

📄 Gli articoli di questa sezione sono sottoposti a referaggio doppiamente cieco (double blind peer review process) e seguono gli standard in uso per le pubblicazioni scientifiche a livello internazionale ed accettati dalle principali banche dati citazionali

La Batteria per le Funzioni Esecutive nell'Addiction - BFE-A: un nuovo tool digitalizzato per lo screening neurocognitivo

Michela Balconi*[^], Doriana Losasso**, Alessandra Balena**, Davide Crivelli*[^]

SUMMARY

■ According to recent neurocognitive models of addictions, a vicious combination of altered executive functions (EF) and dysfunctional reward system represents a main determinant of clinical picture. Executive dysfunctions also have a great impact on worsening addiction disorders as well as on treatment outcomes. Thus, detecting executive dysfunctions with sensitive tools is crucial in order to tailor therapeutic and rehabilitative interventions to patients. We here report the testing of the Battery for Executive Functions in Addiction (BFE-A), a novel battery for EF screening. 151 patients with Substance-Use Disorder and 56 health participants completed the seven digitized BFE-A subtests tapping on: learning and memory, working memory, cognitive flexibility, focused attention, attention regulation, and inhibitory control. First-level statistical analyses highlighted lower performance of the clinical sample with respect to healthy participants across all the battery subtests, though verbal memory and focused attention proved to be the most impaired functions. Regression analyses, then, revealed that longer abstinence led to greater memory performance and that a longer history of substance abuse specifically led to less efficient information-processing speed. Findings provide support to the evaluation of the BFE-A as a brief but informative screening battery, potentially complementing the diagnostic process in clinical settings. ■

Keywords: Addiction, Executive Functions, Assessment, Substance Use disorder, Cognitive screening.

Parole chiave: Dipendenza, Funzioni esecutive, Assessment, Disturbo da uso di sostanze, Screening cognitivo.

First submission: 14/04/2023, accepted: 4/06/2023

1. Introduzione

Nonostante ci sia consenso generale sul fatto che strutture e funzioni cerebrali alterate supportino i disturbi da addiction, incorporare le evidenze emergenti dalle ricerche nell'ambito delle neuroscienze alla pratica clinica per la cura delle dipendenze non è esperienza comune (Verdejo-García *et al.*, 2019). Su tale premessa si è costituito il Neuroscience Interest Group (NIG) all'interno dell'International Society of Addiction Medicine (ISAM) con l'intento di colmare questa discontinuità tra ricerca neuroscientifica e clinica e delineare alcune raccomandazioni

per la valutazione (assessment) e la riabilitazione neurocognitiva nelle dipendenze (Verdejo-García *et al.*, 2019).

È, infatti, consolidata l'evidenza di deficit neurocognitivi nei Disturbi da Uso di Sostanze (DUS) e di come tali deficit, seppur lievi, siano frequenti (prevalenza lifetime: 35%-70%; Fernández-Serrano *et al.*, 2010; Fernández-Serrano, Pérez-García e Verdejo-García, 2011; Yücel *et al.*, 2007) e influenzino il mantenimento del comportamento d'abuso e le ricadute (Stevens *et al.*, 2015), nonché l'efficacia del trattamento (Domínguez-Salas *et al.*, 2016; Stevens *et al.*, 2014). Accanto a specifici deficit associati agli effetti delle diverse sostanze, un'alterazione delle Funzioni Esecutive (FE) è oggi considerata trasversale ai DUS e alle dipendenze comportamentali (Antons, Brand e Potenza, 2020; Brand *et al.*, 2019; Fernández-Serrano *et al.*, 2011; Iannidis *et al.*, 2019; van Timmeren *et al.*, 2018) e rappresenta un'importante caratteristica transdiagnostica a diverse condizioni psicopatologiche (Balconi e Finocchiaro, 2016; Buckholtz e Meyer-Lindenberg, 2012; Crivelli e Balconi, 2021; Goschke, 2014; Millan *et al.*, 2012; Nolen-Hoeksema e Watkins, 2011; Pagnoni *et al.*, 2022; Snyder, Miyake e Hankin, 2015). Anche gli

* International research center for Cognitive Applied Neuroscience (IrcCAN), Facoltà di Psicologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano.

[^] Research Unit in Affective and Social Neuroscience, Dipartimento di Psicologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano.

