



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e
Psicobiologiche**

Elaborato finale

**Effetti della TMS sulla regolazione
dell'inibizione automatica e volontaria:
un'indagine sui campi oculari frontali e sulla
corteccia prefrontale dorsolaterale**

**Effects of TMS on the regulation of automatic and voluntary inhibition: an
investigation of the frontal eye fields and dorsolateral prefrontal cortex**

Relatore

Prof. Gianluca Campana

Correlatrice esterna

Dott.ssa Beatrice Moret

Laureanda/o: Matteo Zanella

Matricola: 2074233

Anno Accademico 2024/2025

SOMMARIO

<i>ABSTRACT</i>	4
<i>1. INTRODUZIONE</i>	5
1.1 L'attenzione visuo-spaziale	6
1.1.1 Teorie principali sull'attenzione visiva.....	6
1.1.2 Basi neurali dell'attenzione visiva	7
1.2 I Frontal Eye Fields (FEF).....	8
1.2.1 Localizzazione e funzione dei FEF	8
1.2.2 Neuroni di tracciamento "putativo" in FEF e il loro ruolo nel processo dell'" <i>inhibitory tagging</i> "	10
1.3 Corteccia Dorsolaterale Prefrontale (DLPF _c).....	11
1.4 Multi-item localization task (MILO)	12
1.4.1 Gli studi di Thornton e Horowitz	12
1.4.2 Descrizione del compito e utilizzo nel presente studio	13
1.5 GO/NO GO Task	14
<i>2. METODOLOGIA</i>	15
2.1 Modulistica	15
2.2 Partecipanti	15
2.3 Strumentazione	16
2.3.1 Stimolazione magnetica transcranica (TMS).....	16
2.3.2 Neuronavigazione	17
2.4 Stimoli.....	19
2.5 Procedura sperimentale.....	22
<i>3. RISULTATI</i>	23
3.1 Analisi statistica dei dati con grafici.....	23
<i>4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</i>	28
<i>5. BIBLIOGRAFIA</i>	29

ABSTRACT

Questo studio si propone di indagare più approfonditamente i processi di inibizione automatica e volontaria e l'effetto della *Transcranial Magnetic Stimulation* (TMS) su di essi attraverso un paradigma che prevede due compiti attentivi: il MILO Task e il GO/NO GO Task.

Il MILO Task richiede al partecipante di selezionare con il mouse in ordine crescente otto palline da biliardo numerate da 1 a 8: in metà dei casi la condizione è “*vanish*”, quindi ciascuna pallina sparisce dopo essere stata selezionata; nell'altra metà dei casi la condizione è “*remain*”, quindi le palline permangono al loro posto anche dopo essere state selezionate. Questo compito è stato scelto per indagare l'inibizione automatica, in quanto le palline già selezionate nella condizione “*remain*” vengono inibite: questo processo viene definito “*inhibitory tagging*”.

Il GO/NO GO Task chiede al partecipante di premere la barra spaziatrice quando compare al centro dello schermo un rettangolo verde, e di non premerla quando compare un rettangolo rosso. Questo compito serve ad indagare l'inibizione volontaria, in quanto il partecipante attivamente inibisce la risposta quando compare il rettangolo rosso.

I due compiti vanno svolti prima e dopo la stimolazione con TMS. La stimolazione viene somministrata a bassa frequenza (1 Hz) per ottenere un effetto inibitorio e ha una durata di 20 minuti.

Le zone scelte per la stimolazione sono tre: la corteccia prefrontale dorsolaterale destra (abbreviato rDLPFc), i campi oculari frontali destri (abbreviato rFEF) e il vertice Cz. La rDLPFc è un'area esecutiva implicata in attenzione e inibizione volontaria; i FEF partecipano all'inibizione volontaria, specialmente nel blocco dei riflessi visuo-motori che porterebbero l'attenzione (e lo sguardo) su uno stimolo non rilevante (“*inhibitory tagging*”); Cz è un'area scelta come condizione di controllo.

L'obiettivo della presente ricerca è quello di acquisire una miglior comprensione del funzionamento delle aree cerebrali deputate all'attenzione visiva spaziale. Ci si aspetta che, in seguito alla stimolazione TMS, i tempi impiegati per completare il MILO task siano maggiori rispetto a quelli registrati previa stimolazione, in particolare i tempi di risposta agli ultimi item della serie nella condizione *remain*. Questo a causa della riduzione dell'inibizione delle aree cerebrali deputate al riconoscimento delle posizioni occupate dagli stimoli precedentemente selezionati. Allo stesso modo, si prevede che aumentino i Falsi allarmi nel GO/NO GO task, ossia quei trial in cui il partecipante preme

erroneamente la barra spaziatrice quando compare un rettangolo rosso. Questo a causa dell'effetto inibitorio della TMS sui processi di inibizione volontaria.

In seguito ad analisi statistica dei risultati ottenuti dopo le sessioni sperimentali, è emerso che non risulta esserci significatività nei risultati. In particolare, non è stato trovato alcun effetto causale della stimolazione TMS dei rFEF nell'“*inhibitory tagging*” o della rDLPFc nell'inibizione volontaria come auspicato.

