi di reazione ed errori) sono state gestita da un software specifico (Superlab versione 4.0.2 per Windows). La schematizzazione del paradigma del task-switching utilizzato è mostrata nella Figura 1.

Per valutare la performance, in accordo con Couyoumdjian et al. (2010), sono stati analizzati i seguenti quattro parametri: switch trials (mediana dei tempi di reazione TR nei trials in cui era previsto lo switch dei compiti; B-A o A-B); repetition trials (mediana dei TR dei trials in cui non c'è stata alternanza tra i compiti; A-A o B-B); Switch Cost (SC, ottenuto sottraendo i TR dei trials switch dai trials repetition); accuratezza (calcolata come percentuale di risposte sbagliate e mancanti).

Figura 2. Rappresentazione schematica dei compiti e degli stimoli utlizzati.



2.4. Analisi dei dati

Le analisi statistiche che abbiamo condotto hanno riguardato le seguenti variabili dipendenti: mediane dei TR (espresse in ms) sia dei *trials switch* che *repetition*, SC (espresso in ms) e trasformazione angolare degli errori (y = arcsen(sqr(p)), dove sqr(p) è la radice quadrata della proporzione) calcolata sulla percentuale degli errori (risposte sbagliate e omissioni) per entrambi i trials.

Nel modello di analisi, inoltre, sono entrare le seguenti variabili indipendenti: il Gruppo (Attaccanti, Difensori e Misti) e il tipo di Trial (*switch* e *repetition*).

Abbiamo condotto una Analisi della Varianza mista (ANOVA) sulla variabile dipendente TR, considerando il Gruppo (Attaccanti; Difensori; Misti) come fattore *between* e il Trial (switch; *repetition*) come fattore *within*.

Al contrario, abbiamo condotto una Analisi della varianza a una via (ANOVA) sulle variabili dipendenti SC e trasformazione angolare della percentuale degli errori confrontando direttamente le prestazioni dei tre diversi gruppi (Attaccanti; Difensori; Misti).

Per tutte le analisi, in caso di effetti statisticamente significativi, abbiamo condotto le analisi *post-hoc* corrette per confronti multipli (test di Bonferroni). Le analisi statistiche sono state effettuate con IBM SPSS *Statistics* (*version* 21.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Per ogni variabile dipendente sono state verificate le ipotesi di normalità e omoschedasticità utilizzando, rispettivamente, i test di Shapiro-Wilk e Levene.

3. Risultati

3.1. Tempi di reazione (TR)

L'ANOVA ha rivelato un effetto significativo per il Gruppo ($F_{(2,33)} = 3,42$; $p = .05$; $\eta p2 = 0,17$) mostrando come, mediamente, gli Attaccanti risultavano più veloci sia rispetto ai Difensori ($p = .029$) che ai Misti ($p = .015$). È emerso, inoltre, un effetto statisticamente significativo per il Trial ($F_{(1,33)} = 24,98$; $p = .00001$) ad indicare come, indipendentemente dal gruppo, i TR registrati nei repetition trials risultano essere minori rispetto a quelli ottenuti dai soggetti sperimentali negli switch trials ($p = .0006$). Infine, le analisi mostrano un effetto di interazione Gruppo × Trial statisticamente significativo ($F_{(2,33)} = 4,78$; $p = .02$; $\eta p2 = 0,22$; Figura 2A). I confronti post-hoc hanno evidenziato che sia i Difensori che i Misti riportano TR maggiori negli *Switch trials*, rispetto ai *Repetition* (Difensori: *Switch vs. Repetition*: $p = .0018$; Misti: *Switch vs. Repetition*: $p = .0009$). Inoltre, negli

Switch trials, il gruppo dei Misti ha ottenuto TR significativamente maggiori rispetto agli altri giocatori (Misti vs. Difensori: p = 0.05; Misti vs. Attaccanti: p = 0.001), seguito dal gruppo dei Difensori (Difensori vs. Attaccanti: p = .006).

Al fine di comprendere se i TR fossero influenzati dal tipo di azione osservata, è stata eseguita un'analisi di controllo; nello specifico, nella condizione di switch, sono state confrontate le mediane dei TR ottenute in presenza delle due condizioni di attacco e difesa utilizzando una ANOVA mista Gruppo (Attaccante; Difensore; Misto) × Tipo di azione (Attacco; Difesa). i risultati hanno mostrato un effetto significativo per l tipo di azione ($F_{(1,3)} = 6.42$; p=.01; ηp2 = 0.19) evidenziando come le azioni di attacco fanno registrare TR maggiori (1795 ± 324 ms) rispetto a quelle di difesa (1875 ± 411 ms). Significativo è risultato essere anche l'effetto di interazione Gruppo × Tipo di azione ($F_{(2,33)} = 3,25$; p = .04; ηp2 = 0,16), e tale effetto dipendeva principalmente dalle differenze all'interno del gruppo Misto, nel quale i soggetti sperimentali hanno impiegato un tempo maggiore per analizzare e decodificare le azioni di difesa rispetto a quelle di attacco (*post-hoc*: p = .006, come mostrato in Figura 2B). Non è emerso nessun altro effetto statisticamente significativo.

3.2. *Switch Cost*

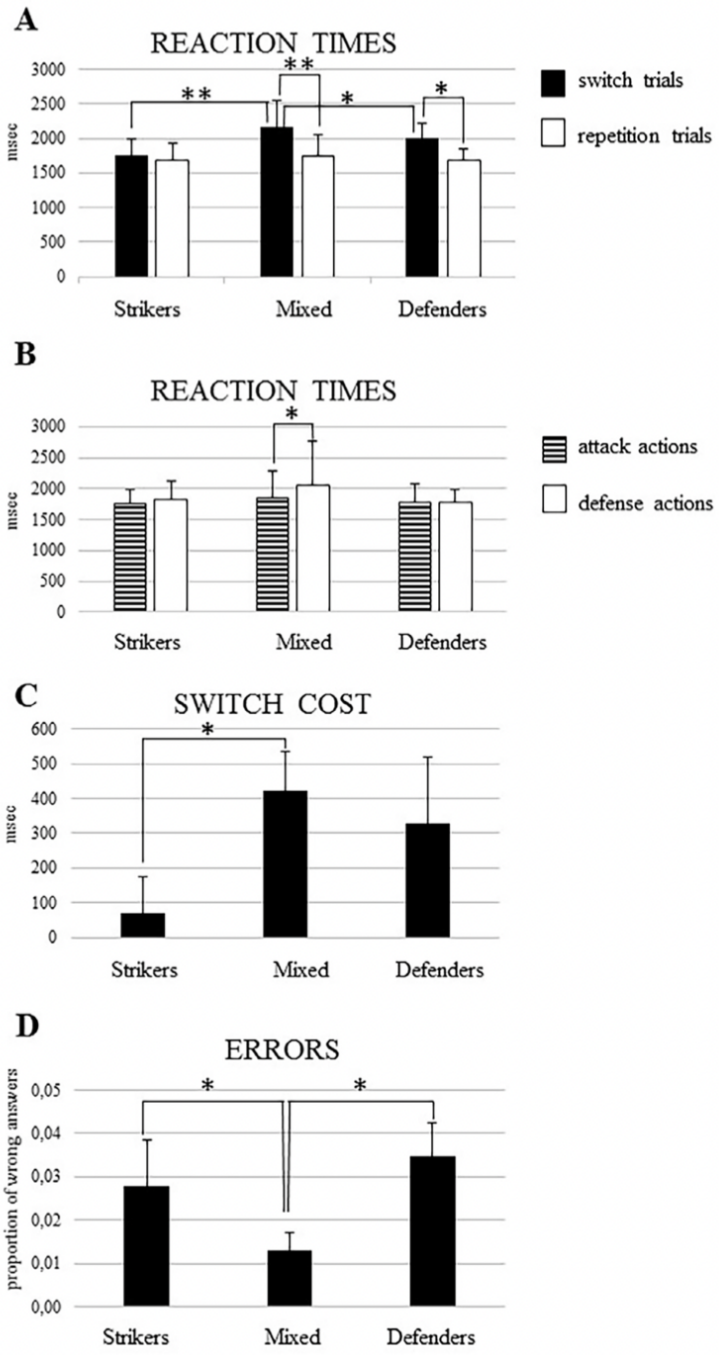
L'ANOVA ha mostrato un effetto significativo ($F_{(2,33)} = 4,20$; p = .02; ηp2 = 0,20) evidenziando come i giocatori del gruppo Misto mostrano uno SC maggiore rispetto agli altri gruppi (Figura 2C). A tal proposito, i confronti post-hoc hanno rivelato una differenza significativa solo tra i due gruppi Misti e Attaccanti (p = .015). Un trend simile a quello osservata già nei TR, quindi, è emerso anche analizzando lo SC.

3.3. Errori

Rispetto all'accuratezza, l'ANOVA ha mostrato un effetto significativo ($F_{(2,33)} = 3,34$; p = .05; ηp2 = 0,17) per il Gruppo. (Fig. 2D). I confronti *post-hoc*, infine, hanno rivelato che i giocatori del gruppo Misto mostrano una maggiore accuratezza rispetto agli due

gruppi nella performance esecutiva (Misto vs. Attaccante: p = .048; Misto vs. Difensore: p = .047; Attaccante vs. Difensore: p = .89).

Figura 3. Tempi di relazione, switch cost e proporzione degli errori nei tre gruppi *Striker, Mixed e Defenders*. I dati fanno riferimento a media e ± DS (A, B, C) e alla proporzione degli errori ± DS (D). *p < .05; **p < .01; ***p < .001.



4. Discussione

Nel presente studio è stata analizzata la flessibilità cognitiva in giocatori professionisti di pallavolo utilizzando un paradigma di Task-Switching costruito ad hoc in cui il set di stimoli era costituito da fotografie di azioni di attacco e di difesa in contesti realistici di gioco.

La prima conclusione che è possibile trarre dai risultati osservati è che specifici ruoli sono definiti da altrettanto specifiche abilità cognitive e che la *performance* dei giocatori risulta essere fortemente influenzata dal livello di competenza e *expertise* del giocatore.

Nello specifico, a risentire delle diverse caratteristiche dipendenti dal ruolo sembra essere, soprattutto, l'abilità di task-switching, dato, questo, confermato dai risultati ottenuti.

Osservando i TR, infatti, si può notare come gli Attaccanti mostrino TR minori nell'intera *performance*, indipendentemente dal tipo di prova e dal tipo di azione, al contrario dei gruppi dei Misti e dei Difensori che, invece, mostrano una performance peggiore, relativamente alla velocità di risposta, negli switch trials (Fig. 2A). Inoltre, le ulteriori analisi di controllo che abbiamo condotto hanno confermato come il gruppo dei Misti ottenga una prestazione peggiore nell'elaborazione degli stimoli che indicavano azioni di difesa. (Fig. 2B). Un trend parzialmente simile si ottiene relativamente allo SC: il gruppo dei Misto mostra, mediamente, uno SC maggiore rispetto agli altri due gruppi, in particolar modo quando confrontato con il gruppo degli Attaccanti (Fig. 2C). Il dato interessante è che l'incremento dei TR nel gruppo dei Misti, corrisponde ad un incremento dell'accuratezza (Fig. 2D).

Una possibile spiegazione dei risultati ottenuti potrebbe essere rintracciata nel diverso carico cognitivo che le azioni di Attacco e di Difesa richiedono al soggetto per essere processate. In tal senso potremmo immaginare le azioni così dette di Attacco come modulate da processi automatici e veloci basate principalmente su modalità S-R in cui lo "Stimolo" è rappresentato dalla palla in arrivo e la "Risposta" si configura come una sequenza d'azione molto rapida derivante dal processamento di una minore e meno complessa quantità di stimolazione ambientale. La correttezza e il successo di tale specifico tipo di azione, quindi, vengono mediate, principalmente, dai processi di

apprendimento e reiterazione della risposta funzionalmente più appropriata al raggiungimento dell'obiettivo. Viene da sé che maggiore è l'allenamento, maggiore sarà la velocità con cui lo schema d'azione verrà eseguito. Inoltre, tali modalità di azione richiedono, soprattutto, schemi individuali di risposta, che non richiedono la messa in atto di strategie di pianificazione e/o sincronizzazione con i compagni di squadra. Questi dati sono in accordo con Elferink-Gemser e collaboratori che hanno mostrato come anche in altre tipologie di sport caratterizzate da strategie e modalità di gioco più individuali la flessibilità cognitiva gioca un ruolo meno importante rispetto ad altri sport (Elferink-Gemser et al., 2018).

Al contrario, in presenza di azioni così dette di Difesa il successo dell'azione stessa, e il suo essere rispondente alle richieste provenienti dall'ambiente, richiede una più fine e complessa elaborazione cognitiva motoria che chiama in causa vari processi; tra essi i processi di elaborazione della cinematica corporea dell'avversario (Aglioti et al., 2008; Tomeo et al., 2012; Urgesi & Makris, 2016), la capacità di formulare una rappresentare mentale della sequenza dei movimenti degli avversari, al fine di valutare lo schema d'azione che verrà mandato in esecuzione e, sulla base di esso, programmare la risposta motoria più adeguata (Rizzolatti & Sinigaglia, 2010), in un contesto di gioco in continuo mutamento e che, conseguentemente, richiede al soggetto flessibilità cognitiva e comportamentale (Singer, 2000; Vosset al., 2010).

Viene da sé, a questo punto, che i maggiori tempi di reazione registrati in presenza di stimoli raffiguranti azioni di difesa siano derivino proprio dal maggiore carico cognitivo richiesto al soggetto nel loro processamento.

In quest'ottica, il ruolo dei giocatori così detti Misti mostrerebbe un ancora maggiore grado di complessità, intrinsecamente correlata al ruolo e che chiama in causa processi di adattamento al contesto che devono, evidentemente, essere ottimizzati on line e che spiegherebbe il rallentamento dei TR nel gruppo Misto rispetto agli altri due gruppi, se pur in presenza di una migliore accuratezza (Fig. 2D). Tali risultati sembrerebbero in accordo con altri studi di psicologia dello sport che hanno mostrato come il tipo di azione e, indirettamente il ruolo, agiscano sui meccanismi pre-attentivi di elaborazione degli stimoli, facilitando la messa in atto di schemi d'azione finalizzati (Ottoboni, et al., 2015).

L'interpretazione dei dati esposti è in linea con l'esistenza e funzionamento del Sistema Attentivo Supervisore (SAS) elaborato da Norman e Shallice (Norman & Shallice, 1986); gli autori teorizzano che il comportamento sia modulato da processi di "selezione competitiva" tra diversi "schemi" o piani di azione. Secondo il modello, ogni candidato-schema ha in ogni momento uno specifico grado di attivazione, secondariamente alla quantità e intensità dei segnali di attivazione in ingresso. Questo processo di selezione competitiva sarebbe modulato da processi automatici ma che richiede tempo per funzionare in modo efficiente. Tale caratteristica spiegherebbe il maggior tempo di risposta osservato nel gruppo dei Misti, rispetto agli altri due gruppi; tale ruolo, infatti, richiede meccanismi di elaborazione delle informazioni e di programmazione dell'azione basati sulla selezione competitiva. È interessante notare, inoltre, che i giocatori del gruppo Misto mostrano TR maggiori in presenza di stimoli rappresentati da azione di difesa, molto quelli relativi all'attacco (Fig. 2B). Tale interessante dato, verosimilmente, può essere spiegato dalla maggiore complessità degli schemi d'azione di difesa, rispetto a quelli di altro tipo (Bilalić et al., 2008).

Basandosi su tali considerazioni, apparirebbe possibile identificare per ognuno dei tre ruoli considerati un potenziale "profilo esecutivo" che tenga conto del grado di flessibilità cognitiva necessario in ogni ruolo, funzionalmente al successo dell'azione da eseguire. Si può, quindi, immaginare un continuum in cui gli Attaccanti, caratterizzati da un grado più alto di flessibilità cognitiva, sarebbero collocabili ad un estremo della retta e, di contro, i Misti, all'estremo diametralmente opposto, mostrerebbero un grado minore di flessibilità cognitiva; sulla retta, i Difensori occuperebbero una posizione intermedia. Inoltre, la maggiore flessibilità cognitiva degli Attaccanti potrebbe essere intrinsecamente dipendente dalle specifiche competenze che caratterizzano il ruolo stesso. Tale ipotesi, in aggiunta ai risultati ottenuti, oltre a permettere di confermare come i protocolli di task switching siano effettivamente sensibili alla misurazione dei processi attentivi, dell'elaborazione del feedback ambientale e del suo utilizzo nella selezione della risposta in modo goal-directed, forniscono un importante contributo sia per l'implementazione di strumenti che coadiuvino i selezionatori e gli allenatori nella fase di *recruitment*, sia per la comprensione dei meccanismi cognitivi in generale ed esecutivi in particolare necessari alla successiva e progressiva formazione dell'atleta, all'identificazione del suo ruolo all'interno della squadra e, infine, funzionali al perfezionamento dello specifico profilo sportivo dell'atleta stesso. Studi precedenti, infatti, hanno dimostrato come la valutazione

neuropsicologica delle abilità esecutive risulterebbe capace di predire addirittura il successo dell'atleta (Vestberg et al., 2012).

Il presente studio presenta alcuni limiti. La mancanza di un gruppo di controllo e la scarsa numerosità del campione renderebbero necessari, in studi futuri, prevederne l'implementazione rispetto al primo punto e l'incremento della numerosità rispetto al secondo: tali aggiustamenti offrirebbero l'opportunità di evidenziare le differenze tra i diversi giocatori con una maggiore potenza statistica. In quest'ottica apparirebbe interessante, inoltre, lo studio delle potenziali differenze di genere e come tale variabile possa modulare gli effetti che abbiamo osservato. Altrettanto interessante sarebbe anche poter effettuare un confronto tra diverse tipologie di sport e di come ognuna di esse possa essere (o potrebbe richiedere) diverse di abilità esecutive e diversi livelli di "competenza esecutiva". Studi precedenti, infatti, hanno indicato come gli atleti professionisti presentino una migliore funzionalità esecutiva relativamente ai processi di attenzione spaziale, attenzione divisa e memoria di lavoro (Huijgen et al., 2015; Mann et al., 2007; Vestberg et al., 2017).

Bibliografia

1. Aglioti, S. M., Cesari, P., Romani, M., & Urgesi, C. (2008). Action anticipation and motor resonance in elite basketball players. Nature Neuroscience, 11, 1109–1116.

2. Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: A meta-analytic review. Neuropsychology Review, 16, 17–42. https://doi.org/10.1007/s11065-006-9002-x.

3. Bilalić, M., McLeod, P., & Gobet, F. (2008). Inflexibility of experts – Reality or myth? Quantifying the Einstellung effect in chess masters. Cognitive Psychology, 56, 73–102. https://doi.org/10.1016/j.cogpsych.2007.02.001.

4. Cortis, C., Tessitore, A., Lupo, C., Pesce, C., Fossile, E., Figura, F., et al. (2011). Inter-limb coordination, strength, jump, and sprint performances following a

youth men's basketball game. The Journal of Strength & Conditioning Research, 25, 135–142. https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181bde2ec.

5. Couyoumdjian, A., Sdoia, S., Tempesta, D., Curcio, G., Rastellini, E., De Gennaro, L., et al. (2010). The effects of sleep and sleep deprivation on task-switching performance. Journal of Sleep Research, 19, 64–70. https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00774.x.

6. Dunsky, A., Abu-Rukun, M., Tsuk, S., Dwolatzky, T., Carasso, R., & Netz, Y. (2017). The effects of a resistance vs. an aerobic single session on attention and executive functioning in adults. PLoS One, 12, e0176092. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176092.

7. Elferink-Gemser, M. T., Faber, I. R., Visscher, C., Hung, T. M., de Vries, S. J., & Nijhuis-Van der Sanden, M. W. G. (2018). Higher-level cognitive functions in Dutch elite and sub-elite table tennis players. PLoS One, 13(11), e0206151.https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206151.

8. Faubert, J. (2013). Professional athletes have extraordinary skills for rapidly learning complex and neutral dynamic visual scenes. Scientific Reports, 3, 1154. https:// doi.org/10.1038/srep01154.