** Ser.D. Canzio, Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano.

studi di neuroimaging mostrano come un'alterazione funzionale e/o strutturale delle aree frontali, parietali, cingolate e/o insulari – nodi centrali del Central Executive Network e del Saliency Network che supportano le funzioni cognitive superiori e la regolazione dell'attenzione (Menon, 2011) – sia spesso associata a diverse psicopatologie (tra cui disturbi d'ansia, disturbi depressivi, disturbi correlati a sostanze e disturbi da addiction), predicendo prestazioni neurocognitive più deboli nei pazienti (McTeague, Goodkind e Etkin, 2016). Nello specifico, nei casi di pazienti affetti da addiction, sono stati più sistematicamente identificati deficit a carico di controllo inibitorio, dell'attribuzione della salienza (per stimoli associati al comportamento o alla sostanza di abuso), della regolazione dell'attenzione (ad es. gestione delle risorse cognitive nei compiti di attenzione focalizzata, divisa o sostenuta), dei processi decisionali (decision-making), della pianificazione del comportamento, della flessibilità cognitiva, dell'apprendimento e monitoraggio degli errori e della regolazione emotiva (Antons *et al.*, 2020; Bechara, 2005; Koob e Volkow, 2016; Verdejo-García *et al.*, 2006). Tali disturbi cognitivi risultano neurobiologicamente correlati a un'alterazione dei circuiti dopaminergici mesocorticolimbici e glutamatergici corticostriatali nelle aree prefrontali (Goldstein e Volkow, 2011; Koob e Volkow, 2016). Inoltre, una alterazione delle aree insulari e cingolate è ritenuta determinante per la compromissione del decision-making, dell'auto-consapevolezza e della metacognizione (Goldstein *et al.*, 2009; Maracic e Moeller, 2021).

Tali osservazioni empiriche e cliniche sono coerenti con i modelli neurocognitivi dei quadri di old/new addiction, i quali postulano come una funzionalità alterata delle aree prefrontali, un inefficiente controllo esecutivo e un adattamento disfunzionale del sistema di ricompensa si combinino per sostenere la spinta patologica verso la sostanza o, nelle dipendenze comportamentali (come gioco d'azzardo patologico, dipendenza da Internet, dipendenza da social network, shopping compulsivo, ecc.), lo stimolo additivo. Secondo tali modelli integrativi, l'alterazione del funzionamento esecutivo, dei meccanismi inibitori, della sensibilità alla ricompensa e del processo decisionale in persone con addiction contribuisce in larga parte anche al rischio di ricadute, nonché alla difficoltà mostrata dai pazienti nel decidere di sospendere i comportamenti disfunzionali e mantenere tale decisione nel tempo (Balconi, Campanella e Finocchiaro, 2017; Balconi e Finocchiaro, 2016).

Sul piano della rilevanza clinica, le compromissioni esecutive, in particolare il bias attentivo (Waters, Marhe e Franken, 2012) e impulsività nel decision-making (Domínguez-Salas *et al.*, 2016; Stevens *et al.*, 2015), risultano predittive di ricadute – sia durante che dopo il trattamento. Tali compromissioni, accanto agli errori perseverativi, risultano associate anche al drop-out (Aharonovich *et al.*, 2008; Brorson *et al.*, 2013; Copersino *et al.*, 2012; Verdejo-García *et al.*, 2012). Inoltre, deficit relativi a scarsa consapevolezza del disturbo, negazione del bisogno di cura (Dean *et al.*, 2015; Goldstein *et al.*, 2009) e ridotta motivazione alla cura e al cambiamento (Blume e Marlatt, 2009; Blume, Schmalig e Marlatt, 2005) riducono la compliance e l'ingaggio nel trattamento e, insieme ai deficit di attenzione e memoria, limitano le capacità del paziente di beneficiare delle talk therapies, la cui efficacia dipende anche dall'integrità delle funzioni cognitive (Aharonovich *et al.*, 2018; Carroll *et al.*, 2011).

Le anomalie sopradescritte costituiscono pertanto un target di primaria importanza nella cura dei pazienti con addiction. La valutazione delle disfunzioni esecutive rappresenta un passaggio tanto cruciale quanto, attualmente, sottorappresentato

nell'assessment di routine dei servizi. Integrata nel processo diagnostico, la valutazione della compromissione esecutiva – che sia correlata all'addiction e/o a fattori di vulnerabilità preesistenti (ad es. traumi infantili, ADHD, comorbidità) – risulta necessaria per una piena comprensione del funzionamento cognitivo attuale del paziente e dei suoi comportamenti disfunzionali, al fine di proporre strategie e interventi terapeutici/riabilitativi appropriati, su misura, fruibili e mirati.

In linea con tali premesse e con le indicazioni del NIG dell'ISAM – in particolare, il riferimento a costrutti basati sui modelli teorici più recenti, l'attenzione all'agevolezza, e il focus su domini clinicamente rilevanti e predittivi – è stata recentemente sviluppata una nuova batteria finalizzata a fornire in modo sensibile e specifico una profilazione neurocognitiva rapida dei pazienti afferenti ai servizi per le dipendenze: la Batteria per le Funzioni Esecutive nell'Addiction (BFE-A).