1. INTRODUZIONE

Il dizionario dell'American Psychological Association definisce l'attenzione come “uno stato in cui le risorse cognitive sono concentrate su determinati aspetti dell'ambiente piuttosto che su altri, e il sistema nervoso centrale si trova in uno stato di prontezza a rispondere agli stimoli.” Gli esseri umani non hanno una capacità infinita di prestare attenzione a tutto, infatti si concentrano su alcuni elementi a scapito di altri: i nostri sistemi sensoriali ricevono continuamente una vasta quantità di informazioni, mentre le persone solitamente devono svolgere un compito ben preciso che richiede solo alcune di queste informazioni. Se il nostro sistema nervoso centrale non avesse strumenti per elaborare maggiormente alcune informazioni rispetto ad altre, verremmo sopraffatti dalle informazioni irrilevanti.

Gran parte della ricerca in questo campo si è dedicata proprio a individuare quali fattori influenzano l'attenzione e a comprendere i meccanismi neurali coinvolti nell'elaborazione selettiva delle informazioni. Ad esempio, notiamo le cose che hanno significato per noi, quindi l'esperienza passata influisce sull'esperienza percettiva, e l'attenzione può essere diretta involontariamente da qualità degli stimoli presenti nell'ambiente (i.e. l'intensità, il movimento, la ripetizione, il contrasto e la novità) o volontariamente (i.e. attività come la lettura).

Si possono considerare vari tipi di attenzione, in base al contesto e al sistema sensoriale deputato all'elaborazione dello stimolo verso cui la nostra attenzione viene posta. In questo elaborato il focus è sul sistema visivo e sull'attenzione visuo-spaziale, in particolare sui processi di inibizione automatica e volontaria. Verranno indagate, inoltre, specifiche aree cerebrali coinvolte nell'attenzione, quali Frontal Eye Fields (o abbreviato FEF) e la corteccia prefrontale dorsolaterale (o abbreviato DLPFc).

1.1 L'attenzione visuo-spaziale

L'attenzione visuo-spaziale è un processo cognitivo fondamentale che permette di elaborare selettivamente le informazioni presenti nel nostro ambiente. Ci consente di dedicare maggiori risorse computazionali agli elementi di interesse nella scena visiva, a scapito di diminuire l'elaborazione di ciò che non è rilevante. L'orientamento sequenziale dell'attenzione verso stimoli diversi è cruciale per la comprensione completa della scena visiva.

1.1.1 Teorie principali sull'attenzione visiva

Le teorie principali sull'attenzione visiva si concentrano su una questione fondamentale nel campo dell'attenzione: partendo dal presupposto che la capacità di elaborare informazioni è limitata e non è possibile prestare attenzione efficacemente a troppe cose contemporaneamente, deve esserci una selezione delle informazioni in entrata. Ci si è chiesti allora il momento in cui avviene la selezione delle informazioni nel processo di elaborazione e due diversi approcci animano il dibattito su questa questione:

- l'approccio della selezione precoce (*early selection*): è stato proposto originariamente da Broadbent (1958) con la “*Teoria del filtro attentivo*” in cui l'attenzione viene considerata come un filtro che privilegia gli stimoli visivi più significativi per l'elaborazione, mentre trascura quelli meno rilevanti già nelle fasi iniziali della percezione; successivamente questo approccio è stato sviluppato da Anne Treisman (Treisman & Geffen, 1967; Treisman, 1969) con la “*Teoria del filtro tardivo*”, in cui suggerisce che tutti gli stimoli vengano almeno superficialmente elaborati, ma che solo quelli rilevanti superino il filtro per un'elaborazione più precisa e completa in una fase successiva;
- l'approccio della selezione tardiva (*late selection*), invece, avanzato dal “*Modello a due stadi*” di Deutsch e Deutsch (1963) presuppone che la percezione sia un processo illimitato che può avvenire in modo automatico e parallelo: la selezione in questo caso avviene tardi, dopo la percezione completa di tutti gli stimoli, ma solo gli stimoli rilevanti per l'obiettivo generano una risposta comportamentale.
- Lavie propone che il dibattito possa essere risolto considerando il carico percettivo (“*perceptual load*”; Lavie, 1995): ipotizza che la selezione selettiva dell'informazione irrilevante dipenda dal carico imposto dall'elaborazione dell'informazione rilevante e non solo dal fatto che l'informazione rilevante e quella irrilevante siano fisicamente distinguibili.

Corbetta e Shulman (2002) spiegano che l'attenzione comporta l'allineamento con una fonte di segnali sensoriali, allineamento che può essere manifesto (*overt*), i.e. quando i movimenti oculari accompagnano i movimenti dell'attenzione, o può avvenire nascostamente (*covert*), cioè senza alcun movimento oculare. Duncan e Humphreys (1989), invece, indagano come la somiglianza degli stimoli influenzi l'efficienza della ricerca visiva: la difficoltà di ricerca aumenta con l'aumentare della somiglianza tra bersagli e non-bersagli e diminuisce con il diminuire della somiglianza tra i non-bersagli stessi.