9. Foti, F., Sdoia, S., Menghini, D., Vicari, S., Petrosini, L., & Ferlazzo, F. (2015). Out with the old and in with the new – Is backward inhibition a domain-specific process? PLoS One, 10, e0142613. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142613.

10. Friedman, N. P., Miyake, A., Corley, R. P., Young, S. E., DeFries, J. C., & Hewitt, J. K. (2006). Not all executive functions are related to intelligence. Psychological Science, 17, 172–179. https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2006.01681.x.

11. Huijgen, B. C. H., Leemhuis, S., Kok, N. M., Verburgh, L., Oosterlaan, J., Elferink-Gemser, M. T., et al. (2015). Cognitive functions in elite and sub-elite

youth soccer players aged 13 to 17 years. PLoS One, 10, e0144580. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144580.

12. Kelley, W. M., Wagner, D. D., & Heatherton, T. F. (2015). In search of a human self-regulation system. Annual Review of Neuroscience, 38, 389–411. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014243.

13. Koch, I., Poljac, E., Müller, H., & Kiesel, A. (2018). Cognitive structure, flexibility, and plasticity in human multitasking – An integrative review of dual-task and task-switching research. Psychological Bulletin, 144(6), 557–583. https://doi.org/10.1037/bul0000144.

14. Logan, G. D. (2003). Executive control of thought and action. In search of the wild homunculus. Current Directions in Psychological Science, 12, 45–48. https://doi.org/10.1111/1467-8721.01223.

15. Mann, D. T. Y., Williams, A. M., Ward, P., & Janelle, C. M. (2007). Perceptual-cognitive expertise in sport: A meta-analysis. Journal of Sport and Exercise Psychology, 29(4), 457–478. https://doi.org/10.1123/jsep.29.4.457.

16. Meiran, N. (1996). Reconfiguration of processing mode prior to task performance. Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition, 22, 1423–1442. https://doi.org/10.1037/0278-7393.22.6.1423.

17. Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The nature and organization of individual differences in executive functions: Four general conclusions. Current Directions in Psychological Science, 21, 8–14. https://doi.org/10.1177/0963721411429458.

18. Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: A latent variable analysis. Cognitive Psychology, 41, 49–100. https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734.

19. Norman, D., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In R. J. Davidson, G. E. Schwarts, & D. Shapiro (Eds.). Consciousness and self-regulation: Advances in research and theory (pp. 1–18). New York: Plenum. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0629-1_1.

20. Nuri, L., Shadmehr, A., Ghotbi, N., & Moghadam, B. A. (2013). Reaction time and anticipatory skill of athletes in open and closed skill-dominated sport. European Journal of Sport Science, 13, 431–436. https://doi.org/10.1080/17461391.2012.738712.

21. Ottoboni, G., Russo, G., & Tessari, A. (2015). What boxing-related stimuli reveal about response behaviour. Journal of Sports Sciences, 33(10), 1019–1027. https://doi. org/10.1080/02640414.2014.977939.

22. Ripoll, H. (1988). Analysis of visual scanning patterns of volleyball players in a problem solving task. International Journal of Sport and Exercise Psychology, 19, 9–25.

23. Rizzolatti, G., & Sinigaglia, C. (2010). The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: Interpretations and misinterpretations. Nature Reviews Neuroscience, 11(4), 264–274. https://doi.org/10.1038/nrn2805.

24. Rogers, R. D., & Monsell, S. (1995). Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks. Journal of Experimental Psychology: General, 124, 207–231. https:// doi.org/10.1037/0894-4105.20.6.675.

25. Rubinstein, J. S., Meyer, D. E., & Evans, J. E. (2001). Executive control of cognitive processes in task switching. Journal of Experimental Psychology: General, 27, 763–797. https://doi.org/10.1037//0096-1523.27.4.763.

26. Singer, R. N. (2000). Performance and human factors: Considerations about cognition and attention for self-paced and externally-paced events. Ergonomics, 43, 1661–1680. https://doi.org/10.1080/001401300750004078.

27. Starkes, J. L., & Allard, F. (1983). Perception in volleyball: The effects of competitive stress. Journal of Sport Psychology, 5, 189–196. https://doi.org/10.1123/jsp.5.2.189.

28. Starkes, J. L., & Deakin, J. (1984). Perception in sport: a cognitive approach to skilled performance. In W. F. Straub, & J. M. Williams (Eds.). Cognitive sports psychology (pp. 115–128). Lansing, NY: Sport Science Associates.

29. Stratton, G., Reilly, T., Williams, A. M., & Richardson, D. (2004). Youth soccer: From science to performanceLondon: Routledge. https://doi.org/10.4324/9780203644133.

30. Tomeo, E., Cesari, P., Aglioti, S. M., & Urgesi, C. (2012). Fooling the kickers but not the goalkeepers: Behavioural and neurophysiological correlates of fake action detection in soccer. Cerebral Cortex, 23(11), 2765–2778. https://doi.org/10.1093/cercor/bhs279.

31. Urgesi, C., & Makris, S. (2016). Sport performance: Mental imagery and observational learning in sport. In S. Obhiand, & E. Cross (Eds.).
32. S. Montuori et al. Human Movement Science 63 (2019) 73–81 Sensorimotor foundations of social life. Cambridge social neuroscience (pp. 565–587). Cambridge University Press.
33. Verburgh, L., Scherder, E. J., van Lange, P. A., & Oosterlaan, J. (2014). Executive functioning in highly talented soccer players. PLoS One, 9(3), e91254. https://doi. org/10.1371/journal.pone.0091254.

34. Vestberg, T., Gustafson, R., Maurex, L., Ingvar, M., & Petrovic, P. (2012). Executive functions predict the success of top soccer players. PLoS One, 7, 1–5. https://doi. org/10.1371/journal.pone.0034731.

35. Vestberg, T., Reinebo, G., Maurex, L., Ingvar, M., & Petrovic, P. (2017). Core executive functions are associated with success in young elite soccer players. PLoS One, 12, e0170845. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170845.

36. Voss, M. W., Kramer, A. F., Basak, C., Prakash, R. S., & Roberts, B. (2010). Are expert athletes "expert" in the cognitive laboratory? A meta-analytic review of cognition and sport expertise. Applied Cognitive Psychology, 24, 812–826. https://doi.org/10.1002/acp.1588.

37. Weinberg, R. S., & Gould, D. (2015). Foundations of sport and exercise psychology (6th ed.). Champaign, IL: Human Kinetics. Williams, A. M., & Ericsson, K. A. (2005). Perceptual-cognitive expertise in sport: Some considerations when applying the expert performance approach. Human Movement Science, 24, 283–307. https://doi.org/10.1016/j.humov.2005.06.002.

38. Yin, S., Wang, T., Pan, W., Liu, Y., & Chen, A. (2015). Task-switching cost and intrinsic functional connectivity in the human brain: Toward understanding individual differences in cognitive flexibility. PLoS One, 10(12), e0145826. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145826.

Studio 2: **Abilità di *Task-Switching* in soggetti *pre-manifest* con Malattia di Huntington**

1.Introduzione

La malattia di Huntington (MH) è una malattia neurodegenerativa progressiva caratterizzata da un particolare quadro clinico in cui sintomi squisitamente motori (tra cui movimenti involontari e perdita della coordinazione motoria) possono presentarsi in comorbilità con sintomi secondari e riconducibili a deterioramento cognitivo, nonché a patologie, più o meno strutturate, di tipo psichiatrico (Bates et al., 2015).

Sappiamo che le manifestazioni motorie della MH sono causate, principalmente, dalla progressiva neurodegenerazione e della conseguente alterazione funzionale a carico dei gangli della base, soprattutto dello striato e delle proiezioni che esso instaura con il globus pallidus e la substantia nigra (Ross et al., 2011). Si osservano, inoltre, fin dallo stadio iniziale della malattia, ad aggravare la neurodegenerazione, processi che causano atrofia della materia bianca (Ciarmiello et al., 2006; Fennema-Notestine et al., 2004), del talamo, dell'ipotalamo e, in particolare, delle regioni frontali (Eidelberg et al., 2011; Wolf et al., 2013). Tali e diffuse alterazioni cerebrali daranno vita a una sequela di sintomi derivanti da un progressivo *cognitive impairment* i cui prodromi possono essere rintracciati già nella fase *pre-manifest* (stadio della malattia in cui i soggetti sono asintomatici e lontani dall'inizio dei sintemi motori) fino a diventare conclamati nella fase così detta *manifest* (in cui i pazienti presentano sintomi motori e/o cognitivi e/o psichiatrici; Bates et al., 2015; Ross et al., 2011). Viene da sé, quindi, che il deterioramento della funzionalità cognitiva precede e anticipa anche di diversi anni l'insorgenza della sintomatologia squisitamente motoria.

Relativamente alle alterazioni cognitive iniziali, i risultati derivanti dagli studi finora condotti sembrano confermare come nei soggetti *pre-manifest* il deficit cognitivo interessi, soprattutto, sia i processi di processing degli stimoli emotigeni e del conseguente riconoscimento degli stessi, (Henley et al., 2012; Zarotti et al., 2018), sia il funzionamento esecutivo (Lawrence et al., 1996; Poudel et al., 2015); al contrario, i pazienti dello stadio *manifest* sarebbero interessati da un quadro di deterioramento

cognitivo globale in cui alterati e/o deficitari risulterebbero anche i processi memoria, attenzione, linguaggio, fino ad arrivare a importanti quadri di decadimento cognitivo che configurerebbero conclamati quadri di demenza a gravità e pervasività crescenti e che riflettono il progredire della patologia stessa.

Nonostante i numerosi studi finora condotti, apparirebbe necessario porre maggiore attenzione e indagare in maniera più approfondita la funzionalità esecutiva nei soggetti che si trovano nella fase *pre-manifest* della MH; tale approfondimento aiuterebbe a capire le caratteristiche dell'impairment esecutivo che caratterizza tale stadio della malattia e quale processo esecutivo (Brant et al., 2008; O'Rourke et al., 2011), in particolare, risentirebbero più di altri delle specifiche alterazioni neurali.

Ci riferiamo alle funzioni esecutive (FE) come a processi cognitivi complessi, di ordine superiore che mediante meccanismi di tipo *top-down* permettono l'esecuzione di comportamenti, più o meno complessi, *goal-directed*, flessibili e rispondenti alle richieste provenienti dall'ambiente (Cummings, 1993). In particolare, rientrano nei processi di funzionalità esecutiva l'inibizione della risposta, lo *switching* dell'attenzione, la flessibilità cognitiva e comportamentale, la pianificazione e il sequenziamento dell'azione, il *problem solving*. Esse, quindi, moduleranno, con sofisticati meccanismi e coadiuvando altre funzioni cognitive, il funzionamento globale, quotidiano dell'individuo.

Uno dei paradigmi maggiormente utilizzati in letteratura per lo studio della funzionalità esecutiva, dei processi di attenzione e del controllo esecutivo del comportamento è il paradigma di *Task-Switching* (TS; Monsell, 2003; Logan, 2003).

Studi di *neuroimaging* hanno dimostrato che durante l'esecuzione del TS vengono reclutate aree della corteccia prefrontale (CPF), tra cui le porzioni dorsolaterale (CPFdl) e ventrolaterale (CPFvl) in aggiunta alla porzione superiore sinistra della corteccia parietale (CP; Braver et al., 2003). Studi precedenti, inoltre, hanno mostrato come il TS sia particolarmente suscettibile sia ai cambiamenti a carico della funzionalità esecutiva secondari ad alterazioni del ciclo sonno-veglia (Couyoumdjian et al., 2010), sia agli insulti derivanti da patologie neurodegenerative (Kehagia et al., 2014; Migliore et al., 2017).

Brevemente, il TS prevede che due diversi compiti caratterizzati dallo stesso set di stimoli vengano eseguiti in rapida successione e secondo modalità randomizzate di presentazione dei compiti stessi, a definire quelli che vengono considerati trial "*switch*" e che garantiscono l'alternanza tra compiti e trial "*repetition*" che, invece, prevedono l'esecuzione dello stesso compito per n volte. La differenza, calcolata sperimentalmente, tra le prestazioni ottenute negli switch trials e nei repetition trials definisce lo *Switch Cost* (SC). Con esso intendiamo il costo necessario ai processi di controllo esecutivo per riconfigurare il sistema cognitivo funzionalmente all'esecuzione di un nuovo compito (Meiran, 1996).

I protocolli di TS sono stati ampiamente utilizzati nello studio delle potenziali modificazioni a carico del processo di controllo esecutivo derivanti dalle alterazioni causate da patologie quali la Malattia di Parkinson (MP) e la Sclerosi Multipla (SM), dimostrandosi particolarmente sensibile nella misurazione del deficit esecutivo già nelle fasi iniziali della malattia (Meiran 1996; Migliore et al., 2017). Diversamente, esistono pochi dati, provenienti da un solo studio, che hanno indagato le abilità di TS nella MH (Aron et al., 2003). In questo studio, gli autori sembrerebbero dimostrare l'esistenza di una specifica alterazione a carico dei processi di *switching* attentivo nei nella fase conclamata della MH sperimentalmente osservata in un incremento dei tempi di risposta nei *trial switch* rispetto ai *repetition*. L'ipotesi avanzata dagli autori è che tale deficit sia secondario alle alterazioni anatomo-funzionali a carico dei gangli della base. Se pur in presenza di un importante dato scientifico, esso appare relativamente parziale nella misura in cui lo studio ha riguardato i soli pazienti con HD conclamato, non includendo i soggetti *pre-manifest*.

Partendo da tali considerazioni, l'obiettivo principale di questo studio è stato quello di indagare come e se già nelle fasi iniziali della MH, prima dall'esordio della sintomatologia motoria, possa essere rintracciata l'esistenza di uno specifico *executive impairement*. A tal fine è stato identificato come possibile strumento un protocollo di TS, tenendo conto del fatto che le abilità di *task-switching* dipendono dalla corretta attivazione dei *network* cerebrali fronto-striatale, reti che potrebbero risentire precocemente della progressiva neurodegenerazione che caratterizza l'evoluzione della MH (Wolf et al., 2013; Poudel et al, 2017).

2. Materiali e metodi

2.1. Partecipanti

Per il presente studio sono stati reclutati 30 soggetti in fase *premanifest* della MH (pre-HD) e assegnati, sulla base del punteggio al Total Motor Score (TMS), a due gruppi, rispettivamente 15 soggetti con TMS ≤4 (*premanifest*, pre-HD1) e 15 soggetti con 5 ≤ TMS≤9 (*prodromal*, più vicina all'esordio della sintomatologia motoria pre-HD2); i due gruppi sono stati, quindi, confrontati con 18 controlli sani (*healthy control*, HC), bilanciati per età, sesso e scolarità. Tutti i soggetti pre_HD1 e pre-HD2 mostravano un punteggio CAG/Age Product (CAP; Penney et al., 1997) inferiore a 400 (Tabrizi e al., 2009). In tutti i soggetti dei gruppi pre-HD1 e pre-HD2 la diagnosi di MH è stata confermata attraverso test genetico (espansione CAG ≥ 40). Nella tabella 1 sono riportate tutte le caratteristiche demografiche, cliniche e genetiche dei partecipanti allo studio. Tutti i soggetti dei gruppi pre-HD sono stati sottoposti a uno specifico esame neurologico e valutati secondo i criteri della *Unified Huntington's Disease Rating Scale* (UHDRS; Huntington Study Group, 1996). Al momento della valutazione, nessuno dei soggetti sperimentali seguiva cure farmacologiche. Rispetto ai criteri di esclusione, dallo studio sono stati esclusi i soggetti che avevano diagnosi di disturbi neurologici diversi dalla MH, altre patologie e condizioni cliniche in grado di viziare la performance dei soggetti. I partecipanti allo studio sono stati reclutati presso la Fondazione LIRH (Lega Italiana Ricerca Huntington) e l'Istituto C.S.S. Mendel di Roma. Lo studio è stato progettato e realizzato nel rispetto dei principi etici della Dichiarazione di Helsinki e ha ricevuto l'approvazione dal comitato etico della LIRH; tutti i partecipanti, quindi, hanno firmato il consenso informato prima di iniziare lo studio.

Tabella1. Caratteristiche cliniche e demografiche (media ± deviazione standard) **del campione**.
HD: Huntington Disease; TMS: Total Motor Score; TFC: Total Functional Capacity; FA: Functional Assessment; IS: Indipendent Scale; n.s: non significativo.

	Premanifest HD (pre-HD1)	**Prodomal HD** (pre-HD2)	**Healthy Controls** (HC)	P
Numerosità	15	15	18	n.s
Genere (F-M)	5 F – 10 M	10 F – 5 M	8 F – 10 M	n.s
Età (media ± DS)	32.38 ± 7.62	36.26 ± 10.78	31.67 ± 13.09	n.s
Scolarità	14.33 ± 4.22	12.4 ± 3.33	14.11 ± 1.68	n.s
CAG	43,07 ± 2,25	42,87 ± 1,96		n.s
TMS	3,33 ± 0,9	6,87 ± 1,6		p<0.0001
TFC	13	13		n.s
FA	25	25		n.s
IS	100	100		n.s

2.2. Valutazione clinica e neuropsicologica

Tutti i partecipanti allo studio sani sono stati sottoposti a un breve assessment cognitivo che aveva come dine la valutazione della funzionalità cognitiva globale; l'assessment, in questo caso, è consistito nella somministrazione di *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT), il *Trail Making Test* parte A e B (TMT A - B), il test di Stroop (denominazione dei colori, lettura delle parole, interferenza) e il Verbal Fluency test (entrambe le versioni semantica e fonemica), in accordo con le linee guida ENROLL-HD (www.enroll-hd.org). Completavano la valutazione cognitiva la *Symptoms* Checklist-90-R (SCL-90R; Derogatis, 1992): questionario self-report utilizzato per valutare e rilevare l'eventuale presenza di sintomatologia psichiatrica, attraverso 5 dimensioni (depressione, ansia, ostilità/irritabilità, sintomi ossessivo-compulsivi, ideazione paranoide, psicoticismo) e la *Short-Form Health Survey* (SF-12), utilizzata per la valutazione dello stato di salute generale.

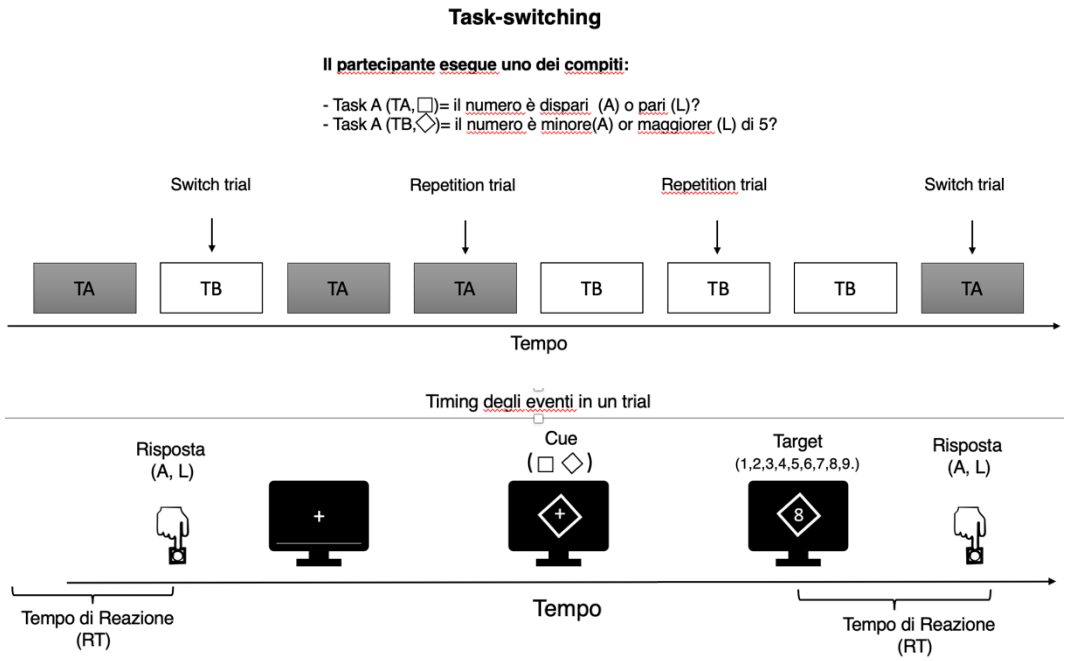
2.3. *Task-switching*

La somministrazione del test ha previsto l'utilizzo di un *setting* sperimentale adeguato, che tenesse conto delle caratteristiche stesse del compito e che ne favorisse lo svolgimento; i partecipanti, quindi, hanno eseguito il compito individualmente in una stanza ben illuminata e insonorizzata, per mezzo di un computer. All'inizio di ogni sessione sperimentale, il partecipante leggeva le istruzioni sullo schermo, istruzioni che venivano successivamente riportate verbalmente dallo sperimentatore, invitando il soggetto sperimentale a eseguire il compito in modo accurato e veloce.