Come è noto, la popolazione clinica di persone con addiction è diversa dalle coorti cliniche per le quali gli strumenti di screening cognitivo a oggi più diffusi nei servizi e/o negli studi sono stati progettati – ad es. Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein *et al.*, 1975), Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Nasreddine *et al.*, 2005), Frontal Assessment Battery (FAB; Dubois *et al.*, 2000), Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS; Keefe *et al.*, 2004), Neuropsychological Assessment Battery Screening Module (NAB-SM; Grohman and Fals-Stewart, 2004). I pazienti con DUS e, ancor di più, con quadri di dipendenza comportamentale sono infatti caratteristicamente più giovani rispetto ai pazienti geriatrici e neurologici con cui sono stati validati e tarati gli strumenti di screening tradizionali. Inoltre, i deficit presentati dai pazienti con addiction, soprattutto all'inizio della storia d'abuso o della messa in atto di comportamenti disfunzionali, sono solitamente di lieve entità e richiedono una valutazione più fine (Balconi e Crivelli, 2021). Pertanto, la batteria BFE-A è stata implementata integrando test neuropsicologici digitalizzati e compiti neurocognitivi computerizzati al fine di aumentarne la capacità discriminante e la sensibilità, grazie a un maggiore controllo sulle procedure di somministrazione e alla precisione nella presentazione degli stimoli e raccolta delle risposte (Crivelli *et al.*, 2022).

Oltre ciò, al fine di rispecchiare la variabilità delle compromissioni neurocognitive nei DUS, la batteria è stata ideata su una struttura modulare costituita da diversi subtest che indagano specifici domini del funzionamento esecutivo e che forniscono indici indipendenti di performance e di errore (Balconi *et al.*, 2022b). La struttura modulare consente, in funzione di determinate esigenze del contesto o del paziente (ad es. limiti di tempo, importanti deficit di attenzione sostenuta, necessità di un'analisi diagnostica mirata), di somministrare solo alcuni specifici subtest, ottimizzando così l'efficienza del processo di assessment o della verifica degli effetti di interventi terapeutici/riabilitativi. Inoltre, per aumentare la fruibilità dello strumento nei servizi di cura, considerando le problematiche di compliance, impulsività e/o inerzia dei pazienti e le scarse risorse di tempo, la batteria ha tempi di somministrazione e correzione rapidi. Infine, i materiali e le modalità di somministrazione sono stati progettati per essere facilmente implementati e per semplici da usare nei contesti clinici reali, indipendentemente dalle specifiche risorse tecnologiche e digitali disponibili.

La progettazione della nuova batteria ha preso avvio dalla definizione dello stato dell'arte sugli strumenti di valutazione neuropsicologica nelle dipendenze, attraverso una mappatura dei test neuropsicologici principalmente in uso nei servizi per le dipendenze nel contesto nazionale e l'analisi della letteratura

ra nazionale e internazionale sull'efficacia e sulla validità dei test neuropsicologici sui deficit esecutivi nei DUS. I primi step hanno portato alla creazione di una versione beta della batteria. La prima versione è stata, quindi, sottoposta a un test pilota con una coorte clinica di 30 pazienti con DUS al fine di valutarne l'efficienza e l'usabilità, oltre alla validità di costruito e di facciata. Le osservazioni degli utenti e di esperti terzi emerse durante il testing pilota sono state, infine, utilizzate per affinare e ottimizzare i subtest e i materiali che costituiscono la batteria al fine di produrre una versione finale.

La batteria BFE-A è costituita da sette sub-test: Test di Memoria Verbale – TMV, Test di Memoria di Lavoro – TML, Test di Attenzione Focalizzata – TAF, Test di Fluenza Verbale – TFV, Test di Fluenza Non-verbale – TFNV, Modified Stroop Task per l'Addiction – MSTa, Modified Go/No-go Task per l'Addiction-MGTA.

Ciascun subtest è stato selezionato e adattato per indagare specifiche funzioni:

- TMV: apprendimento verbale e memoria a breve/lungo termine attraverso una serie immediata e differita di trial di rievocazione;
- TML: span della memoria di lavoro, manipolazione e immagazzinamento di informazioni nel breve termine;
- TAF: meccanismi di attenzione focalizzata, abilità di identificare e selezionare stimoli rilevanti ignorando i distrattori;
- TFV: flessibilità cognitiva con materiale verbale e integrità dei meccanismi di accesso e selezione lessicali;
- TFNV: flessibilità cognitiva con materiale non-verbale e integrità dei processi generativi e creativi;
- MSTa: processi di regolazione dell'attenzione e di controllo dell'interferenza semantica o della salienza di stimoli relativi a sostanze (alcol, cocaina, eroina, cannabis);
- MGNTA: controllo esecutivo e risposta di inibizione nei disturbi additivi, bias attentivo per stimoli salienti associati a contesti o esperienze addiction relativi.

La struttura della BFE-A comprende, quindi, sia test neuropsicologici digitalizzati sia compiti neurocognitivi computerizzati in grado di rilevare deficit esecutivi lievi, la cui manifestazione potrebbe eludere i tradizionali test cognitivi.