1.1.2 Basi neurali dell'attenzione visiva

Lo studio di Posner e Petersen del 1990 aveva identificato il sistema attenzionale anteriore per il controllo volontario dell'attenzione e il sistema attenzionale posteriore, per cui l'attenzione sarebbe guidata dagli stimoli con meccanismo bottom-up. Il primo sistema comprende la corteccia cingolata e la corteccia supplementare motoria, mentre il secondo la corteccia parietale posteriore, il collicolo superiore e il pulvinar.

Corbetta e Shulman (2002) hanno rivalutato la prospettiva di Posner e Petersen e hanno proposto due diversi sistemi neurali principali per l'orientamento visivo (Figura 1):

- la rete fronto-parietale dorsale è associata al controllo attentivo top-down, all'orientamento endogeno, cioè volontario, guidato da obiettivi (Corbetta e Shulman, 2002) e al mantenimento dell'attenzione spaziale. Questa rete è coinvolta nell'orientamento dell'attenzione con o senza movimenti oculari (Posner, 2007). È stata dimostrata una dominanza emisferica destra per l'orientamento dell'attenzione spaziale negli esseri umani. Aree chiave di questa rete sono la corteccia parietale posteriore (PPC), in particolare il solco intra-parietale (IPs) attivo durante l'allocazione endogena dell'attenzione (Corbetta e Shulman, 2002), i campi oculari frontali (FEF) e la corteccia dorsolaterale prefrontale (DLPF_c). Quest'ultime sono le aree prese in esame in questo studio e verranno approfondite meglio in seguito.
- la rete ventrale, anch'essa fortemente lateralizzata nell'emisfero destro, si attiva in risposta alla rilevazione di target in posizioni non attese. Questa rete è importante per il ri-orientamento dell'attenzione guidato dagli stimoli. Questa rete include la giunzione temporo-parietale (TPJ) destra e la corteccia ventro-frontale (VFC) destra.

I due sistemi proposti da Corbetta e Shulman sono chiaramente in comunicazione tra loro, perché molti processi attentivi possono richiedere sia meccanismi bottom-up che top-down. In particolare il processo di cattura attentiva, che si verifica quando stimoli salienti catturano l'attenzione anche se irrilevanti (distrattori), attiva processi bottom-up (specifici della rete ventrale), ma è stato dimostrato che la corteccia dorsolaterale prefrontale svolge un ruolo cruciale nella soppressione dei distrattori, in particolare per quelli basati sulla posizione (Jin et al. 2021).

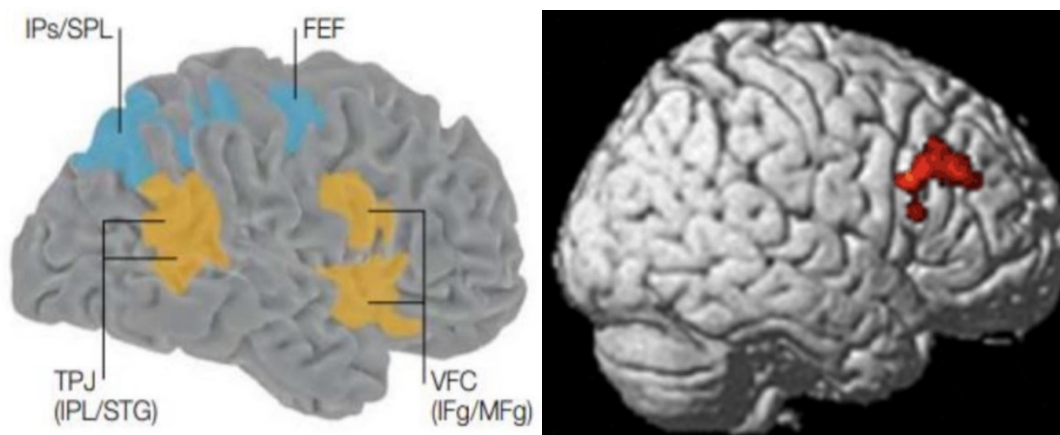


Figura 1. A sinistra i due network proposti da Corbetta e Shulman nel 2002. La rete dorsale (in blu) comprende le aree IPs e FEF, mentre la rete ventrale (in giallo) coinvolge le aree TPJ e VFC. A destra la rDLPFC.

1.2 I Frontal Eye Fields (FEF)

1.2.1 Localizzazione e funzione dei FEF

I Frontal Eye Fields (FEF) sono una regione corticale situata nel lobo frontale cruciale per l'attenzione visiva e i movimenti oculari, in particolare per il controllo esecutivo delle saccadi, rapidi movimenti oculari volontari che consentono di spostare rapidamente lo sguardo all'interno della scena visiva. Studi di fMRI e TMS localizzano il FEF in prossimità dell'intersezione del solco precentrale superiore con il solco frontale superiore (Krajbich et al. 2021). I FEF sono implicati in numerosi processi di attenzione visiva e sono, insieme al solco intraparietale (IPs), parte della rete fronto-parietale dorsale che controlla l'allocatione e il mantenimento endogeno dell'attenzione spaziale visiva (Corbetta e Shulman, 2002). I FEF contengono neuroni coinvolti nella discriminazione del bersaglio, nei movimenti oculari saccadici e nell'attenzione spaziale *covert* (ossia senza movimento

oculare) verso posizioni specifiche del campo visivo (Cameron et al. 2015). I neuroni dei FEF codificano il valore di ricompensa degli oggetti nella scena visiva corrente e la loro funzione di guida dell'attenzione è modulata dalla neuromodulazione dopaminergica, suggerendo interazioni con i sistemi di valore e ricompensa.