Il TS prevedeva l'esecuzione di due diversi compiti in rapida sequenza e con modalità randomizzata di comparsa sullo schermo; ogni trial si apriva con un *cue* (un "quadrato" o un "rombo") che permaneva sullo schermo per 1000 ms e che indicava al soggetto il compito da eseguire. Esso era, quindi, seguito dallo stimolo target che permaneva sullo schermo fino alla risposta del soggetto. In caso di errore, un feedback sonoro avvisavo il soggetto sperimentale. I due compiti consistevano, rispettivamente, nel decidere se il numero che appariva era pari o dispari (compito A) o se era maggiore o minore di 5 (compito B). I partecipanti fornivano la loro risposta utilizzando per entrambi i compiti i tasti 'A' (dito sinistro) e 'L' (dito destro). Il compito, la sua somministrazione e la conseguente registrazione dei tempi di risposta e degli errori sono stati gestiti con la versione 4.0.4 di Superlab (Cedrus Corporation). Il compito prevedeva la somministrazione di 320 *trials*, suddivisi in 4 blocchi, preceduti da una sessione di *training* (1 blocco di 80 prove) durante la quale il partecipante aveva la possibilità di prendere familiarità con i test.

Il paradigma di TS utilizzato nello studio è stato riportato nella Figura 1.

Figura 1. Schematizzazione del paradigma di Task-Switching utilizzato nello studio.



2.4. Analisi statistiche

Al fine di confrontare i gruppi pre-HD1 (TMS ≤4) e pre-HD2 (5 ≤ TMS ≤9) relativamente allo stato funzionale (TFC, FA, e IS) sono stati condotti dei test t *di Student* per ognuna delle scale di funzionalità sopra citate.

Relativamente alla performance ottenuta dai partecipanti ai test di valutazione cognitiva, alla performance esecutiva misurata al TS e rispetto ai punteggi riportati nelle scale di valutazione clinica, tutte le variabili dipendenti derivanti dalla valutazione globale sono state sottoposte ad ANOVA a una via, confrontando direttamente le prestazioni ottenute dai tre diversi gruppi (pre-HD1, pre-HD2, HCR).

Rispetto alle variabili dipendenti considerate, nel modello di analisi statistica sono entrate per il SDMT e per lo Stroop test (lettura di parole, denominazione di colori e interferenza) le mediane delle risposte corrette, per il test di fluenza verbale (sia nelle prove di semantica che di fonemica) la mediana delle risposte corrette e il numero sia delle

l'intrusioni che delle perseverazioni e, infine per il TMT (A e B) a mediana dei tempi di reazione necessari a completare il test.

Relativamente al TS, l'analisi statistica è stata condotta sulle variabili dipendenti: mediana dei tempi di reazione (in ms; TR) sia dei *repetition* che degli *switch trials* sullo SC e, come misura di accuratezza, sulla trasformazione angolare della percentuale degli errori (y = arcsen (sqr(p)), dove sqr(p) è la radice quadrata della proporzione degli errori), anche in questo di entrambi i trials. Lo SC risulta dalla differenza tra la mediana dei TR ottenuti negli switch trials e la mediana dei TR registrati nei repetition trials. Il livello dell'alfa è stato fissato a ≤0,05 e, nel caso in cui l'analisi statistica ha mostrato effetti principali significativi, sono stati effettuati i confronti post-hoc (Test di Fisher, LSD).

3. Risultati

3.1. Stato funzionale e motorio

Rispettivamente agli stati funzionale e motorio (TFC, FA e IS), il test t di Student non ha mostrato nessuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi pre-HD1 e pre-HD2 in nessuna delle variabili considerate. Come previsto, è emersa una differenza significativa relativamente al TMS ($p < .0001$) tra pre-HD1 (3,33 ± 0,9) e pre-HD2 (6,87 ± 1,6), ad indicare un peggioramento della sintomatologia motoria man mano che ci si avvicina alla fase conclamata della malattia. La tabella 1 mostra le caratteristiche demografiche e cliniche del campione di studio.

3.2. Valutazione clinica e neuropsicologica

Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i gruppi in nessuna delle variabili considerate e misurate nell'SCL-90R e nell'SF-12.

Test di fluenza verbale: nelle prove di semantica, è stato osservato un effetto significativo per il Gruppo ($F_{2,45} = 3.81$; $p = .03$; $\eta p2 = 0.14$) che ha mostrato un maggior numero di intrusioni nel gruppo pre-HD2 (0.40 ± 0.73) rispetto sia al gruppo pre-HD1 (0.07 ± 0.25) che ai controlli (0 ± 0). I confronti post-hoc hanno, quindi, evidenziato una

differenza significativa tra pre-HD1 e pre-HD2 (p=.04) e tra pre-HD2 e il gruppo di controllo (p = .01). Relativamente sia al numero di risposte corrette che alle perseverazioni non è emerso nessun effetto statisticamente significativo, così come in tutte le variabili considerate nelle prove di fonemica.

Stroop test: in questo caso l'ANOVA ha mostrato un effetto significativo del gruppo sul numero di risposte corrette, relativamente ai subtest Denominazione Colore ($F_{2,45} = 7.73$; $p = .001$; $\eta p2 = 0.25$) e Interferenza ($F_{2,45} = 17.81$; $p < .0001$; $\eta p2 = 0.44$) mettendo in luce una minore accuratezza nei pre-HD2, rispetto ai gruppi pre-HD1 e HC, sia nel subtest di Denominazione del Colore (pre-HD1 = 78.6 ± 14.63 vs pre-HD2 = 73.8 ± 14.14 vs HC = 91.33 ± 11.37) che di Interferenza (pre-HD1 = 46.87 ± 11.11 vs pre-HD2 = 41.87 ± 10.51 vs HC = 65.89 ± 14.43). I successivi confronti post-hoc hanno rilevato per il subtest Denominazione del Colore una differenza significativa sia tra pre-HD1 e gli HC (p = .009) che tra pre-HD2 e gli HC (p < .0001), nonché una differenza significativa sia tra pre-HD1 e gli HD (p < .0001) che tra i pre-HM2 e i controlli (p < .0001) relativa al numero di risposte corrette registrate al subtest Interferenza.

Trial Making Test. L'ANOVA ha mostrato un effetto significativo del Gruppo ($F_{2,45} = 3.51$; $p = .03$; $\eta p2 = 0.13$) quando consideriamo il tempo di completamento del TMT A, evidenziando tempi di reazione maggiori nei pre-HD2 (33.40 ± 12.45) rispetto ai gruppi pre-HD1 (24.87 ± 5.7) e HC (25.78 ± 9.93). I confronti post-hoc hanno, inoltre, indicato una differenza significativa sia tra i gruppi pre-HD1 e pre-HD 2 (p = .02), e tra pre-HD2 e HC (p = .03).

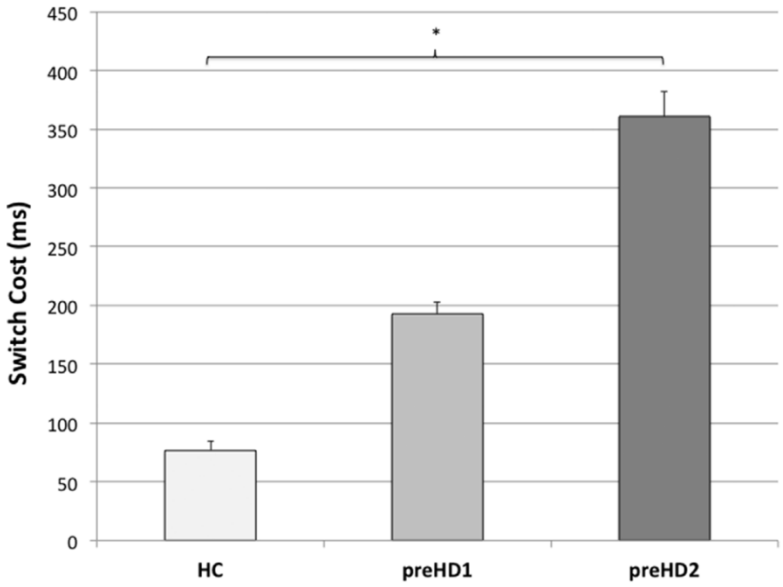
Nessuna differenza statisticamente significativa è, invece, emersa relativamente alla performance ottenuta al TMT B.

Symbol Digit Modalities Test (SDMT). L'ANOVA ha mostrato un effetto significativo per il Gruppo ($F_{2,45} = 4,56$; $p = .01$; $\eta p2 = 0,16$) indicando una minore accuratezza nel gruppo pre-HD2 (49,53 ± 8,83) rispetto ai gruppi pre-HD1 (54,8 ± 9,93) e HC (64,11 ± 19,5). I confronti post-hoc, infine, fanno emergere una differenza significativa tra i pre-HD 2 e gli HC (p = .005).

3.3. Protocollo di *Task-Switching*

Switch Cost (SC). L'ANOVA ha mostrato un effetto significativo per il Gruppo ($F_{2,45}$ = 4.81; p = .01; ηp2 = 0.17) evidenziando uno SC maggiore nel gruppo pre-HD2 (360.98 ± 7.98) rispetto sia al gruppo pre-HD1 (192.84 ± 10.32) che a quello di controllo (76.56 ± 7.98). I post-hoc hanno mostrato una differenza significativa solo tra pre-HD 2 e HC (p = .003) (Fig. 2).

Figura 2. *Switch Cost* (media ± SEM) nei tre gruppi sperimentali.
HC: Healthy Controls; pre-HD1: soggetti pre-manifest Huntington's; pre-HD2: soggetti pre-manifest HD2;
Confronti *post-hoc*: * p=0,003



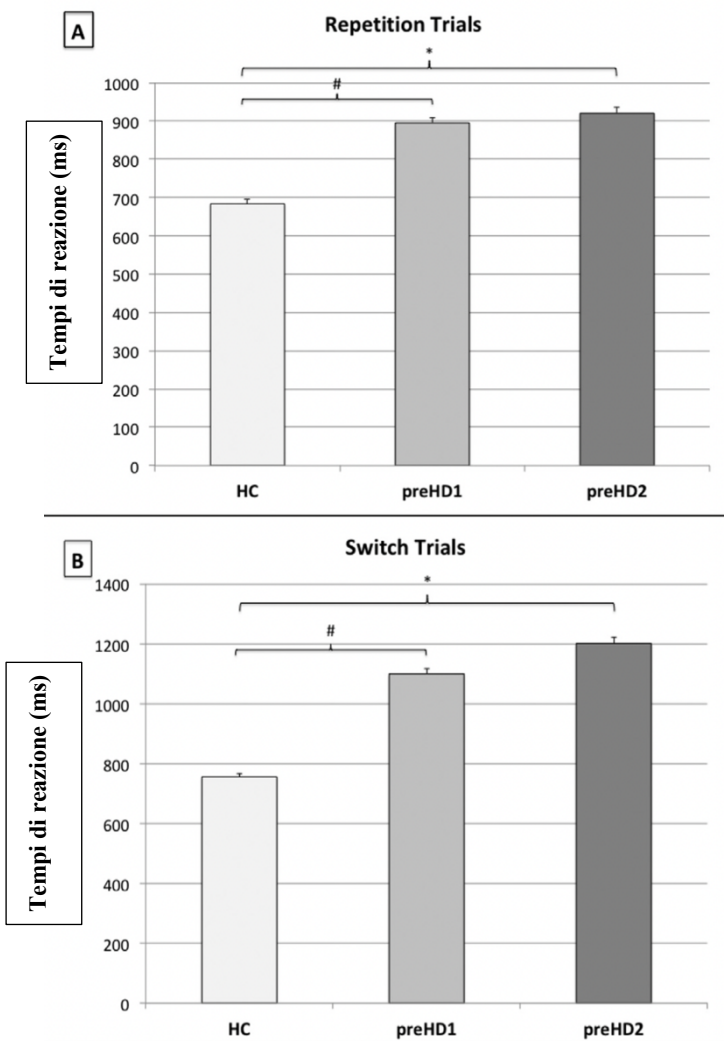
Tempi di reazione (TR), repetition trials. L'ANOVA ha mostrato un effetto significativo per il Gruppo ($F_{2,45}$ = 8.69; p = .001; ηp2 = 0.28), a indicare TR maggiori nel gruppo pre-HD2 (920.8 ± 14.90) rispetto sia ai pre-HD1 (895.5 ± 14.13) che agli HC. (683.97 ± 10.74). i confronti post-hoc hanno messo in luce una differenza significativa tra pre-HD1 e il gruppo di controllo (p = .002) e tra pre-HD2 e il gruppo di controllo (p = .001) (vedi Fig. 3a).

Tempi di reazione (TR), switch trials. Un effetto significativo per il Gruppo ($F_{2,45}$ = 11.66; p < .0001; ηp2 = 0.34) mostra TR maggiori nei pre-HD2 (1201.133 ± 19.99) rispetto ai pre-HD1 (1099.7 ± 15.76) e ai soggetti del gruppo di controllo (755.61 ±

12.63). i confronti post-hoc hanno mostrato, in questo caso una differenza significativa sia tra i pre-HD1 e i controlli ($p = .001$) che trai pre-HD2 e i controlli ($p < .0001$) (vedi Fig. 3b).

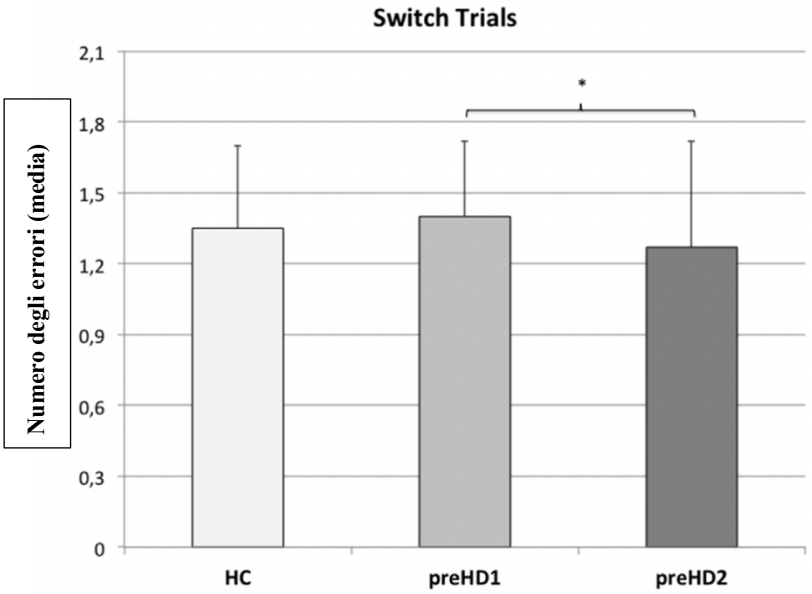
Accuratezza. L'ANOVA ha rivelato, anche in questo caso, un effetto significativo per il Gruppo ($F_{2,45} = 3,21$; $p = .05$; $\eta p 2 = 0,12$) ad indicare, relativamente agli switch trials, una minore accuratezza nei pre-HD1 (1,40 ± 0,32) rispetto ai gruppi pre-HD2 (1,27 ± 0,45) e di controllo (1,35 ± 0,35). I confronti post-hoc hanno rivelato una differenza significativa tra i gruppi pre-HD1 e pre-HD2 ($p=.01$). Relativamente all'accuratezza nei repetition trials, non è emerso nessun effetto significativo (Fig. 4).

Figura 3. A: Tempi di reazione (in ms) nei Repetition Trial (A; media ± SEM) e negli Switch Trials (B; media ± SEM nei tre gruppi sperimentali



HC: *Healthy Controls*; pre-HD1: soggetti *pre-manifest*; pre-HD2: soggetti *pre-manifest* HD2.
Confronti post-hoc: *p = 0,001; #p = 0,002 (A); *p = 0,0001; #p = 0,001 (B).

Figura 5. Proporzione degli errori negli Switch Trial (media ± SEM) nei tre gruppi.



HC: *Healthy Controls*; pre-HD1: soggetti *pre-manifest Huntington's*; pre-HD2: soggetti *pre-manifest* HD2.
Confronti post-hoc: *p = 0,01.

3. Discussione

Sulla base dell'analisi della letteratura, il presente studio appare essere il primo a indagare il controllo esecutivo nelle fasi *pre-manifest* della MH, valutando tale funzione esecutiva secondariamente alla somministrazione di un protocollo di Task-Switching.

Dai risultati derivanti dalla valutazione neuropsicologica dei partecipanti allo studio emerge, in tutti i soggetti pre-HD, chiaramente una alterazione a carico dei processi di attenzione sostenuta. Inoltre, negli individui che si trovano nella fase prodromica della HD (gruppo pre-HD2), rispetto ai soggetti dei gruppi pre-HD-1 e di controllo, il deficit riguarderebbe non solo la funzionalità esecutiva mediata dai processi di attenzione visiva divisa, ma emergerebbe anche disturbi specifici osservabili in un maggior numero di intrusioni nel test di fluenza semantica.

Relativamente a quanto emerso dai risultati ottenuti al TS, è possibile affermare che il processo di *switching* attentivo risulta nei soggetti pre-HD alterato, nella misura in cui

Nello specifico, le analisi statistiche che abbiamo condotto, discriminando tra la prestazione ottenuta negli *switch* e nei *repetition trials*, hanno mostrato un incremento significativo della SC maggiore nei pre-HD2 rispetto ai pre-HD1 e agli HC. Inoltre, tutti i soggetti con nella fase *pre-manifest* della HD hanno mostrato un incremento dei TR in entrambi i pipi di trials. Inoltre, relativamente all'accuratezza, il gruppo pre-HD2 ha mostrato un minor numero di errori nei *trials* di *switch* rispetto al gruppo pre-HD1. Tale effetto potrebbe essere spiegato e, quindi, interpretato alla luce di un meccanismo di compensazione secondariamente al quale i soggetti più vicini all'esordio clinico della malattia (pre-HD2), rispetto ai pre-HD1, sarebbero disposti a "sacrificare" la velocità di esecuzione del test a favore di una maggiore accuratezza nel fornire le risposte.

È possibile, a questo punto, affermare che i dati fin qui esposti evidenziano la presenza di una precoce e specifica compromissione del controllo esecutivo osservabile ben prima dell'esordio della sintomatologia motoria e che tale alterazione funzionale, come ben dimostrato dai risultati emersi al TS, si configuri, soprattutto, sia come alterazione della flessibilità cognitiva e quindi comportamentale, sia come deficit di switching attentivo.

Tale specifico *impairment* esecutivo potrebbe essere secondario alle alterazioni anatomo-funzionali a carico dei circuiti fronto-striatali che, caratteristicamente, si associano alle mutazioni genetiche della HD (Wolf et al., 2013; Matusui et al., 2014). A tal proposito, numerosi studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI; Sitek et al., 2014; Poudel et al., 2015) hanno mostrato come, durante l'esecuzione di compiti di working memory e in soggetti nelle fasi pre-manifest, intervengano, con un preciso gradiente temporale, meccanismi di compensazione neuronale nei network fronto-striatali (corteccia prefrontale laterale, CPFL; corteccia cingolata anteriore, CCA; caudato; putamen). Tali meccanismi di compensazione riflettono, evidentemente, le precoci alterazioni anatamo-funzionali a carico di tali *network*, alterazioni i cui progressione e grado di compromissione procederanno di pari passo con l'avanzare della patologia stessa e che causeranno un globale e più o meno severo *executive impairment*.