Ciascun subtest fornisce una serie di misure cronometriche, di accuratezza e di errore, che vengono convertite in indici di prestazione singoli e composti che rispecchiano il grado di funzionalità o compromissione del dominio cognitivo esaminato. Gli indici sono espressi su una scala metrica comune con range 0-100, permettendo – oltre alla definizione del profilo generale dell'alterazione delle FE associate al DUS – un'analisi comparativa delle prestazioni ai vari subtest, sia tra i diversi aspetti della performance del paziente a un singolo subtest (comparabilità intra-test) sia tra i diversi subtest (comparabilità inter-test). Tale ricchezza di indici consente una profilazione neurocognitiva dettagliata, consentendo di cogliere punti di forza e debolezza nei singoli profili individuali in preciso momento della patologia e fornendo informazioni preziose per la pianificazione di ulteriori indagini diagnostiche mirate o di interventi di potenziamento/riabilitazione personalizzati, in linea con le capacità residue e dei bisogni specifici del paziente. Ulteriori informazioni sulla natura e il calcolo di tali indici e metriche di prestazione sono riportate nel manuale della batteria (Balconi *et al.*, 2022a). Ulteriori informazioni sulla selezione e revisioni dei subtest inclusi nella versione finale della batteria, nonché sulle specifiche tecniche per la somministrazione (es. durata, istruzioni, indicazioni sulle modalità di utilizzo), sono disponibili nel manuale della batteria (Balconi *et al.*, 2022a).

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'applicabilità, la robustezza e l'informatività della BFE-A in pazienti con DUS e l'influenza di variabili quali storia di abuso, durata dell'astensione pre-assessment sulle prestazioni dei partecipanti

2. Materiali e metodi

2.1. Campione e procedura

Sono stati quindi testati con BFE-A 151 pazienti con DUS (gruppo Clin, con diagnosi secondo DSM-V) – di cui 117 maschi e 34 femmine, età media: 41.73, scolarità: 4-21, afferenti al Ser.D. Canzio dell'ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano o accolti presso Comunità Alcolologica e Doppia Diagnosi di Castelfranco Veneto (TV) – e 56 soggetti sani (gruppo healthy subjects o HS) – di cui 17 maschi e 39 femmine, età media: 35.96, scolarità: 8-22, reclutati dall'International research center for Cognitive Applied Neuroscience (IrcCAN) dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano. I partecipanti HS non presentavano alcun legame di vicinanza o parentela con i pazienti del gruppo clinico o con persone con storia di DUS.

Per una maggiore validità ecologica e rappresentatività della coorte clinica, abbiamo optato per uno studio osservazionale caso-controllo basato su campionamento di convenienza stratificato in base alla storia clinica. Tale procedura di reclutamento ci ha permesso di raccogliere un campione ecologicamente valido, che rispecchiasse le caratteristiche della popolazione clinica che effettivamente si presenta ai servizi di cura per le dipendenze.

Il progetto e le relative procedure sperimentali sono stati riveduti e approvati dal Comitato Etico competente, nel rispetto delle regole e degli standard della Dichiarazione di Helsinki e successive revisioni. Tutti i partecipanti hanno liberamente dato il loro consenso informato scritto per la partecipazione al progetto.

2.2. Analisi dei dati

Al fine di indagare la validità, l'informatività e il potenziale clinico della batteria, i punteggi dei subtest sono stati esplorati tramite analisi statistiche descrittive e inferenziali. Come passaggio preliminare per l'analisi inferenziale, la composizione dei campioni Clin e HS è stata indagata tramite statistiche descrittive, esplorando le variabili sociodemografiche delle due coorti (Clin e HS).

Come primo step esplorativo, è stata indagata la capacità dei subtest di evidenziare differenze significative nelle prestazioni dei pazienti con DUS rispetto ai soggetti sani. In particolare, le metriche delle performance e le misure cronometriche sui tempi di risposta sono state analizzate tramite i test t di Welch per campioni indipendenti utilizzando il Gruppo (Controllo vs. Clinico) come fattore principale. La dimensione degli effetti statisticamente significativi è stata stimata calcolando l'indice *d* di Cohen (1988). Come secondo step di analisi inferenziale, abbiamo testato l'influenza di due fattori clinici – la Storia d'uso delle sostanze (n. di anni di consumo) e la durata dell'Astenzione prima dell'assessment (n. di giorni) – sulle performance dei pazienti, al fine di indagare ulteriormente il potenziale e l'informatività della batteria. In particolare, il ruolo di tali predittori è stato indagato, insieme ai fattori Età e Scolarità, tramite regressione lineare multipla stepwise. La metrica R-quadro è

stata usata come stimatore della dimensione dell'effetto per l'indagine della relazione di dipendenza tra predittori e variabili dipendenti (Cohen, 1988). Tutte le analisi statistiche inferenziali sono state condotte con livello di significatività $\alpha = 0.05$. I dati sono stati esplorati e analizzati tramite pacchetto software SPSS.

3. Risultati e discussione

Le analisi descrittive e inferenziali esplorative hanno evidenziato, in particolare, che: (i) la composizione del campione clinico è qualitativamente coerente con le principali caratteristiche della popolazione clinica dei servizi di cura delle dipendenze nel contesto nazionale; (ii) la batteria, in generale, evidenzia differenze di performance tra pazienti e soggetti di controllo, sebbene la dimensione di tali differenze vari tra i diversi subtest; e (iii) alcuni subtest – nello specifico, TMV e MSTA – sembrano più sensibili di altri a fattori clinici come gli anni di uso e il periodo di astensione.