La stimolazione TMS dei FEF può influenzare la capacità di rilevare bersagli tra distrattori (Taylor e Nobre, 2022).

Di particolare rilevanza per questo studio è il fatto che i FEF destri (rFEF) sono stati identificati come candidati ideali per meccanismi cerebrali che mediano le influenze top-down dell'attenzione sui calcoli di valore nelle scelte orientate all'obiettivo. La stimolazione TMS inibitoria dei FEF destri ha un impatto causale sulla presa di decisioni basate sul valore, riducendo lo sconto relativo dell'opzione non fissata e aumentando i tempi di reazione. In questa ricerca, si indaga l'effetto causale della stimolazione TMS inibitoria dei FEF destri con il MILO task.

Studi con TMS suggeriscono un ruolo più generale del FEF nel controllo inibitorio, non limitato ai movimenti oculari. La stimolazione TMS sul FEF ha interrotto il controllo inibitorio (misurato dal tempo di reazione del segnale di stop) in un compito manuale, senza influenzare la generazione della risposta (impulsività). Questo è coerente con l'idea che i FEF siano importanti quando è necessario il controllo inibitorio, anche al di fuori dei movimenti oculari (Muggleton et al. 2010).

I FEF sono, inoltre, implicati in aspetti visuo-motori della programmazione delle anti-saccadi, partecipando all'inversione vettoriale necessaria per programmare una saccade verso la posizione speculare; sebbene la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPF_c) sia considerata più critica per il controllo esecutivo nelle anti-saccadi, i FEF sono importanti per gli aspetti visuo-motori e fanno parte della rete che veicola segnali di set di attività. Le alterazioni nei FEF si manifestano come un aumento dei tempi di reazione quando le richieste di programmazione di saccadi volontarie sono elevate (Taylor e Nobre, 2022).

Sembra che i FEF siano implicati nella memoria a breve termine della posizione spaziale, anche in compiti che non richiedono movimenti oculari e in particolare il FEF sinistro sembra essere critico per la memoria a breve termine delle coordinate spaziali (Campana et al. 2007).

1.2.2 Neuroni di tracciamento “putativo” in FEF e il loro ruolo nel processo dell’“*inhibitory tagging*”

Uno studio ha identificato un sottoinsieme di neuroni nel FEF del macaco, denominati "neuroni di tracciamento putativo" (*putative tracking neurons*), che sembrano mantenere traccia degli item che sono stati precedentemente fissati durante la ricerca visiva (Mirpour et al. 2019). La loro attività è significativamente maggiore quando lo stimolo nel loro campo recettivo è stato precedentemente fissato durante il trial e non vengono soppressi durante la fissazione mantenuta su un potenziale bersaglio, a differenza della maggior parte degli altri neuroni dei FEF. Questa proprietà è coerente con un ruolo nel tenere traccia degli item fissati per ridurre la probabilità di ri-fissazione. Non mostravano, al contrario, alcuna risposta durante le saccadi.

Presentano un segnale di tracciamento coerente con una risposta riprogrammata (*remapped response*): la differenza di attività per gli item precedentemente fissati inizia circa 25 ms prima dell'inizio della fissazione, suggerendo che l'aggiornamento avviene tramite il meccanismo di *remapping* presente nel FEF.

I neuroni di tracciamento putativo identificati nel FEF sono proposti come potenzialmente coinvolti nell’“*inhibitory tagging*” (o *tagging* inibitorio): il “*tagging* inibitorio” è un meccanismo neurale che marca item o posizioni precedentemente esplorate o irrilevanti per scoraggiare la ri-esplorazione, facilitando la ricerca visiva efficiente (Klein, 1988). La capacità di ignorare item precedentemente localizzati è stata studiata nel compito MILO (Multi-Item Localization), dove sembra basarsi sulla posizione piuttosto che sull'oggetto in ambienti dinamici (Thornton e Horowitz, 2008). Si ipotizza che i neuroni putativi dei FEF possano essere la fonte del segnale di “*tagging* inibitorio” diretto verso la corteccia parietale (LIP), dove è stata osservata una correlazione neurale del *tagging* inibitorio; in aggiunta fenomeni come l’“*Inhibition of Return*” (IOR) sono considerati una forma di “*inhibitory tagging*”, e il FEF è implicato in questi meccanismi e in generale nel controllo inibitorio, dimostrato anche in compiti manuali come il “*stop signal task*”. Tutti questi dati supportano l'idea di un suo contributo ai meccanismi inibitori, coerentemente con il potenziale ruolo nel “*tagging* inibitorio”.

L’implicazione di rFEF nel processo di “*inhibitory tagging*” la rende un’area molto rilevante in questa ricerca, in particolare per quanto riguarda la loro funzione durante il compito MILO e nei trial *remain*.