I risultati descritti, inoltre, hanno evidenziato come nei soggetti *pre-manifest* sia rilevabile una precoce e specifica compromissione a carico dei processi di controllo esecutivi, reclutati tipicamente, durante l'esecuzione di un protocollo di *task switching*. Tale modificazione rifletterebbero, ancora una volta, e alterazioni fronto-striatali presenti fin dalle prime fasi, pre-sintomatica e prodromica, della HD.

Valutare, quindi, precocemente e con adeguati strumenti la funzionalità cognitiva in generale ed esecutiva in particolare nei soggetti con HD contribuirebbe sia ad una migliore presa in carico del paziente, sia all'individuazione di strumenti di intervento neurocognitivi che potrebbero, entro i limiti imposti dalla malattia, rallentare il decadimento cognitivo.

Concludendo, il presente studio, oltre a permettere di confermare come i protocolli di task switching siano sufficientemente sensibili all'individuazione precoce di un *executive impairment*, caratterizzato da deficit di attenzione, del processamento del feedback ambientale e del suo utilizzo nella selezione della risposta, aggiungono un importante tassello al multi-componenziale e sfaccettato quadro che caratterizza questa patologia, buttando le basi per l'individuazione di protocolli di *training ad-hoc*, funzionali a migliorare la qualità di vita del paziente, entro i limiti ovviamente imposti dalla malattia.

Bibliografia

1. G.P. Bates, R. Dorsey, J.F. Gusella, M.R. Hayden, C. Kay, B.R. Leavitt, et al., Huntington's disease, Nature reviews Disease primers 1 (2015).

2. C.A. Ross, S.J. Tabrizi, Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment, Lancet Neurol. 10 (1) (2011) 83–98.

3. Ciarmiello, M. Cannella, S. Lastoria, M. Simonelli, Brain white-matter volume loss and glucose hypometabolism precede the clinical symptoms of Huntington's disease, J. Nucl. Med. 47 (2) (2006) 215.

4. Fennema-Notestine, S. Archibald, M. Jacobson, J. Corey-Bloom, J. Paulsen, G. Peavy, et al., In vivo evidence of cerebellar atrophy and cerebral white matter loss in Huntington disease, Neurology 63 (6) (2004) 989–995.

5. Eidelberg, D.J. Surmeier, Brain networks in Huntington disease, J. Clin. Invest. 121 (2) (2011) 484–492.

6. R.C. Wolf, S. Klöppel, Clinical significance of frontal cortex abnormalities in Huntington's disease, Exp. Neurol. 247 (2013) 39–44.

7. S.M. Henley, M.J. Novak, C. Frost, J. King, S.J. Tabrizi, J.D. Warren, Emotion re- cognition in Huntington's disease: a systematic review, Neurosci. Biobehav. Rev. 36 (1) (2012) 237–253.

8. J.C. Stout, J.S. Paulsen, S. Queller, A.C. Solomon, K.B. Whitlock, J.C. Campbell, et al., Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease, Neuropsychology 25 (1) (2011) 1.

9. N. Zarotti, J. Simpson, I. Fletcher, F. Squitieri, S. Migliore, Exploring emotion regulation and emotion recognition in people with presymptomatic Huntington's disease: the role of emotional awareness, Neuropsychologia 112 (2018) 1–9.

10. A.D. Lawrence, B.J. Sahakian, J.R. Hodges, A.E. Rosser, K.W. Lange, T.W. Robbins, Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease, Brain 119 (5) (1996) 1633–1645.

11. G.R. Poudel, J.C. Stout, M.A. Gray, L. Salmon, A. Churchyard, P. Chua, et al., Functional changes during working memory in Huntington's disease: 30-month longitudinal data from the IMAGE-HD study, Brain Struct. Funct. 220 (1) (2015) 501–512.

12. J. Brandt, A.B. Inscore, J. Ward, B. Shpritz, A. Rosenblatt, R.L. Margolis, et al., Neuropsychological deficits in Huntington's disease gene carriers and correlates of early “conversion”, J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 20 (4) (2008) 466–472.

13. J.J. O'Rourke, L.J. Beglinger, M.M. Smith, J. Mills, D.J. Moser, K.C. Rowe, et al., The Trail Making Test in prodromal Huntington disease: contributions of disease pro- gression to test performance, J. Clin. Exp. Neuropsychol. 33 (5) (2011) 567–579.

14. J.L. Cummings, Frontal-subcortical circuits and human behavior, Arch. Neurol. 50 (8) (1993) 873–880.

15. Monsell S. (2003). Task switching. *Trends in cognitive sciences*, *7*(3), 134–140. https://doi.org/10.1016/s1364-6613(03)00028-7.

16. Logan,G., D., (2003), Executive control of thought and action: in search of the wild homunculus, *Curr. Dir. Psychol*. Sci. 12 45–48.

17. T.S. Braver, J.R. Reynolds, D.I. Donaldson, Neural mechanisms of transient and sustained cognitive control during task switching, Neuron 39 (4) (2003) 713–726.

18. Couyoumdjian, S. Sdoia, D. Tempesta, G. Curcio, E. Rastellini, L. De Gennaro, et al., The effects of sleep and sleep deprivation on task-switching performance, J. Sleep Res. 19 (1-Part-I) (2010) 64–70.

19. A.A. Kehagia, R.A. Barker, T.W. Robbins, Revisiting the effects of Parkinson's disease and frontal lobe lesions on task switching: the role of rule reconfiguration, J. Neuropsychol. 8 (1) (2014) 53–74.
20. S. Migliore, G. Curcio, A. Couyoumdjian, A. Ghazaryan, D. Landi, F. Moffa, et al., Executive functioning in relapsing-remitting multiple sclerosis patients without cognitive impairment: a task-switching protocol, Mult. Scler. J. (2017) 1352458517719149.

21. N. Meiran, Reconfiguration of processing mode prior to task performance, J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cognit. 22 (6) (1996) 1423.

22. C. Crescentini, F. Mondolo, E. Biasutti, T. Shallice, Preserved and impaired task-s- witching abilities in non-demented patients with Parkinson's disease, J. Neuropsychol. 6 (1) (2012) 94–118.

23. A.R. Aron, L. Watkins, B.J. Sahakian, S. Monsell, R.A. Barker, T.W. Robbins, Task-set switching deficits in early-stage Huntington's disease: implications for basal ganglia function, J. Cognit. Neurosci. 15 (5) (2003) 629–642.

24. G. Poudel, J.C. Stout, M. Gray, P. Chua, B. Borowsky, G.F. Egan, et al., Longitudinal changes in the fronto-striatal network are associated with executive dysfunction and behavioral dysregulation in Huntington's disease: 30 months IMAGE-HD data, Cortex 92 (2017) 139–149.

25. J.B. Penney, J.P. Vonsattel, M.E. Macdonald, J.F. Gusella, R.H. Myers, CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease, Ann. Neurol. 41 (5) (1997) 689–692.

26. S.J. Tabrizi, D.R. Langbehn, B.R. Leavitt, R.A. Roos, A. Durr, D. Craufurd, et al., Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data, Lancet Neurol. 8 (9) (2009) 791–801.

27. H. Huntington, Unified Huntington's disease rating scale: reliability and con-sistency, Mov. Disord. 11 (1996) 136–142.

28. L.R. Derogatis, SCL-90-R: Administration, Scoring and Procedures Manual for the R (Evised) Version and Other Instruments of the Psychopathology Rating Scale Series, Clinical Psychometric Research, 1992.

29. J.T. Matsui, J.G. Vaidya, H.J. Johnson, V.A. Magnotta, J.D. Long, J.A. Mills, et al., Diffusion weighted imaging of prefrontal cortex in prodromal huntington's disease, Hum. Brain Mapp. 35 (4) (2014) 1562–1573.

30. N. Georgiou-Karistianis, G.R. Poudel, R. Langmaid, M.A. Gray, A. Churchyard,P. Chua, et al., Functional and connectivity changes during working memory in Huntington's disease: 18 month longitudinal data from the IMAGE-HD study, Brain Cognit. 83 (1) (2013) 80–91.

31. E.J. Sitek, J.C. Thompson, D. Craufurd, J.S. Snowden, Unawareness of deficits in Huntington's disease, J. Huntingt. Dis. 3 (2) (2014) 125–135.

32. S.J. Tabrizi, R.I. Scahill, G. Owen, A. Durr, B.R. Leavitt, R.A. Roos, et al., Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data, Lancet Neurol. 12 (7) (2013) 637–649.

Studio 3: **Funzionalità esecutiva e abilità di *Task Switching* in pazienti con Cefalea**

1. Introduzione

In un report stilato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si legge che quasi la metà degli adulti sperimenta, in un dato anno, un episodio di Cefalea (2011). Essa, quindi, viene descritta come uno dei disturbi medici più frequentemente riferiti nella pratica clinica (Herricks et al., 2017). All'interno di tale categoria diagnostica, l'emicrania si configura come il quadro clinico con maggior carattere invalidante (*Global Burden of Disease*, 2016): la sintomatologia che si accompagna e caratterizza tale patologia, infatti, impatta prepotentemente sulla funzionalità globale quotidiana con importanti ricadute, quindi, sul funzionamento sociale e cognitivo di chi ne è affetto (Vuralli et al., 2018).

Sebbene, ad oggi, l'alterazione della funzionalità cognitiva non rientri nel *core* sintomatologico della malattia, recenti studi hanno evidenziato come alcuni domini cognitivi possano, in realtà, risultare deficitari e configurarsi, in associazione ad altri sintomi, come prodromi, nonchè persistere per tutta la durata della manifestazione dolorosa (Le Pira et al., 2000; 2004; Calendre et al., 2002).

Partendo da tale considerazione, numerosi studi hanno indagato la possibile relazione tra cefalea e impairment cognitivo (Vuralli et al., 2018), evidenziando, ad esempio, un effettivo peggioramento della performance cognitiva nei pazienti con emicrania rispetto ai soggetti di controllo, e come tale alterazione sembrerebbe persistere anche nel periodo intercorrente tra due episodi consecutivi. Nello specifico, il peggioramento della prestazione, sembrerebbe riguardare in modo specifico alcuni domini cognitivi, tra cui il *processing* degli stimoli e la velocità con cui esso si realizza, la memoria, le abilità verbali e, infine, le funzioni esecutive. A tal proposito, particolarmente coinvolti risulterebbero i processi di working memory, di attenzione divisa, di inibizione della risposta, di *mental set-shifting*, di flessibilità e pianificazione del comportamento (Schmitz et al., 2008; Vuralli et al., 2018), funzioni cognitive tipicamente emergenti dall'attivazione delle aree

frontali e prefrontali, aree che sembrerebbero riportare alterazioni da lievi a moderate nei pazienti emicranici (Mongini et al., 2005; Camarda et al., 2007).

C'è da sottolineare, a questo punto, che gli studi finora condotti sulla funzionalità esecutiva dei pazienti con emicrania hanno utilizzato, nella maggior parte dei casi, strumenti di indagine poco sensibili nella misurazione quantitativa del *mental set-shifting*, dei processi attentivi e, in particolare, dei processi di *switching* attentivo. La letteratura finora disponibile ha inoltre rivolto la propria attenzione verso questi processi solo in pazienti appartenenti a specifici cluster diagnostici (emicrania cronica ed emicrania senza aura). Attualmente, infatti, non sembrano esserci studi che abbiano indagato le funzioni esecutive in pazienti emicranici che mostrano differenze relative alla frequenza degli attacchi.

Uno dei paradigmi maggiormente sensibile nello studio dei processi esecutivi risulta essere, attualmente, il Task-switching (Monsell, 2003). Sappiamo che operare uno *switch* da un compito A ad un compito B risulta essere particolarmente dispendioso e richiedente dal punto di vista cognitivo e che tale meccanismo può essere sperimentalmente misurato in termini di costo cognitivo. Tipicamente, il task-switch viene costruito in modo da garantire l'alternanza di due compiti che condivideranno lo stesso set di stimoli, ma che differiranno rispetto alle richieste che vengono di volta in volta presentate al soggetto. Ne risulta che vi saranno sequenze in cui è presente l'alternanza tra i due compiti e sequenze in cui un compito precedente è uguale al successivo, a formare rispettivamente, quelli che vengono definiti switch e repetition trials. La differenza calcolata tra i tempi di risposta (TR) agli *switch* e ai *repetition trials* definisce lo *switch cost* (SC). Tale processo riflette il tempo necessario ai processi di controllo esecutivo per riconfigurare il sistema cognitivo funzionalmente all'esecuzione *goal-directed* di un nuovo compito (Meiran, 1996; Rogers et al., 1995; Rubistein et al., 2001).

Inoltre, i processi di *switching* attentivo coinvolgono e sono mediati da componenti diverse del controllo cognitivo, così come scomponibile in fasi risulterebbe essere lo SC (Meiran, 1996).

Più specificamente, il task switching coinvolge sia processi anticipatori di preparazione alla riconfigurazione del *task-set*, funzionali all'esecuzione del nuovo compito, sia

processi relativi al disengagment del sistema cognitivo e attentivo dal compito appena eseguito.

Ne consegue, evidentemente, che lo SC sarà minore quando lo stimolo verrà preceduto da un *cue* che preannuncerà al soggetto il tipo di compito da eseguire, perché esso garantisce l'attivazione dei meccanismi esecutivi, anticipatori, di preparazione all'azione, prima, quindi, che il soggetto sia esposto allo stimolo. Inoltre, valori minori di SC caratterizzeranno sia paradigmi sperimentali in cui l'intervallo tra la presentazione del *cue* e la comparsa del *target* (*cue-target interval*; CTI) è più lungo, sia paradigmi che si caratterizzano per un maggior intervallo di tempo tra la risposta fornita nel *trial* precedente e l'esposizione al *cue* che anticipa il nuovo compito (*response-cue interval*; RCI). A tal proposito, valori più bassi di SC deriverebbero dal fatto che, nel primo caso, viene fornita al soggetto una finestra di tempo più ampia per riconfigurare cognitivamente il *task-set* (Rogers et al., 1995; Meiran, 2000) e, nel secondo caso, confermerebbero l'esistenza di una fase di disengagment anch'essa coinvolta nel *task switching* (Meiran, 2000).

Infine, il *task-switching*, utilizzato anche per il *testing* della funzionalità esecutiva in patologie neurologiche quali la Malattia di Alzheimer (Belleville et al., 2008), la Sclerosi Multipla (Migliore et al., 2017), la Malattia di Parkinson (Crescentini et al., 2012) e la Malattia di Huntington (Migliore et al., 2019) ha evidenziato una buona sensibilità non solo nel rilevare deficit esecutivi nelle fasi più avanzate della malattia, ma anche riuscendo a misurare uno specifico *impairment* disesecutivo nelle fasi iniziali o addirittura pre-sintomatoche di tali patologie.

Nel presente studio, l'obiettivo principale è stato quello di valutare se (e come) nei pazienti con emicrania caratterizzata da una diversa frequenza della comparsa degli attacchi può essere rilevata la compromissione della funzionalità esecutiva, mediante la somministrazione di uno specifico protocollo di *Task-Switching*.

2. Materiali e metodi

2.1. Partecipanti

Per il seguente studio sono stati reclutati quarantadue pazienti con emicrania. Gli stessi, sulla base della frequenza degli attacchi, sono stati assegnati a tre gruppi: 13 soggetti presentavano emicrania episodica a bassa frequenza (*low frequency episodic migraine*; LFEM), 14 soggetti presentavano emicrania episodica ad alta frequenza (*high frequency episodic migraine*; HFEM), e, infine, 15 soggetti presentavano emicrania cronica (≥15 giorni di mal di testa/mese; chronic migraine; CM); i tre gruppi sono stati, quindi, confrontati con 20 soggetti di controllo (healthy controls; HC) e bilanciati sia per genere che per istruzione.

Per ogni soggetto è stata condotta una valutazione cognitiva globale somministrando il *Mini-Mental State Examination* (MMSE) e dallo studio sono stati esclusi i pazienti che riportavano un punteggio inferiore a 26/30, così come soggetti che al momento della valutazione, presentavano disturbi neurologici o altre patologie (diverse dal mal di testa), che avessero una storia di un disturbo psichiatrico o di dipendenza da sostanze d'abuso tali da viziare la performance del soggetto e la successiva valutazione della stessa.

Le caratteristiche demografiche (età media ± deviazione standard) del campione dello studio sono descritte nella Tabella 1.

Tabella1. Caratteristiche demografiche (media ± deviazione standard) dei 4 gruppi sperimentali

	HFEM	**LFEM**	**CM**	**HC**	**p**
Numerosità	14	13	15	20	
Genere (F-M)	14 F	9F-4M	13F-2M	16F-4M	n.s.
Età	47,83 ± 10,16	32,5 ± 10,95	47,8 ± 0,3	42,44 ± 11,85	0.001*
Scolarità	14,86 ± 3,61	15,85 ± 4,01	13,1 ± 2,3	15,95 ± 2,72	n.s.
MMSE	29,8 ± 0,43	29,92 ± 0,28	29,7 ± 0,5	30	n.s.

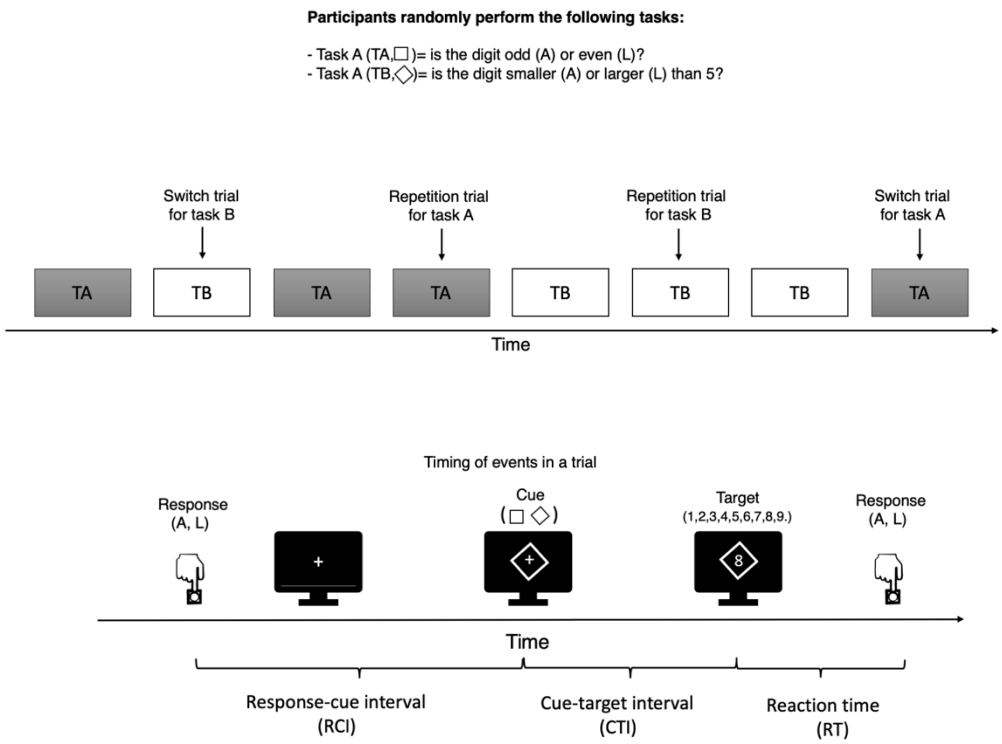
HFEM: *high frequency episodic migraine*; LFEM: *low frequency episodic migraine*; CH: *chronic migraine*; HC: *healthy control*; n.s: non significativo. *Scheffè confronti *post-hoc*: HEF ≠ LEH p=.007; LEH ≠ CH p= .006.