Per quanto riguarda il primo punto, le statistiche descrittive hanno evidenziato come la maggior parte dei pazienti del campione clinico avesse un'età compresa tra i 30 e 49 anni (62,2% del campione), dato in linea con il profilo di età degli utenti dei servizi di cura delle dipendenze (Dipartimento per le Politiche Antidroga, 2022; Ministero della Salute, 2022). Tale popolazione, nel nostro contesto sociale e culturale, è infatti costituita principalmente da adulti che spesso utilizzano alcol o presentano profili di poliabuso, un quadro tipico che trova riscontro nel presente campione clinico, che può quindi ritenersi ecologicamente valido. Inoltre, circa il 12% del campione clinico era costituito da pazienti in tarda adolescenza o giovani adulti. Tale peculiare struttura del campione clinico, costituito per circa tre quarti (74,1%) da soggetti di età inferiore ai 50 anni, rappresenta uno dei punti di forza della BFE-A e del suo attuale dataset. Tale prevalenza di partecipanti giovani/adulti nel campione normativo clinico risponde, infatti, all'esigenza metodologica e clinica che ha guidato l'ideazione, la progettazione e l'implementazione della batteria: il bisogno di uno strumento di screening mirato a valutare le FE in quadri di addiction e validato anche su una popolazione giovane adulta. Per quanto riguarda la distribuzione per genere, il campione clinico rispecchia i dati di prevalenza del DUS nei maschi (EMCDDA, 2022; NIDA, 2022). Per quanto riguarda il secondo punto, le prime analisi inferenziali hanno rivelato performance peggiori nei pazienti con DUS rispetto al campione HS in tutti i subtest. Ciò è coerente con le evidenze cliniche ed empiriche relative alle sequele neurocognitive dell'uso di sostanze (Crivelli e Balconi, 2021; Fernández-Serrano *et al.*, 2011; Koob e Volkow, 2016; Yücel *et al.*, 2007) e con la possibilità di rilevare il deterioramento dei meccanismi regolatori coinvolti nell'orientamento delle risorse cognitive e nell'inibizione comportamentale, nonché nell'elaborazione e consolidamento delle informazioni. Più nello specifico, considerando le stime di grandezza degli effetti significativi (si veda Tabella 1), il calcolo dei valori di Cohen ha mostrato che le differenze più ingenti tra i gruppi riguardano la rievocazione immediata e differita di informazioni verbali (TMV) e l'attenzione focalizzata (TAF). Seguono poi le performance ai subtest di fluency verbale e non verbale (TFV e TFNV) e di efficienza del controllo inibitorio (MGNTA), con effetti moderati-grandi. Infine, le statistiche inferenziali hanno mostrato che lo span di memoria di lavoro (TML) e l'efficienza dei meccanismi di inibizione dell'interferenza e regolazione dell'attenzione (MSTA),

pur mostrando differenze significative tra le prestazioni dei pazienti e dei soggetti di controllo, erano associati a effetti minori.

Tab. 1 - Sinossi dei risultati delle statistiche inferenziali di confronto tra i le coorti clinica e di controllo (livello di significatività statistica, stima di grandezza dell'effetto e relativa interpretazione)

Subtest	Sig.	d di Cohen	Dimensione dell'effetto
TMV - rievocazione immediata	<0.001	1.027	Grande
TMV - rievocazione differita	<0.001	0.964	Grande
TAF	<0.001	0.904	Grande
TFNV	<0.001	0.782	Moderato-Grande
TFV	<0.001	0.748	Moderato-Grande
MGNTA	<0.001	0.586	Moderato
MSTA	<0.05	0.356	Piccolo
TML	<0.05	0.310	Piccolo

Tali risultati suggeriscono che l'uso non ottimale delle risorse cognitive in compiti sfidanti – ad es. di memoria verbale, focalizzazione attentiva e inibizione comportamentale – potrebbe rappresentare un'alterazione neurocognitiva comune ai DUS, indipendentemente dalla specifica sostanza d'abuso. Questi dati – insieme ai risultati riguardanti i deficit di flessibilità cognitiva e il rallentamento generale della velocità dell'elaborazione delle informazioni e del controllo della risposta nei compiti computerizzati – sono coerenti con la letteratura sui deficit cognitivi sistematici e generalizzati nei DUS, specialmente nei pazienti con astensione da breve/medio periodo (Fernández-Serrano *et al.*, 2011).