1.3 Corteccia Dorsolaterale Prefrontale (DLPF_c)

La Corteccia Prefrontale Dorsolaterale (DLPF_c) è una regione situata nel lobo frontale, tipicamente nel giro frontale medio.

La DLPF_c è ampiamente riconosciuta per il suo ruolo cruciale nel controllo esecutivo, In particolare è considerata critica per stabilire e mantenere il “*task set*”, ovvero l'insieme di regole e obiettivi che guidano il comportamento in un determinato compito (Cameron et al. 2015). È una componente essenziale per il controllo esecutivo durante le anti-saccadi.

Sebbene il ruolo inibitorio sia stato storicamente più strettamente associato alla corteccia frontale inferiore (IFC) destra, la DLPF_c è implicata anche nella soppressione di risposte inappropriate e nella gestione delle interferenze. Lesioni alla DLPF_c sono associate a un aumento degli errori (saccadi riflesse non sopresse) nei compiti di anti-saccade, suggerendo un ruolo nella soppressione delle saccadi riflesse. Tuttavia, questo può riflettere un deficit nell'impostazione del compito anti-saccade piuttosto che una soppressione diretta. Studi con TMS suggeriscono che la DLPF_c destra ha un ruolo causale nella soppressione dei distrattori visuospatiali (Jin et al. 2021). Questa funzione sembra agire dopo la presentazione degli stimoli e sembra essere basata sulla conoscenza anticipata della loro posizione (*location-based suppression*) rispetto alla soppressione basata sulla loro salienza (*feature-based suppression*). In generale, la DLPF_c fa parte della rete fronto-parietale dorsale dell'attenzione visiva, con la funzione di “hub connettore” importante per i processi a livello di rete e il flusso di informazioni a lunga distanza, in particolare nelle reti fronto-parietali. Ha un ruolo anche nella memoria di lavoro spaziale (Cameron et al. 2019), in cui la DLPF_c è reclutata durante gli intervalli di memoria in cui l'attenzione è mantenuta su una posizione specifica e negli aspetti visuo-motori del controllo saccadico, sebbene in misura minore rispetto ai FEF; uno studio di Krajbich (2021) suggerisce che la DLPF_c destra ha un ruolo causale nella comparazione di valore, con un effetto più pronunciato per gli item di valore elevato. La stimolazione della DLPF_c può influenzare la presa di decisioni.

La sua implicazione nella soppressione di risposte inappropriate e nella gestione delle interferenze la rende un'area di grande interesse in questo studio, soprattutto per quanto riguarda la sua funzione nel compito GO/NO GO, in cui bisogna attivamente inibire la risposta in caso di trial NO GO.

1.4 Multi-item localization task (MILO)

Il “Multi-Item Localization task” (MILO task) è stato originariamente concepito da Thornton e Horowitz nel 2004 come strumento di ricerca fondamentale per esplorare il contesto temporale della ricerca visiva (Thornton e Horowitz, 2004; Thornton e Horowitz, 2008). Si distingue dai paradigmi tradizionali di ricerca visiva perché richiede ai partecipanti di selezionare una sequenza di bersagli multipli piuttosto che cercarne uno singolo e pone una forte enfasi proprio sugli aspetti temporali, oltre a quelli spaziali, del comportamento.

L'obiettivo principale del MILO è fornire un modo più diretto per esplorare il comportamento sequenziale e la sua capacità di rivelare deficit sottili che potrebbero non emergere nei test standard di tempi di reazione (Richards et al. 2021).

1.4.1 Gli studi di Thornton e Horowitz

Negli studi pionieristici di Thornton e Horowitz (2004) ai partecipanti viene mostrata una sequenza di elementi bersaglio (es. lettere in ordine alfabetico come E, F, G, H) tra elementi distrattori (es. lettere vicine come C, D, I, J). Il compito era trovare e selezionare col mouse ciascun bersaglio nell'ordine specificato, il più rapidamente e accuratamente possibile. La variabile dipendente principale sono i “*Serial Reaction Times*” (SRT), cioè il tempo per cliccare sul bersaglio “n” meno il tempo per cliccare sul bersaglio “n-1”.

Vengono misurati anche il tempo totale di completamento e i tassi di errore. Il MILO richiede risposte dirette (cliccare), a differenza dei compiti tradizionali che spesso usano risposte indirette. Questo compito implica i processi cognitivi di memoria di lavoro (per la sequenza), ricerca visiva (per localizzare i bersagli) e selezione/esecuzione delle risposte motorie. Thornton e Horowitz hanno anche manipolato due diverse condizioni: nella condizione “*vanish*” i bersagli spariscono una volta selezionati, lasciando sullo schermo solo quelli ancora da cliccare; nella condizione “*remain*” i bersagli rimangono anche dopo essere stati selezionati. Nel primo Esperimento dello studio del 2004, “*vanish*” e “*remain*” hanno mostrato SRT decrescenti molto simili, suggerendo che cliccare un item è efficace quanto ignorarlo nel ridurre l'interferenza. Ciò implica che i bersagli già visitati potevano essere etichettati e ignorati attraverso il meccanismo di “tagging inibitorio”. Inoltre, il primo SRT era molto più lento dei successivi: ciò suggeriva che i partecipanti potessero localizzare tutti i bersagli prima della risposta iniziale. Negli esperimenti 2 e 3 gli sperimentatori hanno manipolato la stabilità dei bersagli inserendo uno *shuffle* totale o