2.2. Il paradigma del *Task-Switching*

Tutti i partecipanti allo studio sono stati testati individualmente in un adeguato *setting* sperimentale ben illuminato e insonorizzato in cui hanno potuto eseguire il test servendosi di un computer con un monitor di 15 pollici, posizionato ad una distanza di 50 cm. All'inizio di ogni sessione, il soggetto sperimentale leggeva le istruzioni sul monitor, faceva seguito, quindi, il riepilogo da parte dello sperimentatore che accertava la comprensione delle stesse, sottolineando la necessità di rispettare i due criteri di accuratezza e velocità (ridurre i tempi di reazione). I partecipanti, quindi, eseguivano i due diversi compiti in una sequenza randomizzata. I due compiti consistevano nel decidere se uno il numero-target era pari o dispari (compito A) o se fosse maggiore o minore di 5 (compito B). Ciascuna prova veniva anticipata dalla presentazione di un *cue* (rispettivamente un "quadrato" o un "rombo") che indicava al soggetto lo specifico compito. La risposta veniva fornita per mezzo di una tastiera e premendo, per entrambi i compiti i tasti A, con l'indice sinistro, ed L, con l'indice destro: le cifre dispari e quelle inferiori a 5, quindi, erano mappate sulla risposta dell'indice sinistro, mentre le cifre pari e quelle superiori a 5 erano mappate sulla risposta dell'indice destro. Il paradigma è stato realizzato e somministrato in ambiente Superlab (versione 4.0.5 per Windows, Cedrus Corporation). Ogni partecipante poteva prendere familiarità con il test in una sessione di training (1 blocco di 80 trials) la quale era seguita da una sessione sperimentale composta da 448 trials, organizzate in 7 blocchi di 64 prove ciascuno.

Al fine di capire se sia la gravità sia il tipo di cefalea possano modulare i processi di controllo esecutivo, i processi di ancoraggio/disancoraggio dell'attenzione, processi esecutivi tipicamente coinvolti nell'abilità TS, il paradigma è stato manipolato in modo da variare gli intervalli risposta-*cue*-intervallo (RCI) e intervallo-*cue*-target (CTI). Tali condizioni sono state bilanciate e randomizzate all'interno del compito così che da garantire la presenza diversi *trials* con diversi RCI e CTI, sia brevi (short; S) sia lunghi (long; L; Couyoumdjian et al., 2010; Migliore et al., 2017). I parametri CTI e RCI sono stati impostati rispettivamente a 1800 (L) e 150 ms (S), rispettivamente. Nella Figura 1 è riportata una esemplificazione di questo specifico paradigma di TS.

Figura 1. Figura 1: Protocollo di *Task-switching*



Nella parte superiore della figura, viene descritta una sequenza di *repetition* e *switch trials*. Nella porzione inferiore, viene descritto il *timing* della stimolazione. Il set degli stimoli *target* è formato da cifre rappresentate in bianco e in grassetto e comprese tra 1 e 9 (escluso il 5); i *task-cues* sono rappresentati da quadrati (compiti A: pari-dispari) o rombi (compito B: minore-maggiore di 5). Ogni prova inizia con uno sfondo nero che persiste sullo schermo per 300-1000 ms e al centro del quale è rappresentato il *cue*. Dopo un intervallo di 300-1000 ms, lo stimolo *target* appare all'interno del *cue*, con un tempo di permanenza di 2500 ms o fino alla risposta del soggetto. Gli stessi due tasti di risposta ("A" e "L") sono stati utilizzati per entrambi i compiti.

2.3. Analisi statistiche

Al fine di valutare la differenza nelle prestazioni ottenute dai gruppi sperimentali e come la gravità e il fenotipo della cefalea possono influenzare l'output esecutivo, sono state condotte delle Analisi della Varianza miste (ANOVA) sulle seguenti variabili dipendenti misurate mediante il TS: mediane dei tempi di reazione (in ms; mediana TR) ottenute sia nei *trials repetition* che *switch*, *switch cost* (in ms; SC) e trasformazione angolare della

percentuale di errori. Gli SC riflettono la differenza tra la mediana dei TR degli *switch trials* e quella dei *repetition trials*. La proporzione degli errori, infine, è stata calcolata conteggiando sia le risposte errate che quelle mancanti; per tale valore, quindi, è stata calcolata la trasformazione angolare (y = arcsen (sqr(p)), dove sqr(p) è la radice quadrata della proporzione).

Nel modello di analisi, quindi, sono entrati il Gruppo (LFEM, HFEM, CM, HC) come fattore *between*, mentre il Trial (*switch, repetition*), l'RCI (S, L) e il CTI (S, L) come fattori *within*.

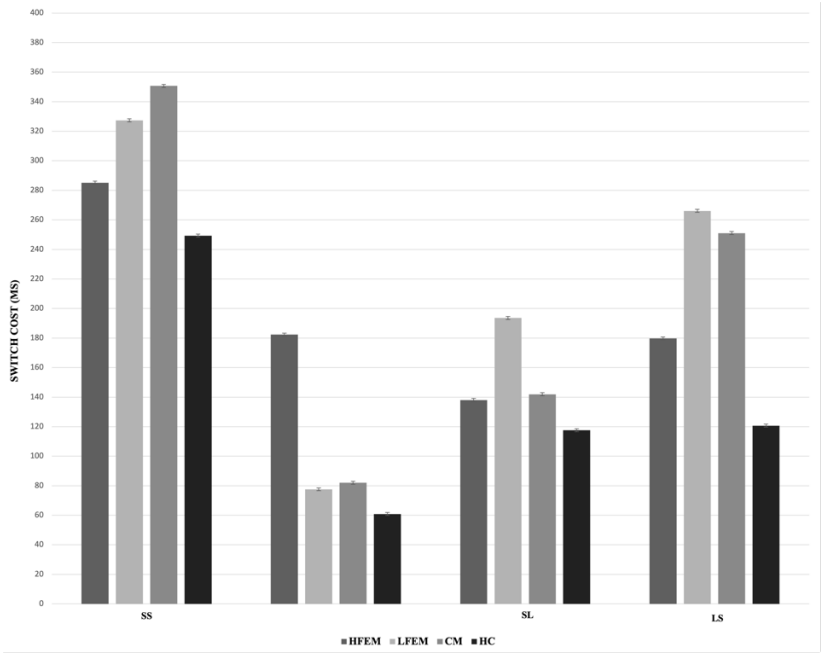
Infine, relativamente allo SC, rispetto al modello di analisi precedentemente descritto, non è stato inserito il fattore Trial.

Il livello di alfa è stato fissato a ≤0,05 e in caso di significatività statistica per gli effetti principali sono stati effettuati i relativi confronti *post-hoc* (*Tukey's honestly significant difference*, HSD). Si è, inoltre, provveduto ad effettuare il test di Bonferroni per i confronti multipli.

3. Risultati

Switch Cost (SC). I risultati hanno mostrato un effetto principale statisticamente significativo per il Gruppo ($F_{3,58}$ = 3,56; p = 0,02; ηp2 = 0,16) ad indicare, mediamente, un SC maggiore nel gruppo CM (211,5 ± 162,1) rispetto ai gruppi HFEM (195 ± 94,29), LFEM (191,3 ± 80,85) e HC (128,8 ± 92,73; Fig.1). Il test di Bonferroni, quindi, ha mostrato una differenza significativa solo tra i gruppi HFEM e HC (p = 0,041). Un effetto principale significativo, inoltre, è emerso anche per il fattore RCI ($F_{1,58}$ = 41,82; p <0,0001; ηp2 = 0,42), mostrando uno SC maggiore nella configurazione breve rispetto a quella lunga (216 ± SE 13,9; 128,9 ± SE 11,7, rispettivamente). Infine, un effetto principale significativo è stato trovato anche per il la variabile CTI ($F_{1,58}$ = 56,4; p < 0,0001; ηp2 = 0,5), evidenziando un SC maggiore per il CTI breve rispetto al CTI lungo (239,04 ± SE 16,21; 105,9 ±SE 11,57, rispettivamente). Non è emerso nessun effetto di interazione statisticamente significativo.

Figura 1. Differenze nello Switch Cost (in millisecondi) nelle diverse condizioni short e long RCT e CTI.



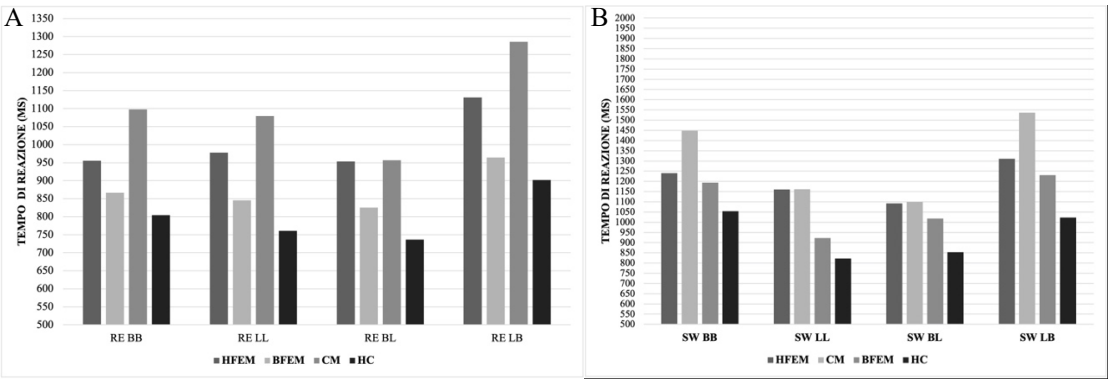
LFEM= *low frequency episodic migraine*; HFEM= high frequency episodic migraine; CM= *chronic migraine*; HC= *healthy controls*.

Tempi di reazione (RT). I risultati hanno mostrato un effetto principale significativo per il Gruppo ($F_{3,58}$ = 17,71; p<0,0001; ηp2 = 0,48), indicando un TR maggiore nel gruppo CM (1130,871 ± SE 41,45) rispetto ai gruppi HFEM (1124,871 ± SE 42,9), LFEM (949,85 ± SE 44,52), e HC (789,86 ± SE 34). A tal proposito, i confronti multipli di Bonferroni hanno evidenziato una differenza significativa tra i gruppi HFEM e LFEM (p = 0,038) e HC (p <0,0001), CM, LFEM (p = 0,026) e HC (p <0,0001), così come tra LFEM e HC (p = 0,042). Un effetto principale significativo è emerso anche per il Trial ($F_{3,58}$ = 248,14; p<0,0001; ηp2 = 0,81), mostrando TR maggiori negli *switch trials* (1068 ± SE 31,7) rispetto ai repetition trials (891 ± SE 25,13). Inoltre, emerge un effetto principale significativo effetto del fattore RCI ($F_{1,58}$ = 28,32; p <0,0001; ηp2 = 0,33) ad indicare come i TR registrati durante la condizione di RCI breve siano minore (972,28 ± SE 19,85) rispetto ai TR registrati durante la condizione di RCI lunga (1025,42 ± SE 22,58). Infine, è emerso un effetto principale significativo per CTI ($F_{1,58}$ = 87,45; p <

0,0001; ηp2 = 0,6), mostrando TR minori nella condizione di CTI lungo (924,45 ± SE 22,53) rispetto alla condizione breve (1073,25 ± SE 21,74).

Relativamente agli effetti di interazione, l'ANOVA ha mostrato un'interazione Trial x Gruppo (F3,58 = 3,57; p = 0,019; ηp2 = 0,16), indicando come, indipendentemente dal gruppo, i TR nei *repetition trials* siano minori rispetto agli *switch trials* (*repetition trials*: CM= 1046,53 ± SE 39,88; HFEM= 1023,67 ± SE 41,28; LFEM= 849,97 ± SE 42,84; HC=730,33 ± SE 34,54; switch trials: CM= 1215,21 ± SE 45,69; HFEM= 1226 ± SE 47,3; LFEM= 1049,72 ± SE 49,07; HC=849,38 ± SE 39,57). Significativa risulta essere, inoltre, l'interazione RCI x Gruppo ($F_{1,58}$ = 5,94; p = 0,001; ηp2 = 0. 24), evidenziando come in tutti i gruppi sperimentali i TR registrati nella condizione RCI breve siano minori rispetto alla condizione RCI lungo (RCI breve: HEH= 1081,46 ± SE 41,22; LEH= 942,33 ± SE 42,77; CH= 1080,2 ± SE 39,82; HC=785,13 ± SE 34,5; RCI lungo: HEH= 1168,2 ± SE 46,88; LEH= 957,36 ± SE 48,65; CH= 1181,54 ± SE 45,3; HC=794,6 ± SE 39,22). Infine, è emerso un effetto di interazione significativo Trial x RCI ($F_{3,58}$ = 4,83; p<0,0001; ηp2 = 0,42), mostrando come i TR dei *repetition trials* siano minori in entrambe le condizioni breve e lungo di RCI (846,28 ± SE 18; 960,97 ± SE 23,02, rispettivamente) rispetto ai TR registrati negli *switch trials* nelle stesse due condizioni RCI (1080,28 ± SE 23,67; 1089,87 ± SE 23,61, rispettivamente; Fig.2). Nessun altro effetto principale o di interazione è risultato statisticamente significativo.

Figura 2. Differenze nel Tempo di risposta (in millisecondi) nelle diverse condizioni short (S) e long (L) RCT e CTI e nei Repetition (RE; A) e Switch (SW; B) trials.



LFEM= *low frequency episodic migraine*; HFEM= high frequency episodic migraine; CM= *chronic migraine*; HC= *healthy controls*.

Accuratezza. L'ANOVA ha mostrato un effetto principale significativo per il Gruppo ($F_{3,58}$ = 10,08; p<0,0001; ηp2 = 0,34), indicando una minore accuratezza nel gruppo CM (1,18 ± SE 0,04) rispetto ai gruppi HFEM (1,24 ± SE 0,042), LFEM (1,36 ± SE 0,04) e HC (1,46 ± SE 0,035). Il test di Bonferroni per i confronti multipli ha evidenziato una differenza significativa tra i gruppi HFEM e HC (p = 0,003) e tra CM e sia LFEM (p = 0,02) che HC (p <0,0001). Emerge, inoltre, un effetto principale significativo per il Trial ($F_{1,58}$ = 48,43; p <0,0001; ηp2 = 0,45) che mostra come vi sia una maggiore accuratezza nella *performance* registrata durante i repetition trials (1,34 ± SE 0,2) rispetto agli *switch trials* (1,28 ± SE 0,22). Infine, è emerso un effetto principale significativo per CTI ($F_{1,58}$ = 23,8; p < 0,0001; ηp2 = 0,3): l'accuratezza risulta essere maggiore nella condizione CTI lungo (1,33 ± SE 0,2) rispetto alla condizione breve (1,3 ± SE 0,21).

Relativamente agli effetti di interazione, L'ANOVA ha mostrato come significativa risulti essere l'interazione Trial x RCI ($F_{3,58}$ = 6,64; p= 0,013; ηp2 = 0,1): emergere una minore accuratezza negli *switch trials* rispetto ai repetition trials in entrambe le condizioni di RCI (*switch trials*: brevi = 1,3 ± SE 0,2; lunghi = 1,27± 0,24; *repetition trials*: brevi = 1,36 ± SE 0,21; lunghi = 1,34± 0,2).

Nessun altro effetto principale o di interazione è risultato statisticamente significativo.

4. Discussione

Sulla base dei dati presenti in letteratura circa il manifestarsi di alterazioni cognitive secondarie alla presenza di quadri clinici complessi e multicomponenziali quali quelli frequentemente riscontrati nell'emicrania (Gil-Gouveia et al., 2015; Gil-Gouveia & Martins, 2018) utilizzando un paradigma di task-switching settato in modo da stressare i processi di ancoraggio e disancoraggio dell'attenzione, si è voluto indagare la flessibilità comportamentale, l'analisi del *feedback* e la flessibilità cognitiva e comportamentale, i processi di *switching* attentivo e di *mental set-shifting*.

Relativamente ai risultati ottenuti, come previsto è possibile affermare che il gruppo HC è caratterizzato da un minor SC ad indicazione del fatto che mostra un minor costo cognitivo necessario a soddisfare le richieste del task stesso. È interessante notare come tale differenza sia risultata statisticamente significativa solo quando questo gruppo è stato

confrontato con il gruppo HFEM, quindi con pazienti affetti da emicrania episodica ad alta frequenza. In aggiunta a quanto appena discusso, differenze significative sono emerse anche relativamente agli intervalli nelle due condizioni breve e lungo sia nella fase di preparazione/riconfigurazione del task-set (CTI) che in quella di disengagment (RCI).

Relativamente alla velocità di risposta, come ipotizzabile, il gruppo HC mostra, in generale, tempi di reazione minori. I gruppi HFEM e CM sono, invece, caratterizzati da tempi di risposta maggiori rispetto a LFEM e HC. Importanti ed interessanti differenze sono, inoltre, emerse sia nei due diversi tipi di *trials* sia nell'RCI, evidenziando come tutti i gruppi riportino tempi di reazione maggiori negli *switch trials* rispetto ai *repetition trials*, negli RCI lunghi rispetto a quelli brevi, così come nella condizione *long* del CTI.

Rispetto all'accuratezza, i risultati hanno mostrato una performance globale peggiore a carico dei soggetti con emicrania episodica ad alta frequenza rispetto al gruppo HC e dei soggetti con emicrania cronica rispetto sia ai pazienti con emicrania episodica a bassa frequenza che al gruppo HC. Inoltre, la prestazione risulta ancora una volta peggiore negli *switch trials* e nella condizione *short* del CTI, quindi quando il tempo necessario per riconfigurare cognitivamente il compito è minore. Infine, una minore accuratezza, indipendentemente dal gruppo, si ha sia negli *switch trials* rispetto ai *repetition*, in entrambe le condizioni *long* e short dell'RCI.

Alla luce di quanto emerso dai dati fin qui discussi, in aggiunta agli studi finora condotti sui pazienti con diagnosi di emicrania (Gil-Gouveia & Martins, 2019), è possibile confermare l'effettiva presenza di una alterazione, più o meno estesa, della funzionalità cognitiva. Gli studi finora presenti in letteratura, infatti, identificano la disfunzione cognitiva dei pazienti con emicrania con la compromissione principalmente di alcuni moduli cognitivi tra cui la working memory, la velocità di processamento delle informazioni (Raggi & Ferri, 2020) e i processi attentivi (Mulder et al., 1999; Meyer et al., 2000). è ben noto, inoltre, che particolarmente suscettibile agli insulti derivanti da tale quadro clinico, sembra essere la funzionalità esecutiva (Schmitz et al., 2008; Wang et al., 2017) condizione che può dipendere da alterazioni funzionali a carico della corteccia cingolata, dell'insula, delle aree temporali e prefrontali (Tolner et al., 2019), nonché dei *network* fronto-parietali (Skorobogatykh et al., 2019) tipicamente coinvolti nei compiti di *task-switching*.

I presenti dati, quindi, potrebbero spiegare e confermare l'esistenza di una specifica e puntale alterazione dei processi di controllo esecutivo del comportamento, di *mental set-shifting* e di *engagment/disengagment* dell'attenzione dipendente, non solo dalla specifica patologia, ma anche dalla gravità e frequenza della stessa, come evidenziato da una generale decadimento della *performance* al *task-switching* dei pazienti rispetto ai controlli e, in particolare, dei pazienti con emicrania episodica al alta frequenza.

Le funzioni esecutive, in generale, e i processi esecutivi ascrivibili all'abilità di *task switching* in particolare, rendono conto della capacità degli individui di rispondere in modo adattivo alle richieste provenienti dall'ambiente esterno. Ne consegue che, inevitabilmente, deficit o alterazioni, più o meno globali ed estesi, a carico di esse impatteranno negativamente, e a diversi livelli, sulla quotidianità del paziente, compromettendone il funzionamento globale. Tali alterazioni, quindi, giustificano e rendono conto dell'impatto negativo e, talvolta disabilitante, che l'emicrania ha sulla qualità della vita dei soggetti che ne risultano affetti e spinge ricercatori e clinici verso la necessità di individuare e delineare strategie di intervento complesse e multidimensionali che garantiscano una migliore e più accurata presa in carico del paziente.

Bibliografia

3. World Health Organization. (2011). Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. Geneva: World Health Organisation.

4. Couyoumdjian, A., Sdoia, S., Tempesta, D., Curcio, G., Rastellini, E., De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2010). The effects of sleep and sleep deprivation on task-switching performance. Journal of Sleep Research, 19(1-Part-I), 64–70.doi:10.1111/j.1365-2869.2009.00774.x.