Infine, le analisi di regressione hanno mostrato come la durata del periodo di astensione sia un fattore predittivo significativo delle prestazioni dei pazienti nella rievocazione differita al test di memoria verbale, al netto dell'età. Ciò potrebbe suggerire che il subtest TMV, nella sua versione finale, sia sufficientemente sensibile da rilevare anche disfunzioni transitorie che tendono a svanire con la progressiva astensione, in linea con le evidenze cliniche e di laboratorio (Baidoo, Wolter e Leri, 2020; Kutlu e Gould, 2016). In aggiunta, si è osservato come una più lunga storia d'uso di sostanze comporti un aumento dei tempi di risposta al compito Stroop modificato. Anche in questo caso, mentre le ipotesi iniziali comprendevano un effetto della storia clinica su più indici di performance, la specificità dell'effetto suggerisce osservazioni potenzialmente preziose. I tempi di risposta sono comunemente considerati un indicatore comportamentale abbastanza sensibile della cronometria mentale. Il fatto che gli anni di abuso abbiano influenzato significativamente gli indici cronometrici nel compito Stroop modificato potrebbe suggerire che l'efficienza della regolazione dell'attenzione sostenuta e dell'inibizione delle interferenze potrebbe essere progressivamente alterata dall'uso prolungato di sostanze, mostrando un graduale trend decrescente. L'interpretazione proposta sembra essere supportata dalla letteratura sugli effetti del DUS, in base all'esordio precoce o tardivo, sull'efficienza dei meccanismi attentivi (Battisti *et al.*, 2010; Solowij, Michie e Fox, 1995). Pur riconoscendo che questa interpretazione è ancora speculativa e che dovrebbe essere sottoposta a ulteriore convalida, riteniamo che essa rappresenti un'ipotesi interessante per prossime sperimentazioni.

4. Conclusioni

I risultati qui descritti supportano il potenziale della BFE-A come batteria di screening neurocognitivo informativa e di rapida somministrazione. Le analisi, più specifiche, sull'influenza di alcune caratteristiche cliniche sulle prestazioni alla batteria suggeriscono prime riflessioni teorico-metodologiche sulla sensibilità mirata di alcuni dei subtest della BFE-A rispetto alle alterazioni transitorie dei processi mnestici associate all'astensione e rispetto alla progressiva alterazione dei meccanismi di regolazione dell'attenzione con l'aumentare della storia di uso di sostanze. L'attuale versione della batteria BFE-A possiede, inoltre, caratteristiche rilevanti per la pratica clinica tra cui: il testing con un campione clinico ecologicamente valido che rispecchia le caratteristiche socio-demografiche della popolazione clinica di riferimento; la copertura ottimale dei deficit neurocognitivi ed esecutivi principalmente associati al DUS; la comparabilità inter/intra-test delle metriche di performance; tempi brevi di somministrazione e scoring. Queste caratteristiche rendono la batteria, per rilevanza clinica e qualità metodologiche, una valida alternativa agli strumenti di screening neuropsicologici aspecifici attualmente utilizzati nei servizi e uno strumento potenzialmente utile da integrare nella routine diagnostica.