parziale di bersagli e distrattori. Le conclusioni principali degli studi di Thornton e Horowitz sono che i partecipanti mantengono informazioni sui bersagli a cui hanno risposto, che vengono “taggati” e ignorati (effetti retrospettivi); essi, inoltre, acquistano anche informazioni sui bersagli futuri (effetti prospettici): data una disposizione stabile degli item, i partecipanti pianificano almeno fino all'item successivo nella sequenza. In aggiunta, altri risultati ottenuti con il MILO task da studi successivi di Thornton e Horowitz (2008, 2020) e Richards e colleghi (2021) dimostrano che il “tagging inibitorio” nel MILO è prevalentemente basato sulla posizione piuttosto che sulle caratteristiche dell’oggetto e che l'abilità di ignorare le posizioni passate è sensibile al carico di elaborazione complessivo. Quando il carico cognitivo aumenta il “tagging inibitorio” è compromesso, portando a una divergenza tra gli SRT nelle condizioni “*vanish*” e “*remain*” (Richards et al. 2021). Ciò suggerisce che il controllo inibitorio richiede risorse cognitive/attentive.

1.4.2 Descrizione del compito e utilizzo nel presente studio

In questa ricerca, il paradigma del MILO task consiste nel selezionare una alla volta otto palline da biliardo numerate da 1 a 8 in ordine crescente. La condizione in metà dei trial è “*vanish*” e nell'altra metà “*remain*”. I trial variano tra loro solo per la disposizione delle palline sullo schermo, che cambia in maniera casuale a ogni trial. I trial erano 32, con l'aggiunta di 4 trial di prova (2 “*vanish*” e 2 “*remain*”). Quando il partecipante sbagliava a selezionare la pallina corretta (quindi la sequenza numerica crescente non veniva rispettata) il trial veniva riproposto, ancora una volta variando in maniera casuale la disposizione delle palline sullo schermo, così che alla fine il partecipante avesse completato 32 trial completi.

In questo studio si vuole indagare il ruolo causale della stimolazione inibitoria della TMS sul processo di “*inhibitory tagging*”; in particolare è rilevante la stimolazione inibitoria dei rFEF, implicati in questo processo. Si ipotizza, dunque, che nella condizione post stimolazione i SRTs nei trial “*remain*” si alzino significativamente rispetto a quelli ottenuti nella condizione pre.

1.5 GO/NO GO Task

Il compito GO/NO GO è un paradigma utilizzato per studiare l'inibizione della risposta, ovvero il processo cognitivo necessario per annullare un movimento pianificato o un'azione intenzionale. Lo studio pionieristico sul GO/NO GO è quello di Aron e colleghi (2004). In questo compito, viene chiesto ai partecipanti di eseguire risposte rapide ("GO") in determinati trial (ad esempio, premere un pulsante in risposta a specifiche lettere o stimoli). Nei trial "NO GO" viene chiesto, invece, di inibire la risposta precedentemente preparata (ad esempio, in risposta a una lettera diversa o quando appare un segnale di stop). Variazioni del compito GO/NO GO possono richiedere ai partecipanti di rispondere a uno stimolo target solo se un altro stimolo aggiuntivo soddisfa determinate condizioni (ad esempio, colore, forma, presenza, dimensione o posizione), altrimenti devono astenersi dalla risposta (Lavie, 1995). Questo design può essere utilizzato per manipolare il carico percettivo ("*perceptual load*").

L'indice di controllo inibitorio in compiti GO/NO GO è tipicamente il numero di errori che un soggetto commette nei trial NO GO (d'ora in poi Falsi allarmi, ossia quando il partecipante preme anche se non dovrebbe).

In questo studio, il paradigma consiste nella presenza di 120 trial GO (un rettangolo verde, alla comparsa del quale il partecipante doveva premere la barra spaziatrice) e 30 NO GO (un rettangolo rosso; il partecipante non doveva premere la barra spaziatrice). Durante la prima sessione di questo esperimento i partecipanti familiarizzavano con una prova composta da 20 trial GO e 5 NO GO.

In questa ricerca si indaga l'eventuale effetto causale inibitorio della TMS sul processo di inibizione volontaria, in particolare sull'effetto che ha su rDLPF, implicata in questo processo. Ci si aspetta, dunque, un maggior numero di Falsi allarmi nella condizione post stimolazione.

2. METODOLOGIA

2.1 Modulistica

Nella sessione numero 1, all'arrivo del partecipante veniva somministrato: il Consenso informato, dove vengono riportati i punti più importanti dell'esperimento; l'informativa sulla privacy per il trattamento dei dati del partecipante e un questionario di sicurezza per la stimolazione TMS (con i criteri di esclusione per decidere se proseguire o no con l'esperimento, es. la presenza di dermatiti sul cuoio capelluto o sostanze assunte).