5. Migliore, S., Curcio, G., Couyoumdjian, A., Ghazaryan, A., Landi, D., Moffa, F., Quintiliani, L., Squitieri, F., Palmieri, M. G., Filippi, M. M., & Vernieri, F. (2018). Executive functioning in relapsing-remitting multiple sclerosis patients without cognitive impairment: A task-switching protocol. *Multiple sclerosis*

(Houndmills, Basingstoke, England), *24*(10), 1328–1336. https://doi.org/10.1177/135245851771914.

6. Herricks, J. R., Hotez, P. J., Wanga, V., Coffeng, L. E., Haagsma, J. A., Basáñez, M. G., Buckle, G., Budke, C. M., Carabin, H., Fèvre, E. M., Fürst, T., Halasa, Y. A., King, C. H., Murdoch, M. E., Ramaiah, K. D., Shepard, D. S., Stolk, W. A., Undurraga, E. A., Stanaway, J. D., Naghavi, M., … Murray, C. (2017). The global burden of disease study 2013: What does it mean for the NTDs?. *PLoS neglected tropical diseases*, *11*(8), e0005424. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005424.

7. Vuralli D., Ayata C., Bolay H., Cognitive dysfunction and migraine. J Headache Pain. 2018;19(1):109. Published 2018 Nov 15. doi:10.1186/s10194-018-0933-4.

8. Mongini F, Keller R, Deregibus A, Barbalonga E, Mongini T (2005) Frontal lobe dysfunction in patients with chronic migraine: a clinical- neuropsychological study. Psychiatry Res 133:101–106.

9. Camarda C, Monastero R, Pipia C, Recca D, Camarda R (2007) Interictal executive dysfunction in migraineurs without aura: relationship with duration and intensity of attacks. Cephalalgia 27(10):1094–1100.

10. Monsell S. Task switching. Trends Cogn Sci 2003; 7(3): 134–140.

11. Meiran N. Reconfiguration of processing mode prior to task performance. J Exp Psychol 1996; 22(6): 1423.

12. Rogers RD and Monsell S. Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks. J Exp Psychol 1995; 124(2): 207.

13. Rubinstein JS, Meyer DE and Evans JE. Executive control of cognitive processes in task switching. J Exp Psychol 2001; 27(4): 763.

14. Meiran N. Reconfiguration of stimulus task sets and response task sets during task switching. In: Monsell S (ed.) Control of cognitive processes: Attention and performance XVIII. Cambridge, MA: The MIT Press, 2000, pp. 377–399.
15. Belleville S, Bherer L, Lepage E, Chertkow H, Gauthier S. Task switching capacities in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Neuropsychologia. 2008;46(8):2225–2233. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.012.

16. Crescentini C, Mondolo F, Biasutti E, Shallice T. Preserved and impaired task-switching abilities in non-demented patients with Parkinson's disease. J Neuropsychol. 2012;6(1):94–118. doi:10.1111/j.1748-6653.2011.02018.x.

17. Migliore S, D'Aurizio G, Curcio G, Squitieri F. Task-switching abilities in pre-manifest Huntington's disease subjects. Parkinsonism Relat Disord. 2019;60:111–117. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.09.007.

18. F.LePira, G.Zappala, S.Giuffrida,M.L.LoBartolo,E.Reggio,R.Morana,F.Lanaia, Memory disturbances in migraine with and without aura: a strategy problem? Cephalalgia 20 (June (5)) (2000) 475–478.

19. E.P. Calandre, J. Bembibre, M.L. Arnedo, D. Becerra, Cognitive disturbances and regional cerebral blood flow abnormalities in migraine patients: their relationship with the clinical manifestations of the illness, Cephalalgia 22 (May (4)) (2002) 291–302.
20. F.LePira,F.Lanaia,G.Zappala,R.Morana,M.R.Panetta,E.Reggio,A.Reggio,Relationship between clinical variables and cognitive performances in migraineurs with and without aura, Funct. Neurol. 19 (April–June (2)) (2004) 101– 105.

21. Gil-Gouveia, R., Oliveira, A. G., & Martins, I. P. (2015). Assessment of cognitive dysfunction during migraine attacks: a systematic review. *Journal of neurology*, *262*(3), 654–665. https://doi.org/10.1007/s00415-014-7603-5.

22. Gil-Gouveia, R., & Martins, I. P. (2018). Clinical description of attack-related cognitive symptoms in migraine: A systematic review. Cephalalgia: an international journal of headache, 38(7), 1335–1350. https://doi.org/10.1177/0333102417728250

23. Gil-Gouveia, R., Martins, I.P. Cognition and Cognitive Impairment in Migraine. Curr Pain Headache Rep 23, 84 (2019). https://doi.org/10.1007/s11916-019-0824-7.

24. Meyer, J. S., Thornby, J., Crawford, K., & Rauch, G. M. (2000). Reversible cognitive decline accompanies migraine and cluster headaches. *Headache*, *40*(8), 638–646. https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2000.040008638.x.

25. Mulder, E. J., Linssen, W. H., Passchier, J., Orlebeke, J. F., & de Geus, E. J. (1999). Interictal and postictal cognitive changes in migraine. *Cephalalgia: an international journal of headache*, *19*(6), 557–541. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.019006557.x.

26. Raggi, A., & Ferri, R. (2020). Information Processing in Migraine: A Review of Studies on P300. *Applied psychophysiology and biofeedback*, *45*(3), 131–144. https://doi.org/10.1007/s10484-020-09469-w.

27. Huang, L., Juan Dong, H., Wang, X., Wang, Y., & Xiao, Z. (2017). Duration and frequency of migraines affect cognitive function: evidence from neuropsychological tests and event-related potentials. *The journal of headache and pain*, *18*(1), 54. https://doi.org/10.1186/s10194-017-0758-6.

28. Schmitz, N., Arkink, E. B., Mulder, M., Rubia, K., Admiraal-Behloul, F., Schoonman, G. G., Kruit, M. C., Ferrari, M. D., & van Buchem, M. A. (2008).

Frontal lobe structure and executive function in migraine patients. *Neuroscience letters*, *440*(2), 92–96. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.05.033.

29. Tolner, E. A., Chen, S. P., & Eikermann-Haerter, K. (2019). Current understanding of cortical structure and function in migraine. *Cephalalgia: an international journal of headache*, *39*(13), 1683–1699. https://doi.org/10.1177/0333102419840643.

30. Skorobogatykh, K., van Hoogstraten, W. S., Degan, D., Prischepa, A., Savitskaya, A., Ileen, B. M., Bentivegna, E., Skiba, I., D'Acunto, L., Ferri, L., Sacco, S., Hansen, J. M., Amin, F. M., & European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS) (2019). Functional connectivity studies in migraine: what have we learned?. *The journal of headache and pain*, *20*(1), 108. https://doi.org/10.1186/s10194-019-1047-3.

Studio 4: **Può la valenza dello stimolo modulare l'abilità di *Task-Switching*? Uno studio pilota condotto su un campione di bambini della Scuola Primaria**

1. Introduzione

Le Funzioni esecutive (FE) modulano il comportamento umano rendendo l'individuo in grado di far fronte, *on line*, alle richieste provenienti da un ambiente esterno in continua evoluzione. In tal senso, uno spiccato significato adattivo rivestono i processi di flessibilità cognitiva e comportamentale, di *problem solving*, i processi di monitoraggio e sequenziamento dell'azione, le capacità di analisi del *feedback* e di processamento dello stesso, funzionalmente alla correzione e riprogrammazione dello schema d'azione e, infine, i processi di controllo esecutivo, di ancoraggio/disancoraggio dell'attenzione e di *mental set shifting* (Miyake & Friedman, 2012).

Nei bambini in età scolare, le FE, inoltre, mediano e favoriscono lo sviluppo del processo di autoregolazione, grazie al quale diventeranno progressivamente più abili nel riconoscere e gestire le proprie emozioni e il conseguente comportamento da esse elicitato (Witvliet et al., 2009). Tale capacità, quindi, diventa fondamentale nella modulazione dell'interazione con gli altri all'interno del nuovo ambiente-scuola, ambiente nel quale si assisterà a un continuo potenziamento della funzionalità esecutiva e, di conseguenza, a un miglioramento delle abilità sociali e di interazione (Sturaro et al., 2006; Van Lier & Deater-Deckard, 2016) in un circuito riverberante in cui la prima favorirebbe le seconde e viceversa.

Al pari di ogni altro processo cognitivo, anche le FE seguono un preciso e sequenziale *timing* di sviluppo che riflette, al di là delle differenze individuali, i processi di maturazione anatomo-funzionali cerebrali e, in particolare, di aree direttamente coinvolte nella funzionalità esecutiva, prime fra tutte le aree frontali e prefrontali (Anderson, 2001). Il corretto e completo sviluppo di tali aree segnerà, quindi, l'acquisizione di una data funzione entro una precisa finestra temporale e sarà modulata, inevitabilmente, da fattori genetici e ambientali (Diamond, 2002; Davidson et al., 2006).

Dati interessanti provengono dagli studi di *neuroimaging* finora condotti su bambini e adolescenti che, se da una parte, mostrano un incremento dell'attivazione durante l'esecuzione di paradigmi in grado di stressare la funzionalità esecutiva nelle aree prefrontali e nei circuiti fronto-sottocorticali (Klingberg et al., 2002; Rubia et al., 2006) dall'altra evidenziano, nelle stesse aree, pattern di diminuzione dell'attivazione neurale (Tamm et al., 2002). Tale apparente discordanza troverebbe, in realtà, ragione proprio nelle caratteristiche intrinseche ai processi di maturazione e deporrebbe a favore dell'intervento di meccanismi *age-related* in grado di regolare e settare l'attività neurale, così che da pattern di attivazione più diffusi si passi, progressivamente, a pattern più focali (Casey et al., 2005). A livello funzionale, ciò si tradurrebbe in una graduale differenziazione del processo esecutivo risultante che, quindi, emergerebbe secondariamente a meccanismi di perfezionamento dell'attività neurale all'interno di tali *network*.

Numerosi studi hanno, inoltre, dimostrato come anche nei bambini la complessità funzionale dei processi esecutivi sia sorretta da altrettanto complessi ed estesi circuiti neurali che coinvolgono non solo la corteccia prefrontale (CPF), ma riguardano anche le proiezioni che essa instaura con le aree sottocorticali limbiche e da cui emergerebbero le funzioni cognitive più strettamente connesse con la regolazione del processo emozionale (Damasio et al., 1994; Barbas, 2006; Koziol & Budding, 2009), quindi del processing dello stimolo emotigeno e del controllo del comportamento da esso elicitato (Hongwanishkul et al., 2005; Ardila, 2013).

Jurado e Roselli (2007), basandosi sul concetto di "finestra temporale" di sviluppo, individuano periodi sensibili all'interno dei quali lo sviluppo anatomo-funzionale permetterebbe l'acquisizione sequenziale delle funzioni esecutive, sottolineando come, ad esempio, tra il sesto e decimo anno di vita può essere riscontrata l'acquisizione della capacità di inibizione del comportamento, della sua pianificazione e del *mental set-shifting*, funzione esecutiva tipicamente coinvolta nei processi di controllo esecutivo del comportamento e di *switching* attentivo.

Tipicamente, uno dei paradigmi maggiormente utilizzati per lo studio e la misurazione dei processivi di *mental set-shifting* è il *Task-Switching* (Monsell, 2003; Logan, 2009).
I processi di attenzione esecutiva e *switching* attentivo, in particolare, rendono conto del processo di disancoraggio dell'attenzione da uno stimolo non più rilevante e di

riallocazione della stessa verso un nuovo stimolo, ai fini della messa in atto di un comportamento adattivo e *goal-directed*, relativamente alle richieste del compito o, più in generale, dell'ambiente. A modulare tale processo e, quindi, la flessibilità cognitiva interverrebbero, a diversi livelli, numerosi fattori tra cui le emozioni (Ochsner & Gross, 2007; Genet & Siemer, 2011).

Alla luce di tali considerazioni, scopo principale del presente studio è stato quello di comprendere se e come anche nei bambini il controllo esecutivo del comportamento e i conseguenti processi di inibizione e *shifting* attentivo (Miyake et al., 2000) possano essere modulati dalla valenza di un set di stimoli emotigeni.

A partire da un protocollo di Task-switching (TS) standard (Monsell, 2003), ne è stata creata una nuova versione che fosse settata sui destinatari dello studio e che stressasse la componente emotigena dello stimolo. La manipolazione ha, infatti, previsto la creazione di un pool di stimoli che riproponesse il materiale con cui i bambini normalmente interagiscono, la variazione dell'intervallo di risposta e, infine, l'allungamento del tempo di esposizione sia al *cue* che al *target*. La necessità di tale manipolazione sperimentale trova ragione nella misurazione dell'abilità di Task Switching e dei meccanismi che ne regolano lo sviluppo e l'acquisizione in un campione di bambini della Scuola Primaria.

2. Materiali e metodi

2.1. Partecipanti

Allo studio hanno preso parte sessantadue alunni delle classi quarta e quinta della Scuola Primaria (28 M; età media: 9,77±0,42). Dal campione sono stati esclusi i bambini con diagnosi di disturbi specifici dello sviluppo o altre condizioni cliniche in grado di alterare la valutazione della funzionalità esecutiva.

Inoltre, al fine di escludere che la performance al test potesse essere viziata da una alterazione nel processo di riconoscimento delle emozioni primarie o da una non ancora completa acquisizione di tale abilità, ai soggetti sperimentali è stato somministrato il *Test of Emotion Comprehension* (TEC; Pons et al., 2007; Albanese & Molina, 2008) relativamente alle due componenti Riconoscimento e Causa Esterna, comunemente utilizzate per la valutazione del processo emozionale nella fascia d'età in cui si colloca il nostro campione. Nello specifico, la componente Riconoscimento fa riferimento alla capacità di riconoscere le espressioni facciali delle emozioni di base e attribuire ad esse

un nome, mentre la componete Causa Esterna identifica la capacità di capire come fattori esterni a sé stessi possano elicitare e modulare le emozioni proprie ed altrui. Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche demografiche e il punteggio al TEC dei partecipanti allo studio.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche (media ± deviazione standard) del campione

	Femmine (n=34)	**Maschi (n=28)**	**p**
Età (media ± DS)	9.76 ± 0.43	9.78 ± 0.41	n.s.
Scolarità in anni (media ± DS)	4.6 ± 0.48	4.57 ± 0.5	n.s.
TEC	2	2	n.s.

TEC= *Test of Emotion Comprehension*; n.s.= non significativo

2.2. *Task-switching* emozionale

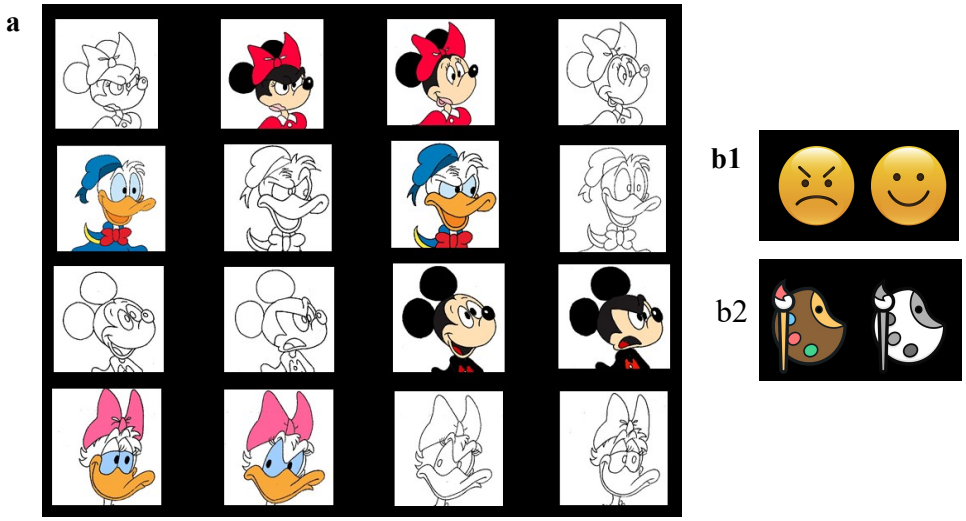
Tipicamente, il TS prevede l'esecuzione di due compiti presentati in sequenze rapide e randomizzate, ad assicurare il verificarsi di *switch* (SW-t) e *repetition trials* (REP-t) a seconda, rispettivamente, che si verifichi o meno l'alternanza tra i due diversi task. L'indicazione relativa al tipo compito da eseguire viene, di volta in volta, preannunciata dalla comparsa, sullo schermo del computer, di un *cue* a cui farà seguito lo stimolo *target*. Il compito, così strutturato, rende possibile la misurazione sia dei tempi di risposta che dell'accuratezza ottenuti dal soggetto sperimentale agli *switch* e ai *repetition trials* e dello *Switch Cost* (SC). Lo SC è definibile come il costo cognitivo sottostante i processi di riconfigurazione del *set* mentale e quindi di disancoraggio/ancoraggio dell'attenzione al variare delle richieste del compito stesso.

Sulla base di tale protocollo, abbiamo costruito un compito *ad hoc* che rispecchiasse nell'architettura il TS standard, ma che se ne discostasse relativamente ad alcuni parametri. Nel nostro paradigma, infatti, l'alternanza tra i due compiti ha riguardato:

1. un compito A “VALENZA” in cui otto diversi volti di personaggi della Walt Disney esprimevano due emozioni di base, felicità e rabbia, a valenza opposta. Un *emoticon* (che fungeva da *cue*) indicava il tipo di compito da svolgere.
2. nn compito B “COLORE” in cui lo stesso set di stimoli veniva presentato nelle due diverse condizioni bianco-nero e colorato. Una tavolozza (che fungeva da *cue*) indicava il tipo di compito da svolgere.

I due compiti, quindi, consistevano nel decidere se il volto-stimolo (Fig.1) presentato esprimeva rabbia o felicità (compito A) o se fosse colorato o in bianco-nero (compito B).

Figura 1. Set di stimoli (a) e cue (b) utilizzati nel Task-switching



b1= *cue* utilizzati per il copmito “Valenza”; b2= *cue* utilizzati per il compito “Colore”

All’interno di ogni compito le due diverse condizioni (rabbia/felicità *vs* bianco-nero/colorato) sono state bilanciate in modo che il soggetto sperimentale fosse esposto per lo stesso numero di volte a ciascuna di esse.

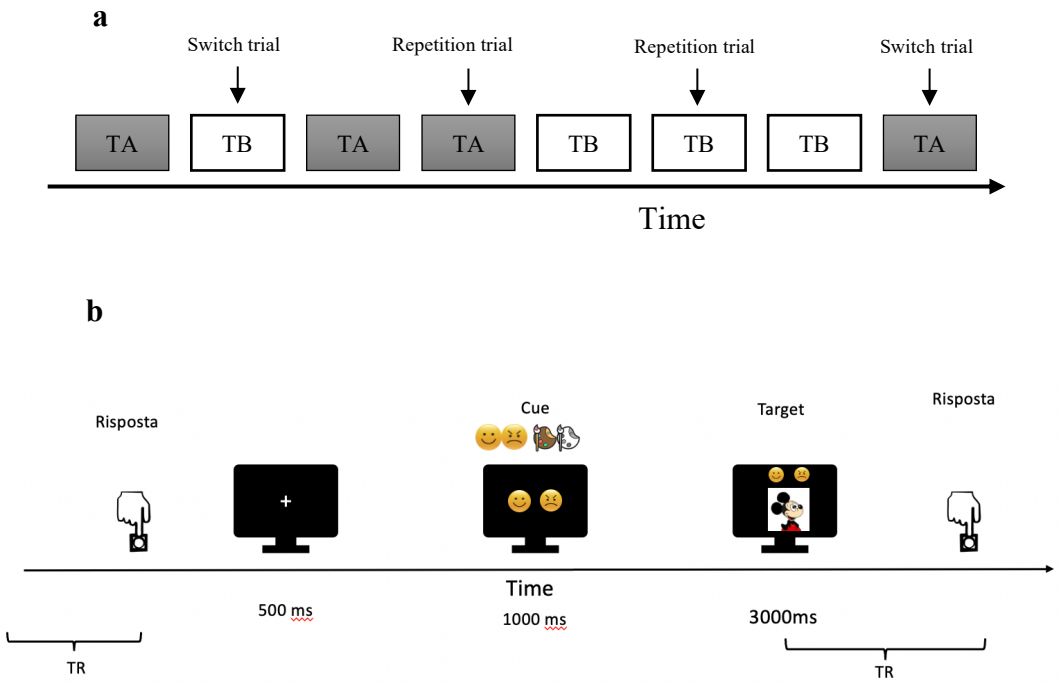
Il test, realizzato in ambiente Superlab (versione 4.0.4; Cedrus Corporation), era composto da 320 *trial*, suddivisi in 4 blocchi sperimentali, preceduti da una sessione di *training* (1 blocco di 80 trials); relativamente al *timing* degli eventi all’interno di ogni

trial, una croce di fissazione, che permaneva sullo schermo per 500 ms, era seguita dal *cue* (tempo di esposizione 1000 ms) che preannunciava il tipo di compito da svolgere e, quindi, l'arrivo del *target*, che permaneva sullo schermo 3000 ms o fino alla risposta del partecipante. Sono stati, inoltre, previsti per entrambi i compiti gli stessi due tasti di risposta contrassegnati sulla tastiera, rispettivamente, da un quadrato rosso (tasto S, dito sinistro) e uno giallo (tasto L, dito destro).