Riferimenti bibliografici

- Aharonovich E., Brooks A.C., Nunes E.V., Hasin D.S. (2008). Cognitive deficits in marijuana users: effects on motivational enhancement therapy plus cognitive behavioral therapy treatment outcome. *Drug and Alcohol Dependence*, 95(3): 279-283. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2008.01.009
- Aharonovich E., Hasin D.S., Nunes E.V., Stohl M., Cannizzaro D., Sarvet A., ... Genece K.G. (2018). Modified cognitive behavioral therapy (M-CBT) for cocaine dependence: development of treatment for cognitively impaired users and results from a Stage 1 trial. *Psychology of Addictive Behaviors*, 32(7): 800-811. DOI: 10.1037/adb0000398
- Antons S., Brand M., Potenza M.N. (2020). Neurobiology of cue-reactivity, craving, and inhibitory control in non-substance addictive behaviors. *Journal of the Neurological Sciences*, 415(May), 116952. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116952
- Baidoo N., Wolter M., Leri F. (2020). Opioid withdrawal and memory consolidation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 114: 16-24. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.03.029
- Balconi M., Campanella S., Finocchiaro R. (2017). Web addiction in the brain: cortical oscillations, autonomic activity, and behavioral measures. *Journal of Behavioral Addictions*, 6(3): 334-344. DOI: 10.1556/2006.6.2017.041
- Balconi M., Crivelli D. (2021). The assessment of executive functions: a new neuropsychological tool for addiction. In Balconi M., Campanella S. (Eds.), *Advances in Substance and Behavioral Addiction. The Role of Executive Functions* (pp. 61-85). Cham: Springer. DOI: 10.1007/978-3-030-82408-2_3
- Balconi M., Finocchiaro R. (2016). Deficit in rewarding mechanisms and prefrontal left/right cortical effect in vulnerability for internet addiction. *Acta Neuropsychiatrica*, 28(5): 272-285. DOI: 10.1017/neu.2016.9
- Balconi M., Losasso D., Balena A., Crivelli D. (2022a). *BFE-A - Batteria per le Funzioni Esecutive nell'Addiction [Battery for Executive Functions in Addiction]*. Firenze: Giunti Psychometrics.
- Balconi M., Losasso D., Balena A., Crivelli D. (2022b). Neurocognitive impairment in addiction: a digital tool for executive function assessment. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 955277. DOI: 10.3389/fpsy.2022.955277
- Battisti R.A., Roodenrys S., Johnstone S.J., Pesa N., Hermens D.F., Solowij N. (2010). Chronic cannabis users show altered neurophysiological functioning on Stroop task conflict resolution. *Psychopharmacology*, 212(4): 613-624. DOI: 10.1007/s00213-010-1988-3
- Bechara A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience*, 8(11): 1458-1463. DOI: 10.1038/nn1584
- Blume A.W., Marlatt G.A. (2009). The role of executive cognitive functions in changing substance use: what we know and what we need to know. *Annals of Behavioral Medicine*, 37(2): 117-125. DOI: 10.1007/s12160-009-9093-8
- Blume A.W., Schmalting K.B., Marlatt G.A. (2005). Memory, executive cognitive function, and readiness to change drinking behavior. *Addictive Behaviors*, 30(2): 301-314. DOI: 10.1016/j.addbeh.2004.05.019
- Brand M., Wegmann E., Stark R., Müller A., Wölfling K., Robbins T.W., Potenza M.N. (2019). The Interaction of Person-Affect-Cognition-Execution (I-PACE) model for addictive behaviors: Update, generalization to addictive behaviors beyond internet-use disorders, and specification of the process character of addictive behaviors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 104: 1-10. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.06.032
- Brorson H.H., Ajo Arnevik E., Rand-Hendriksen K., Duckert F. (2013). Drop-out from addiction treatment: a systematic review of risk factors. *Clinical Psychology Review*, 33(8): 1010-1024. DOI: 10.1016/j.cpr.2013.07.007
- Buckholtz J.W., Meyer-Lindenberg A. (2012). Psychopathology and the human connectome: toward a transdiagnostic model of risk for mental illness. *Neuron*, 74(6): 990-1004. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.06.002
- Carroll K.M., Kiluk B.D., Nich C., Babuscio T.A., Brewer J.A., Potenza M.N., ... Lejuez C.W. (2011). Cognitive function and treatment response in a randomized clinical trial of computer-based training in Cognitive-Behavioral Therapy. *Substance Use and Misuse*, 46(1): 23-34. DOI: 10.3109/10826084.2011.521069
- Cohen J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (II). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Copersino M.L., Schretlen D.J., Fitzmaurice G.M., Lukas S.E., Faberman J., Sokoloff J., Weiss R.D. (2012). Effects of cognitive impairment on substance abuse treatment attendance: predictive validation of a brief cognitive screening measure. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 38(3): 246-250. DOI: 10.3109/00952990.2012.670866
- Crivelli D., Balconi M. (2021). Psychopathology of EFs. In Balconi M., Campanella S. (Eds.), *Advances in Substance and Behavioral Addiction. The Role of Executive Functions* (pp. 41-59). Cham: Springer. DOI: 10.1007/978-3-030-82408-2_2
- Crivelli D., Balena A., Losasso D., Balconi M. (2022). Screening executive functions in Substance-Use Disorder: first evidence from testing of the Battery for Executive Functions in Addiction (BFE-A). *International Journal of Mental Health and Addiction*, Advance Online Publication. DOI: 10.1007/s11469-022-00928-5
- Dean A.C., Kohno M., Morales A.M., Ghahremani D.G., London E.D. (2015). Denial in methamphetamine users: associations with cognition and functional connectivity in brain. *Drug and Alcohol Dependence*, 151: 84-91. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2015.03.004
- Dipartimento per le Politiche Antidroga. (2022). Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle dipendenze in Italia Presidenza del Consiglio dei Ministri. Anno 2022.
- Domínguez-Salas S., Díaz-Batanero C., Lozano-Rojas O.M., Verdejo-García A. (2016). Impact of general cognition and executive function deficits on addiction treatment outcomes: systematic review and discussion of neurocognitive pathways. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 71: 772-801. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.09.030
- Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. (2000). The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55(11): 1621-1626. DOI: 10.1212/WNL.55.11.1621