Quest'ultimo questionario è stato somministrato prima di ogni sessione. Alla fine di ogni sessione invece, i partecipanti hanno compilato un questionario sulle eventuali sensazioni esperite durante i 20 minuti di stimolazione con TMS. Alla fine della terza e ultima sessione, i partecipanti hanno compilato un documento per il pagamento di 25 euro, in cui hanno inserito un breve resoconto dell'attività svolta, l'iban bancario e alcuni dati di base. Prima dell'ultima sessione, veniva anche chiesto loro di portare una copia del documento d'identità e del codice fiscale, necessari per la procedura di pagamento e da allegare al documento che dovevano compilare.

2.2 Partecipanti

Hanno partecipato all'esperimento 18 studenti destrimani di età tra i 18 e i 30 anni. Tre di essi si sono ritirati prima di terminare le tre sessioni, mentre uno di essi è stato escluso dalle analisi per aver commesso un eccessivo numero di errori nei task.

I partecipanti hanno ricevuto un compenso di 25 euro per le 3 sessioni dello studio. È stato controbalanciato in maniera random per ogni soggetto l'ordine in cui somministrare i task (prima MILO task e poi GO/NO GO o viceversa, ordine uguale in tutte le sessioni) e l'area da stimolare (Cz, rFEF, rDLPFc; una diversa per ciascuna sessione). Tutti i partecipanti hanno riportato di possedere una visione normale o corretta ed erano ignari per quanto riguarda lo scopo della ricerca, fino al termine delle tre sessioni sperimentali.

2.3 Strumentazione

2.3.1 Stimolazione magnetica transcranica (TMS)

Per questo studio, è stata adoperata la stimolazione magnetica transcranica (*Transcranial Magnetic Stimulation* - TMS), una tecnica non invasiva che, sfruttando la legge dell'elettromagnetismo di Faraday-Neumann-Lenz (1831), permette di stimolare precise regioni cerebrali per modularne il funzionamento e osservare risposte comportamentali e percettive. La TMS invia un breve impulso elettrico (200-300 μ s) ad una bobina (*coil*) elettrificata posta sullo scalpo del soggetto; questo genera un breve impulso magnetico perpendicolare all'orientamento dell'impulso elettrico che a sua volta induce una corrente elettrica temporanea sulla superficie corticale sottostante, causando depolarizzazione neurale, principalmente nei neuroni situati nelle vicinanze del *coil*. Gli effetti possono essere di natura eccitatoria o inibitoria, a seconda dell'intensità e della frequenza della stimolazione. La TMS è un valido strumento per investigare le relazioni causali tra regioni cerebrali connesse, senza provocare lesioni o riorganizzazione plastica del cervello, e per studiare dissociazioni stimolando lo stesso sito con compiti differenti o siti corticali diversi con lo stesso compito. D'altra parte, gli svantaggi della TMS sono: una precisione incerta nella localizzazione delle aree corticali stimolate (uso delle stesse coordinate standard per tutti i partecipanti) e la variabilità individuale per quanto riguarda l'intensità di stimolazione, in base all'impedenza e alla geometria dei tessuti cerebrali.

Esistono diversi tipi di TMS tra cui: a singolo impulso (*single pulse*), impulsi doppi o accoppiati per esplorare la connettività funzionale, la TMS ripetitiva (rTMS), che può essere applicata online durante la presentazione dello stimolo o offline prima dell'attività, e theta burst (Parkin et al., 2015). In base alla frequenza utilizzata cambia l'effetto della stimolazione: essa è inibitoria se inferiore a 1 Hz, eccitatoria se superiore a 1 Hz. Gli effetti della stimolazione permangono per circa la metà del tempo totale di stimolazione (in questa ricerca: 20 minuti di stimolazione, effetto per circa 10 minuti). L'efficacia della stimolazione TMS dipende dalla focalizzazione del *coil*, spesso a forma di otto (*figure-of-eight*, come nel caso di questo studio) per una maggiore precisione (l'impulso è più forte e preciso al centro dell' "otto" del coil), e dall'intensità della corrente impostata: per ogni partecipante è stata trovata la soglia motoria stimolando l'area motoria sinistra e focalizzandosi sul *Motor Evoked Potential* (d'ora in poi abbreviato a MEP) del muscolo *First Dorsal Interosseous* (FDI) della mano destra. Per sopperire alle sue limitazioni, come l'accuratezza della stimolazione, la TMS viene spesso integrata con tecniche di

neuronavigazione e/o neuroimaging (fMRI). Tuttavia, la TMS può causare effetti collaterali rari come crisi epilettiche, problemi di udito e mal di testa, tutti descritti nel consenso informato.

Nel presente studio è stato utilizzato il macchinario "Magstim rapid 2-pulses TMS", con un *coil* a forma di otto raffreddato ad aria, per evitare il surriscaldamento. Per ridurre gli effetti interferenti del rumore del macchinario di raffreddamento, sono stati usati tappi auricolari a discrezione del partecipante. La stimolazione era ripetuta a 1 Hz, controllata da un programma eseguito con Matlab.