Infine, le caratteristiche del compito e del campione sperimentale hanno richiesto la preparazione di un adeguato *setting* sperimentale: in un'aula della scuola, dotata di computer, ben illuminata e insonorizzata, il bambino, accompagnato dall'insegnate, veniva accolto dallo sperimentatore. Dopo un breve colloquio, che aveva il duplice scopo di informarlo e rassicurarlo, il partecipante leggeva le istruzioni, lo sperimentatore si accertava dell'effettiva comprensione delle stesse e aveva inizio la sessione sperimentale.

Il paradigma di TS emozionale utilizzato nello studio è descritto nella Figura 2.

Figura 2. Schematizzazione del Task-switching emozionale (a) e timing degli eventi all'interno di un trial (b)



TA= task "Valenza" ("è felice o arrabbiato?"); TB = task "Colore" ("è bianco-nero o colorato?"); TR= tempo di risposta.

2.3.Analisi statistiche

Al fine di comprendere come la *performance* dei partecipanti allo studio variasse sia in relazione al tipo di *trial* (REP-t vs SW-t), sia rispetto al tipo di compito (Valenza *vs* Colore) lo scopo dello studio è stato duplice:

1. verificare se anche nella fascia d'età in cui si colloca il nostro campione il TS risulta essere sufficientemente sensibile nella misurazione del *mental set-shifting*;
2. di mettere in luce i meccanismi con cui stimoli emotigeni con valenza diversa possano modulare tale funzione esecutiva.

A tal fine, per ognuno dei due compiti e globalmente per il compito generale, sono state calcolate le seguenti variabili dipendenti: mediane dei TR (espresse in msec) dei *trial* sia *switch* che *repetition*, lo SC (espresso in msec; ottenuto sottraendo alla media dei TR SW-t quella dei REP-t) e l'accuratezza (trasformazione angolare della percentuale degli errori; y = arcsen(sqr(p)), dove sqr(p) è la radice quadrata della proporzione).

Su questi dati sono state condotte delle Analisi della Varianza miste (ANOVA) sulla *performance* globale al TS (1) e, separatamente, per i due compiti Valenza (2) e Colore (3).

Nel modello 1 sono stati considerati come fattori *within* il *Trial* (SW-t vs REP-t) e il Task (Valenza vs Colore), mentre nel 2 e nel 3 sono stati inseriti anche, rispettivamente, la Valenza (Positiva vs Negativa) e la Saturazione (Bianco-nero vs Colorato).

Sullo SC, invece, è stata condotta una Analisi della Varianza a una via (ANOVA) al fine di evidenziare le differenze nei due task e all'interno di ciascun compito relativamente alle due condizioni Positiva vs Negativa (per la Valenza) e alle condizioni Bianco-nero *vs* Colorato (per il Colore).

Il livello dell'alfa è stato fissato a $\leq 0{,}05$ e le analisi statistiche sono state effettuate con IBM SPSS Statistics (version 21.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA).

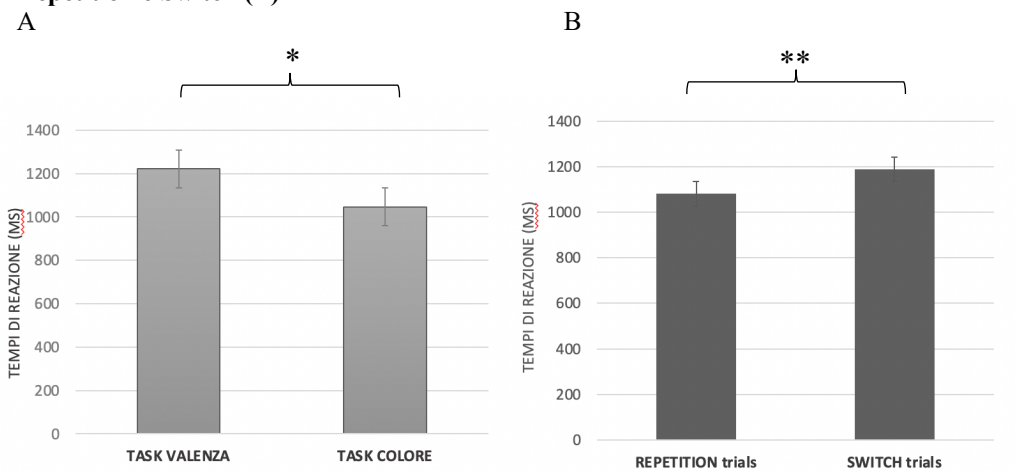
3. Risultati

Performance globale al Task-Switching

Rispetto alla performance globale al TS, le analisi statistiche condotte sui TR hanno mostrato un effetto principale significativo per il tipo di Task ($F_{1,61}$=53.8; p<.0001; ηp2 = 0,47; Fig.3A) e per il Trial ($F_{1,61}$=53.8; p<.001; ηp2 = 0,43; Fig.3B) ad indicare, rispettivamente, un incremento del tempo di risposta al compito Valenza (1221,67 ± SE 37,33), rispetto al compito Colore (1046,51 ± SE 34), così come un rallentamento della performance negli *switch trial* (1188,01 ± SE 37,81) rispetto ai *repetition* (1080,08 ± SE 30,97).

Dalle analisi non è emerso nessun effetto di interazione.

Figura 3. Differenze nei Tempi di reazione (in ms) al task Valenza e Colore (A) e nei trial Repetition e Switch (B)



*p<.001

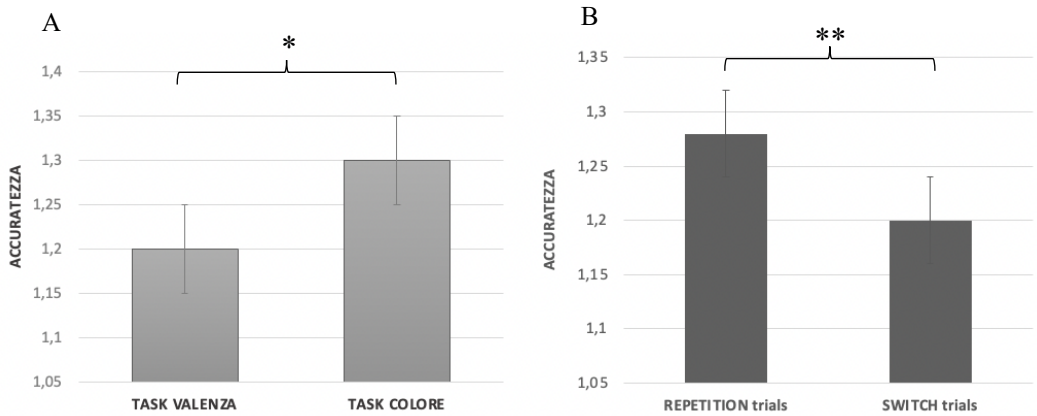
**p<.001

Rispetto all'accuratezza, i risultati ottenuti hanno mostrato un effetto principale significativo per il tipo di *Trial* ($F_{1,61}$=54,51; p<.001; ηp2 = 0,47; Fig.4A), mentre è emersa una tendenza alla significatività per il *Task* ($F_{1,61}$=3,82; p=.05; ηp2=.06; Fig.4B) ad indicare, rispettivamente, una minore accuratezza per gli Sw-t (1,21 ± SE 0,2), rispetto ai REP-t (1,28 ± SE 0,21), così come al compito Valenza (1,22 ± SE 0,26) rispetto a quello Colore (1,28 ± SE 0,25).

È emerso, inoltre, un effetto di interazione significativo *Task x Trial* ($F_{1,61}$=4,45; p=.04; ηp2 = .07) ad indicare come, mediamente, la prestazione risulti più accurata quando il

partecipante è impegnato nel compito Colore e in presenza di repetition trial (Colore REP-t = 1,32 ± SE 0.02; Colore SW-t = 1,24 ± SE 0.05; Valenza REP-t = 1,25 ± SE 0.026; Valenza SW-t = 1,2 ± SE 0.03).

Figura 4. Differenze nell'accuratezza al task Valenza e Colore (A) e nei trial Repetition e Switch (B)



*p=.05 **p<.001

Performance al task Valenza e al task Colore

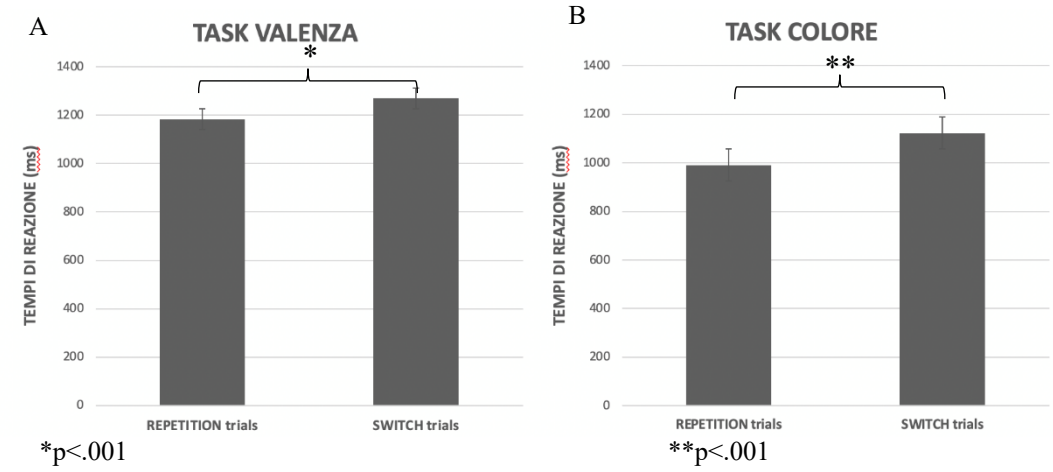
Rispetto al task Valenza, le analisi condotte sui TR hanno mostrato un effetto principale significativo per il Trial ($F_{1,61}$=19,75; p<.001; ηp2 = .24; Fig.5A) evidenziato, come atteso, da tempi di risposta più lungi negli SW-t (1270 ± SE 42,8), rispetto ai REP-t (1183,26 ± SE 33,67). Le analisi non hanno mostrato nessun altro effetto significativo o di interazione.

Relativamente all'accuratezza, i risultati hanno evidenziato un effetto principale sia per il Trial ($F_{1,61}$=19,04; p<.001; ηp2 = .24; Fig.6A) che per la Valenza ($F_{1,61}$= 23,36; p<.001; ηp2 = .28; Fig. 6B), indicando, rispettivamente una maggiore accuratezza nei REP-t (1,26 ± SE ,028), rispetto agli SW-t (1,2 ± SE ,028) e per le immagini a valenza positiva (1,6 ± SE ,02), rispetto a quelle a valenza negativa (1,45 ± SE ,03).

Inoltre, rispetto al task Colore, le analisi condotte sui TR hanno mostrato un effetto principale significativo per il Trial ($F_{1,61}$= 69,32; p<.001; ηp2 = .53; Fig.5B): mediamente i tempi di risposta sono risultati essere minori nei REP-t (990,72 ± SE 34), rispetto agli SW-t (1122,57 ± SE 35,34).

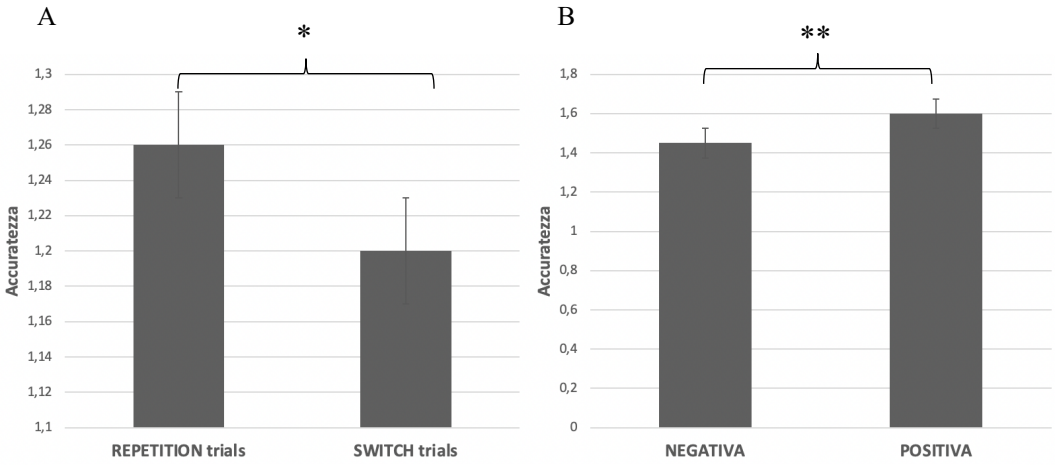
Le analisi non hanno mostrato nessun altro effetto significativo o di interazione.

Figura 5. Differenze nei Tempi di reazione (in ms) al task Valenza (A) e Colore (B) e nei trials Repetition e Switch



*p<.001 **p<.001

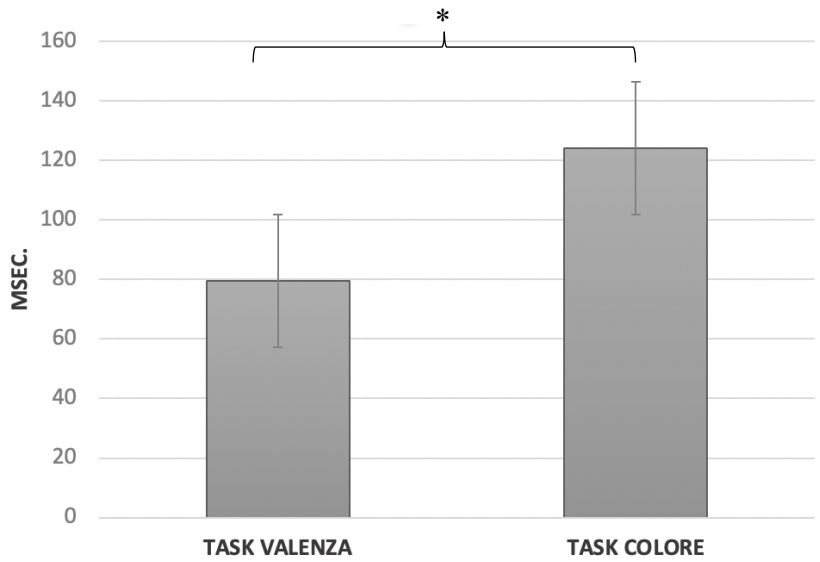
Figura 6. Differenze nell'accuratezza al task Valenza nei trial Repetition e Switch (A) e nelle immagini a valenza negativa e positiva (B)



*p<.001 **p<.001

Infine, rispetto allo SC l'ANOVA ha mostrato una differenza significativa per il Task ($F_{1,122}$= 4,9; p<.03; ηp2 = .04; Fig.7), evidenziato uno SC minore nel compito Valenza (79,64 ± SE 14.6), rispetto al compito Colore (124,2 ± SE 13.81).

Figura 7. Differenza nello Switch Cost tra i task Valenza e Colore



*p=.028

4. Discussione

In generale, i risultati emersi dal presente studio dimostrano come il *Task-switching* risulta essere sensibile nella misurazione dei processi di *mental set-shifting* e di controllo esecutivo nel comportamento già durante lo sviluppo e, in particolare, nella fascia d'età in cui si colloca il campione esaminato. Tali dati contribuiscono a confermare quanto già emerso in studi precedenti, condotti sia sull'adulto (Rogers & Monsell, 1995; Monsell & Driver, 2000; Logan, 2003) sia, in misura minore, sul bambino (Cepeda et al., 2001; Davidson et al., 2006), circa la diminuzione dei tempi di risposta e l'incremento dell'accuratezza nelle sequenze in cui non vi è l'alternanza tra i *task* (*repetition*), rispetto a quando tale condizione sperimentale (*switch*) è invece presente.

Ciò che appare interessante, inoltre, è che a modulare tale processo esecutivo interverrebbero anche i processi emozionali e, nello specifico, la valenza dello stimolo emotigeno. I dati fin qui esposti, infatti, descrivono un allungamento di tempi di risposta e una minore accuratezza che caratterizza, in generale, la performance dei partecipanti nell'esecuzione del compito emotivamente connotato (*task* Valenza), rispetto a quello neutro (*task* Colore).

Tale caratteristica viene rafforzata dai risultati ottenuti dal confronto tra la prestazione

mostrata in presenza di stimoli emotigeni a valenza opposta: una *performance* meno accurata, infatti, caratterizza le risposte fornite agli stimoli a valenza negativa, rispetto a quelli a valenza positiva.

Tipicamente, a modulare l'elaborazione di stimoli emotigeni negativamente connotati intervengono meccanismi di base che assicurano la messa in atto di pattern comportamentali veloci e adattivi (LeDoux, 1986; Barbas et al., 2003; Garcia et al., 2011). In tal senso una diminuzione dell'accuratezza sarebbe giustificata dalla necessità di rispondere immediatamente all'*input* proveniente dall'ambiente esterno. I dati sopra descritti sarebbero, quindi, interpretabili alla luce di tale meccanismo adattivo di compensazione ad opera della prontezza di risposta rispetto all'accuratezza e aggiungerebbero un tassello a quanto presente in letteratura circa l'esistenza, invece, di un effetto opposto rispetto a quanto emerso dai nostri risultati (Khosravi et al., 2020).

L'interazione tra il controllo esecutivo del comportamento, i processi attentivi e i meccanismi di regolazione del processo emozionale assicura che un comportamento *goal-directed* possa essere programmato e mandato in esecuzione, risultando adattivo e rispondente alle richieste provenienti dall'ambiente esterno.

Tale interazione è anche confermata da studi di *neuroimaging* che mostrano come durante i processi di controllo esecutivo e di regolazione del processo emozionale vi sia un ampio *overlap* di attivazione neurale nella CPF, nell'amigdala e nell'insula (Bock, 2010; Mansouri et al., 2016; Fehring et al., 2019).

Con lo scopo di indagare l'abilità di *Task-switching* in bambini alla fine del loro percorso nella Scuola Primaria e per capire se e come l'utilizzo di materiale emotivamente connotato all'interno del task elicitasse fenomeni, relativi ai tempi di risposta e all'accuratezza, diversi da quelli tradizionalmente presenti in paradigmi di *Task-switching*, è stato sviluppato un protocollo *ad hoc*, che tenesse conto anche della valenza degli stimoli. A tale scopo, sono state scelte immagini il più possibile familiari ai destinatari dello studio e che tenessero conto delle competenze e dello sviluppo dei processi emozionali ed esecutivi nella specifica fascia d'età di collocazione del nostro campione.

Indagare come la funzionalità esecutiva, e in particolare i processi di

ancoraggio/disancoraggio dell'attenzione, di *mental set-shifting* e di inibizione del comportamento, e i meccanismi con cui l'elaborazione di stimoli emotigeni interagiscano tra loro e modulino il comportamento durante lo sviluppo potrebbe contribuire alla definizione di interventi didattici.
In tal senso, la loro implementazione con quanto emerge dalla ricerca di base potrebbe favorire la messa in atto di strategie educative che tengano conto della necessità di promuovere e favorire lo sviluppo delle funzioni esecutive, funzionalmente al miglioramento del rendimento scolastico globale del bambino (Geary et al.2004; Van der Sluis et al., 2007; Ardila, 2013).