- EMCDDA (2022). *Statistical Bulletin 2022*. Lisbon. Retrieved from www.emcdda.europa.eu/data/stats2022_en
- Fernández-Serrano M.J., Pérez-García M., Perales J.C., Verdejo-García A. (2010). Prevalence of executive dysfunction in cocaine, heroin and alcohol users enrolled in therapeutic communities. *European Journal of Pharmacology*, 626(1): 104-112. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.10.019
- Fernández-Serrano M.J., Pérez-García M., Verdejo-García A. (2011). What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3): 377-406. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.04.008
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3): 189-198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Goldstein R.Z., Craig A.D.B., Bechara A., Garavan H., Childress A.R., Paulus M.P., Volkow N.D. (2009). The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(9): 372-380. DOI: 10.1016/j.tics.2009.06.004
- Goldstein R.Z., Volkow N.D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(11): 652-669. DOI: 10.1038/nrn3119
- Goschke T. (2014). Dysfunctions of decision-making and cognitive control as transdiagnostic mechanisms of mental disorders: advances, gaps, and needs in current research. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 23(S1): 41-57. DOI: 10.1002/mpr.1410
- Grohman K., Fals-Stewart W. (2004). The detection of cognitive impairment among substance-abusing patients: the accuracy of the neuropsychological assessment battery-screening module. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 12(3): 200-207. DOI: 10.1037/1064-1297.12.3.200
- Ioannidis K., Hook R., Goudriaan A.E., Vlies S., Fineberg N.A., Grant J.E., Chamberlain S.R. (2019). Cognitive deficits in problematic internet use: meta-analysis of 40 studies. *British Journal of Psychiatry*, 215(5): 639-646. DOI: 10.1192/bjp.2019.3
- Keefe R.S.E., Goldberg T.E., Harvey P.D., Gold J.M., Poe M.P., Coughenour L. (2004). The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research*, 68(2-3): 283-297. DOI: 10.1016/j.schres.2003.09.011
- Koob G.F., Volkow N.D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8): 760-773. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8
- Kutlu M.G., Gould T.J. (2016). Effects of drugs of abuse on hippocampal plasticity and hippocampus-dependent learning and memory: contributions to development and maintenance of addiction. *Learning and Memory*, 23(10): 515-533. DOI: 10.1101/lm.042192.116
- Maracic C.E., Moeller S.J. (2021). Neural and behavioral correlates of impaired insight and self-awareness in Substance Use Disorder. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 8(4): 113-123. DOI: 10.1007/s40473-021-00240-x
- McTeague L.M., Goodkind M.S., Etkin A. (2016). Transdiagnostic impairment of cognitive control in mental illness. *Journal of Psychiatric Research*, 83: 37-46. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.08.001
- Menon V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10): 483-506. DOI: 10.1016/j.tics.2011.08.003
- Millan M.J., Agid Y., Brüne M., Bullmore E.T., Carter C.S., Clayton N.S., ... Young L.J. (2012). Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(2): 141-168. DOI: 10.1038/nrd3628
- Ministero della Salute (2022). Rapporto tossicodipendenza. Analisi dei dati del sistema Informativo Nazionale delle Dipendenze. Anno 2021.
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4): 695-699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- NIDA (2022). *Sex and gender differences in substance use*. North Bethesda, MD. Retrieved from <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/substance-use-in-women/sex-gender-differences-in-substance-use>
- Nolen-Hoeksema S., Watkins E.R. (2011). A heuristic for developing transdiagnostic models of psychopathology. *Perspectives on Psychological Science*, 6(6): 589-609. DOI: 10.1177/1745691611419672
- Pagnoni L., Gobbi E., Alaimo C., Campana E., Rossi R., Manenti R., ... Cotelli M. (2022). The relationship between theory of mind and executive functions in major depressive disorders: a review. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 980392. DOI: 10.3389/fpsy.2022.980392
- Snyder H.R., Miyake A., Hankin B.L. (2015). Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches. *Frontiers in Psychology*, 6: 328. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.00328
- Solowij N., Michie P.T., Fox A.M. (1995). Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biological Psychiatry*, 37(10): 731-739. DOI: 10.1016/0006-3223(94)00178-6
- Stevens L., Goudriaan A.E., Verdejo-García A., Dom G., Roeyers H., Vanderplasschen W. (2015). Impulsive choice predicts short-term relapse in substance-dependent individuals attending an in-patient detoxification programme. *Psychological Medicine*, 45(10): 2083-2093. DOI: 10.1017/S003329171500001X
- Stevens L., Verdejo-García A., Goudriaan A.E., Roeyers H., Dom G., Vanderplasschen W. (2014). Impulsivity as a vulnerability factor for poor addiction treatment outcomes: a review of neurocognitive findings among individuals with substance use disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 47(1): 58-72. DOI: 10.1016/j.jsat.2014.01.008
- van Timmeren T., Daams J.G., van Holst R.J., Goudriaan A.E. (2018). Compulsivity-related neurocognitive performance deficits in gambling disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 84: 204-217. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.11.022
- Verdejo-García A., Bechara A., Recknor E.C., Pérez-García M. (2006). Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use and abstinence: an examination of the behavioral, cognitive and emotional correlates of addiction. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(3): 405-415. DOI: 10.1017/S1355617706060486
- Verdejo-García A., Betanzos-Espinosa P., Lozano-Rojas O.M., Vergara-Moraguan E., González-Saiz, Fernández-Calderón F., ... Pérez-García M. (2012). Self-regulation and treatment retention in cocaine dependent individuals: a longitudinal study. *Drug and Alcohol Dependence*, 122(1-2): 142-148. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2011.09.025
- Verdejo-García A., Lorenzetti V., Manning V., Piercy H., Bruno R., Hester R., ... Ekhtiari H. (2019). A roadmap for integrating neuroscience into addiction treatment: a consensus of the Neuroscience Interest Group of the International Society of Addiction Medicine. *Frontiers in Psychiatry*, 10: 877. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00877
- Waters A.J., Marhe R., Franken I.H.A. (2012). Attentional bias to drug cues is elevated before and during temptations to use heroin and cocaine. *Psychopharmacology*, 219(3): 909-921. DOI: 10.1007/s00213-011-2424-z
- Yücel M., Lubman D.I., Solowij N., Brewer W.J. (2007). Understanding drug addiction: a neuropsychological perspective. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(12): 957-968. DOI: 10.1080/00048670701689444