I limiti del presente studio vanno sicuramente rintracciati nella numerosità del campione; in tal senso studi futuri dovrebbero mirare ad incrementare il campione di studio. Inoltre, sarebbe sicuramente interessante tracciare una linea evolutiva di tali funzioni, somministrando il compito a popolazioni di alunni appartenenti a classi diverse della scuola primaria di primo grado e, successivamente, secondo grado: ciò permetterebbe di seguire la traiettoria ontogenetica di tali abilità esecutive e di avere quindi dei dati di confronto da usare come riferimento normotipico quando si investigano pazienti con sviluppo atipico.

Bibliografia

1. Albanese O., & Molina P., a cura di (2008). Lo sviluppo della comprensione delle emozioni e la loro valutazione. La standardizzazione italiana del test di comprensione delle emozioni (TEC). Milano: Edizioni Unicopli.

2. Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Catroppa, C. (2001). Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. *Developmental neuropsychology*, *20*(1), 385–406. https://doi.org/10.1207/S15326942DN2001_5.

3. Ardila A. (2013). Development of metacognitive and emotional executive functions in children. *Applied neuropsychology. Child*, *2*(2), 82–87. https://doi.org/10.1080/21622965.2013.748388.

4. Barbas H., Saha S., Rempel-Clower N. and Ghashghaei T., (2003), *Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression*, *BMC Neuroscience***,** 4:25.

5. Barbas, H. (2006). Organization of the principal pathways of prefrontal lateral, medial, and orbitofrontal cortices primates and implications for their collaborative interaction in executive functions. In J. Risberg & J. Grafman (Eds.), *The frontal lobes. Development*, *function and pathology* (pp. 21–68). Cambridge, UK: Cambridge University Press.

6. Bock O. (2010). Sensorimotor adaptation is influenced by background music. *Exp. Brain Res.* 203 737–741. 10.1007/s00221-010-2289-0.

7. Casey BJ, Galvan A, Hare TA. 2005a. Changes in cerebral functional organization during cognitive development. Curr Opin Neurobiol 15:239–44.
8. Cepeda, N. J., Kramer, A. F., & Gonzalez de Sather, J. C. (2001). Changes in executive control across the life span: examination of task-switching performance. *Developmental psychology*, *37*(5), 715–730.

9. Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., & Damasio, A. R. (1994). The return of Phineas Gage: Clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, *264*(5162), 1102–1105.

10. Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, *44*(11), 2037–2078. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.02.006.

11. Diamond A. 2002. Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: cognitive functions, anatomy, and biochem- istry. In: Stuss DT, Knight RT, editors. Principles of frontal lobe function. New York: Oxford University Press. p 466–503.

12. Fehring, D. J., Samandra, R., Rosa, M. G., & Mansouri, F. A. (2019). Negative Emotional Stimuli Enhance Conflict Resolution Without Altering Arousal. *Frontiers in human neuroscience*, *13*, 282. https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00282.

13. Garcia, A., Uribe, C. E., Tavares, M. C., & Tomaz, C. (2011). EEG and autonomic responses during performance of matching and non-matching to sample working memory tasks with emotional content. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *5*, 82. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00082.

14. Geary, D. C., Hoard, M. K., Byrd-Craven, J., & DeSoto, M. C. (2004). Strategy choices in simple and complex addition: Contributions of working memory and counting knowledge for children with mathematical disability. *Journal of Experimental Child Psychology*, *88*, 121–151. doi:10.1016/j.jecp.2004.03.002.

15. Genet, J. J., & Siemer, M. (2011). Flexible control in processing affective and non-affective material predicts individual differences in trait resilience. *Cognition & emotion*, *25*(2), 380–388. https://doi.org/10.1080/02699931.2010.491647.

16. Hongwanishkul, D., Happaney, K. R., Lee, W. S., & Zelazo, P. D. (2005). Assessment of hot and cool executive function in young children: age-related changes and individual differences. *Developmental neuropsychology*, *28*(2), 617–644. https://doi.org/10.1207/s15326942dn28024.

17. Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology review*, *17*(3), 213–233. https://doi.org/10.1007/s11065-007-9040-z.

18. Khosravi, P., Parker, A. J., Shuback, A. T., & Adleman, N. E. (2020). Attention control ability, mood state, and emotional regulation ability partially affect executive control of attention on task-irrelevant emotional stimuli. *Acta psychologica*, *210*, 103169. https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2020.103169.

19. Klingberg T, Forssberg H, Westerberg H. 2002. Increased brain activ- ity in frontal and parietal cortex underlies the development of visu- ospatial working memory capacity during childhood. J Cogn Neurosci 14:1–10.

20. LeDoux J., (1998), *Il cervello emotivo. Alle origini delle emozioni*, Baldini & Castoldi, Milano.

21. Logan, G. D. (2003). Executive control of thought and action. In search of the wild homunculus. Current Directions in Psychological Science, 12, 45–48. https://doi.org/10.1111/1467-8721.01223.

22. Mansouri, F. A., Fehring, D. J., Gaillard, A., Jaberzadeh, S., & Parkington, H. (2016). Sex dependency of inhibitory control functions. *Biology of sex differences*, *7*, 11. https://doi.org/10.1186/s13293-016-0065-y.

23. Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The nature and organization of individual differences in executive functions four general conclu- sions. Current Directions in Psychological Science, 21, 8–14. doi: 10.1177/0963721411429458.

24. Monsell S. (2003). Task switching. *Trends in cognitive sciences*, *7*(3), 134–140. https://doi.org/10.1016/s1364-6613(03)00028-7.

25. Monsell, S., & Driver, J. (Eds.). (2000). *Control of cognitive processes: Attention and performance:* XVIII, XVIII,. Cambridge, MA: MIT Press.

26. Ochsner, K., & Gross, J. J. (2007). The neural architecture of emotion regulation. In J. Gross (Ed.), Handbook of emotion regulation (pp. 131-57). New York: Guilford Press.

27. Pons, F., Harris, P. L., & de Rosnay, M. (2007). *Emotion comprehension between 3 and 11 years: Developmental periods and hierarchical organization. European Journal of Developmental Psychology, 1(2), 127–152.* doi:10.1080/17405620344000022.

28. Rogers, R. D., & Monsell, S. (1995). Costs of a predictible switch between simple cognitive tasks. *Journal of Experimental Psychology: General, 124*(2), 207–231. https://doi.org/10.1037/0096-3445.124.2.207.

29. Rubia K, Smith AB, Woolley J, Nosarti C, Heyman I, Taylor E, and others. 2006. Progressive increase of frontostriatal brain activation from childhood to adulthood during event-related tasks of cognitive control. Hum Brain Mapp 27:973–93.
30. Schneider, D. W., & Logan, G., D. (2009). Task switching. *Encyclopedia of Neuroscience*, vol. 9, pp. 869-874.

31. Sturaro, C., van Lier, P. A. C., Cuijpers, P., & Koot, H. M. (2011). The role of peer relationships in the development of early school-age externalizing problems. Child Development, 82(3), 758–765.

32. Tamm L, Menon V, Reiss AL. 2002. Maturation of brain function associated with response inhibition. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 41:1231–8.

33. Van der Sluis, S., De Jong, P. F., & Van der Leij, A. (2007). Executive functioning in children, and its relations with reasoning, reading, and arithmetic. *Intelligence*, 427–449. doi:10.1016/j.intell.2006.09.001.

34. Van Lier, P. A., & Deater-Deckard, K. (2016). Children's Elementary School Social Experience and Executive Functions Development: Introduction to a Special Section. *Journal of abnormal child psychology*, *44*(1), 1–6. https://doi.org/10.1007/s10802-015-0113-9.

35. Witvliet, M., van Lier, P. A., Cuijpers, P., & Koot, H. M. (2009). Testing links between childhood positive peer relations and externalizing outcomes through a randomized controlled intervention study. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 77(5), 905–915.

Conclusioni generali

Il filo conduttore del presente lavoro è stato quello di indagare in diversi contesti di analisi le funzioni esecutive e, in particolare, i processi di controllo esecutivo, di *switching* attentivo e di *mental set-shifting*.

Comprendere come tali processi cognitivi modulino, a diversi livelli, il comportamento, mediando la capacità dell'individuo di rispondere alla stimolazione proveniente dall'ambiente esterno in modo adattivo e funzionalmente al raggiungimento di uno scopo, assume particolare importanza anche alla luce dell'individuazione di strategie che possano implementare la corretta funzionalità esecutiva.

Parimenti, rintracciare fattori potenzialmente prodromici della loro alterazione sia fisiologica che patologica assumerebbe valore nella pratica clinica, nella misura in cui stimolerebbe la messa a punto di strategie di intervento aventi il duplice fine di intervenire precocemente e, di conseguenza, rallentare il decadimento esecutivo.

A questo punto, ci si potrebbe chiedere il perché dello studiare la funzionalità esecutiva attraverso il *Task-switching*.

Provando ad immaginare una qualsiasi situazione di vita reale o quotidiana, ci si può facilmente rendere conto di quanto spesso ognuno di noi sia costretto a spostare l'attenzione dall'attività che sta svolgendo e riallocarla verso la nuova fonte di stimolazione, che compete, a sua volta, con altre informazioni, per l'accesso al nostro sistema percettivo prima e quindi a quello cognitivo. Tale passaggio è assicurato dalla capacità di operare uno *switch* da un *set* mentale ad un altro e di allocare la giusta quantità di risorse attentive al nuovo compito perché più funzionale, in un dato contesto, al raggiungimento di un obiettivo.

Alla luce di tali considerazioni, ho declinato lo studio dell'abilità di Task-switching tenendo conto di come essa possa assumere caratteristiche peculiari durante lo sviluppo, risentendo dei processi di maturazione anatomo-funzionali che caratterizzano lo sviluppo ontogenico e quindi lo sviluppo della funzionalità cognitiva durante l'infanzia.

A tal proposito, ciò che emerge dai nostri dati è che i processi e le caratteristiche che regolano la flessibilità cognitiva e comportamentale e, nello specifico, il *set-shifting* entrano in gioco già tra i 9 e 10 anni d'età: l'allungamento dei tempi di risposta e la minore accuratezza che caratterizza la performance del nostro campione sperimentale, infatti, ricalca i *pattern* di *switching* tipici dell'adulto.

Considerata la centralità che la funzionalità esecutiva riveste nell'attività sportiva di tipo agonistico, è stato altresì indagato come i processi di ancoraggio e disancoraggio dell'attenzione, la flessibilità e l'elaborazione del *feedback*, implicati nel *task-switching*, assumessero caratteristiche diverse in relazione al ruolo rivestito dal giocatore in uno sport di squadra. I dati a disposizione depongono a favore della possibilità di delineare, almeno tra i giocatori di pallavolo, "stili esecutivi" diversi, ciascuno caratterizzato da un altrettanto diverso grado di flessibilità cognitiva e, quindi, comportamentale. Tali considerazioni potrebbero avere il duplice scopo di contribuire sia all'implementazione di strumenti che coadiuvino i selezionatori e gli allenatori nella fase di reclutamento, sia, successivamente, alla formazione dell'atleta e ad una migliore individuazione del suo ruolo all'interno della squadra.

Dopo aver indagato i processi che mediano la performance al task-switching in situazioni di preservata funzionalità attentiva ed esecutiva, la domanda successiva è stata relativa a quanto i danni provenienti da particolari condizioni cliniche o da patologie neurodegenerative, rispettivamente la Cefalea e la Malattia di Huntington, potessero alterare funzionalmente il controllo esecutivo del comportamento e la capacità di *mental set-shifting*.

Nel primo caso, quanto emerso dallo studio potrebbe confermare l'esistenza di uno specifico decadimento della performance che, in modo dipendente sia dalla gravità della sintomatologia che della classe diagnostica (Cefalea cronica, Cefalea Episodica a bassa ed alta frequenza), caratterizzerebbe i pazienti con emicrania episodica ad alta frequenza.

Nel secondo caso, invece, i dati hanno, innanzitutto, confermato la precoce e specifica compromissione a carico del controllo esecutivo e come essa sia osservabile ben prima dell'onset della sintomatologia motoria, a ricalcare le alterazioni anatomo-funzionali a carico dei circuiti fronto-striatali presenti nelle fasi *pre-manifest* e *prodromal* della Malattia di Huntington. In secondo luogo, la possibilità di indagare attraverso il task-switching le potenziali variazioni della performance esecutiva nelle fasi pre-sintomatiche della MH ha confermato come tale paradigma sia sufficientemente sensibile e utilizzabile anche nella pratica clinica, funzionalmente alla misurazione del progressivo executive impairment che caratterizza tale patologia.

Concludendo, le funzioni esecutive modulano il comportamento umano, rendendo l'individuo in grado di far fronte, on line e in maniera flessibile, alle richieste provenienti

dall'ambiente esterno. In tal senso, hanno una spiccata funzione adattiva, perché assicurano, a vari livelli, il successo dell'azione.

Va rintracciata in questo, a mio avviso, l'urgenza di continuare ad indagare tali processi cognitivi, utilizzando frame di lettura sempre diversi che rendano conto della loro complessità e del loro essere interfaccia tra il flusso di informazione indifferenziata afferente dall'ambiente esterno e la trasduzione di esse in comportamento complesso e finalizzato.

Prospettive future

Questo lavoro di tesi ha avuto come obiettivo ultimo quello di provare a dimostrare come anche la ricerca di base possa contribuire, con strumenti e paradigmi propri, all'incremento di quanto già, in alcuni casi, risulta consolidato: le Funzioni Esecutive assicurano la corretta funzionalità cognitiva dell'individuo. Parallelamente, danni a carico di tali funzioni cognitive superiori compromettono severamente e in maniera pervasiva la funzionalità globale dell'individuo.

In quest'ottica, la flessibilità cognitiva e quindi comportamentale ci rende particolarmente abili nel programmare, sequenziare e mandare in esecuzione azioni complesse *goal-directed.*
Essa, inoltre, rende conto della capacità di modificare il proprio *mental-set*, secondariamente alle richieste derivanti da un ambiente esterno dinamico e mutevole. A mediare e permettere lo *switch* intervengono i processi di ancoraggio/disancoraggio dell'attenzione grazie al *processing* del contesto e del *feedback*.

Sperimentalmente, tale alternanza (tra *task* o situazioni *real-life*) esprimerà un costo cognitivo (*switch cost*) e un incremento dei tempi di risposta maggiore rispetto ad una condizione, sperimentale o no, in cui essa non è presente (Roger & Monsell, 1995).

Cosa succede, però, quando l'alternanza non riguarda due soli set mentali ma ne prevede un terzo? E quanto e in che modo la diversità dei *task* e, quindi, dei *mental-set* interferisce e modula il comportamento dell'individuo (Mayr & Keele, 2000; Picazio et al., 2020), secondariamente al *set-alternation cost* (Mayr, 2000)? Il processo cognitivo che spiega e regola le variazioni di prestazione di tale condizione prende il nome di *Backward Inhibition* (BI; Hubner et al., 2015; Sdoia & Ferlazzo, 2015). Tale meccanismo opera inibendo il recupero e l'accesso alla rappresentazione mentale del *task* appena eseguito, al fine di facilitarne l'esecuzione di uno nuovo.
Sperimentalmente, la prestazione sarà, quindi, migliore sia in termini di accuratezza che di tempi di reazione, se la sequenza dei *task* è formulata in modo da garantire l'alternanza dei tre compiti (ad es., C-B-A), rispetto a quando essa non è prevista (ad es., A-B-A; Koch et al., 2010).

In quest'ottica e tenendo conto dell'importanza che la BI riveste nella modulazione del comportamento, particolarmente interessante apparirebbe, in studi futuri, indagare tale meccanismo approfondendo i correlati neurali anche ricorrendo a tecniche elettrofisiologiche oltre che comportamentali.

Altrettanto interessante risulterebbe tracciare la potenziale traiettoria temporale dello sviluppo della BI, rintracciandone il *life-span* e le caratteristiche del decadimento funzionale per comprendere come essa moduli, nell'intero arco di vita, la funzionalità cognitiva globale.

In tal senso, come naturale evoluzione della presente tesi di Dottorato, ho realizzato in ambiente Superlab un protocollo standard di *Task-switching* con *Backward Inhibition*, in cui l'alternanza tra i compiti viene garantita dalla presenza di tre *task*, con lo scopo di osservare in varie fasce d'età e nella popolazione generale e possibilmente in quella patologica le potenziali modificazioni della BI. La somministrazione del *task* è attualmente in corso e, sperabilmente negli anni a seguire, potrà offrire una risposta empiricamente basata ai quesiti posti nei paragrafi precedenti.

Bibliografia

1. Hübner, M., Dreisbach, G., Haider, H., & Kluwe, R. H. (2003). Backward inhibition as a means of sequential task-set control: evidence for reduction of task competition. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition*, *29*(2), 289–297. https://doi.org/10.1037/0278-7393.29.2.289.

2. Koch, I., Gade, M., Schuch, S., & Philipp, A. M. (2010). The role of inhibition in task switching: a review. *Psychonomic bulletin & review*, *17*(1), 1–14. https://doi.org/10.3758/PBR.17.1.1.

3. Mayr, U. (2002). Inhibition of action rules. *Psychonomic Bulletin & Review, 9*, 93–99.
4. Mayr, U., & Keele, S. W. (2000). Changing internal constraints on action: the role of backward inhibition. *Journal of experimental psychology. General*, *129*(1), 4–26. https://doi.org/10.1037//0096-3445.129.1.4.

5. Picazio, S., Foti, F., Oliveri, M., Koch, G., Petrosini, L., Ferlazzo, F., & Sdoia, S. (2020). Out with the Old and in with the New: the Contribution of Prefrontal and Cerebellar Areas to Backward Inhibition. *Cerebellum (London, England)*, *19*(3), 426–436. https://doi.org/10.1007/s12311-020-01115-9.

6. Rogers, R.D., & Monsell, S. (1995). Cost of a predictable switch between simple cognitive tasks. *Journal of Experimental Psy- chology: General, 124,* 207–231.

7. Sdoia, S., & Ferlazzo, F. (2008). Stimulus-related inhibition of task set during task switching. *Experimental psychology*, *55*(5), 322–327. https://doi.org/10.1027/1618-3169.55.5.322.

Ringraziamenti

Il presente lavoro di tesi non sarebbe stato possibile senza la preziosa collaborazione con Istituzioni e colleghi che, a vari livelli, con diverse modalità e in diversi momenti, hanno contribuito alla realizzazione degli studi in esso raccontati, nonché alla mia crescita personale e professionale.

Ringrazio, pertanto, il Dottor Ferdinando Squitieri (Huntington and Rare Diseases Unit, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza Hospital, San Giovanni Rotondo) per aver continuamente stimolato il dibattito e la spinta a fare meglio.

I miei ringraziamenti vanno, inoltre, alla Professoressa Laura Mandolesi (Dipartimento di studi Umanistici, Università degli studi di Napoli Federico II, Napoli) e al Professor Fabrizio Vernieri (OS Cefalee e Neurologia, Università Campus Bio-Medico, Roma) per il prezioso aiuto nella realizzazione di alcuni studi qui raccontati.

Ringrazio il Dottor Simone Migliore (Huntington and Rare Diseases Unit, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza Hospital, San Giovanni Rotondo), persona di rara umanità e competenza. Il suo continuo supporto professionale e personale hanno rappresentato una guida fondamentale durante il mio percorso formativo.

Infine, ringrazio il Professor Giuseppe Curcio mio mentore in ogni importante traguardo della mia esperienza accademica. L'onestà intellettuale, la competenza, l'umanità, il suo punto di vista mi hanno insegnato a pensare fuori dagli schemi, a trovare soluzioni diverse a problemi noti, ad accogliere anziché allontanare.

Un ultimo ringraziamento va a tutte le persone che hanno prestato il loro tempo agli sperimentatori: senza la loro generosità nulla di tutto questo sarebbe stato realizzabile.

Dalla cooperazione, dallo scambio, dal dibattito, dal lavoro di squadra si esce sempre arricchiti.