Per valutare l'effetto reale della stimolazione è stata usata una condizione di controllo, stimolando un sito corticale neutro (Cz).

Per sostenere il *coil* è stato usato un braccio meccanico Manfrotto.

Il partecipante, durante i 20 minuti di stimolazione, si appoggiava su una mentoniera fissa. L'intensità di stimolazione durante i 20 minuti era impostata al 90% della soglia motoria del partecipante.

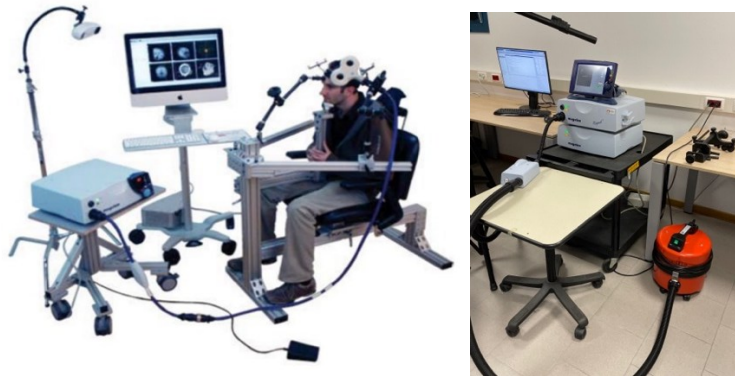


Figura 2. A sinistra schema esplicativo della metodologia usata; a destra immagine del setting reale.

2.3.2 Neuronavigazione

Per localizzare in maniera precisa le aree di stimolazione è stata utilizzata la tecnica di neuronavigazione. Ci sono diverse tipologie di neuronavigazione tra cui: neuronavigazione con immagini proprietarie e attivazioni fMRI e la neuronavigazione basata su un sistema di coordinate e un template di cranio e cervello; non disponendo delle risonanze magnetiche dei partecipanti, si è optato per la seconda tipologia. Il template, e dunque il sistema di coordinate, utilizzato per le zone da stimolare (rDLPFc, rFEF e Cz) è quello MNI (*Montreal Neurological Institute*): le coordinate MNI sono un sistema di riferimento spaziale usato in neuroimaging per localizzare strutture nel cervello umano. Consistono in

un sistema di coordinate tridimensionali che adattano tramite scaling/warping la posizione dell'area rispetto a un modello standard (template MNI152).

Le coordinate utilizzate sono: rFEF 30, -6, 50 da una metanalisi di Bedini et al. 2023; rDLPfc: 42, 30, 41 da Jin et al. 2021-European Journal of Neuroscience; vertex 0, -34, 78.

Per la neuronavigazione è stato usato il software *Brainsight* su un computer Mac e il sistema *Polaris*, set di telecamere ad infrarossi per il tracciamento ottico collegata a *Brainsight* (Figura 3A). Ai partecipanti veniva fornito un “*subject tracker*” posto su un paio di occhiali appositi, mentre per prendere i punti è stato usato un “*pointer*” (Figura 3B). Sia il “*subject tracker*” che il “*pointer*” sono dotati di marcatori ottici (3 sfere) che riflettono gli impulsi a luce infrarossa emessi dalla *Polaris*; questi marcatori sono stati posti anche sul *coil*. Una volta rilevati i segnali riflessi dai marcatori, le telecamere trasmettono i dati al software di navigazione presente nel computer.

Per ogni partecipante è stato eseguito lo *scaling*, procedura attraverso cui si adattava il modello interno di *Brainsight* al cranio del partecipante.

Le coordinate MNI sono servite, invece, per localizzare l'area di interesse da stimolare.

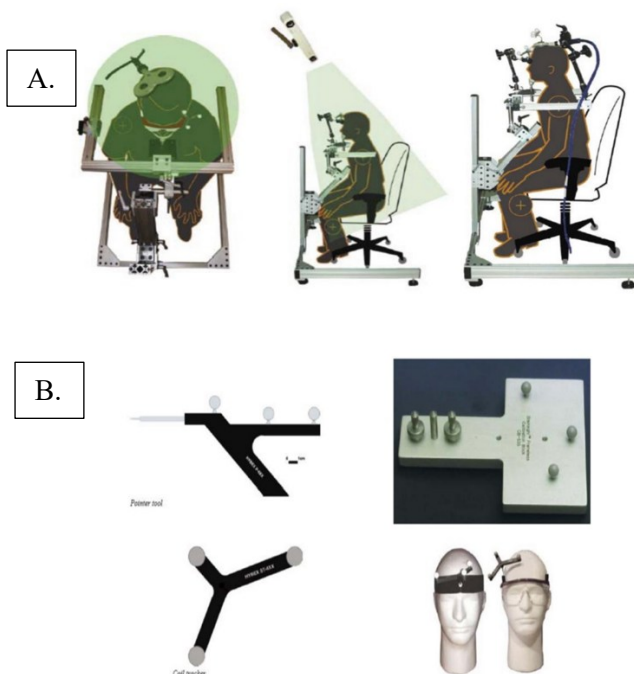


Figura 3. A. Sistema di telecamere a infrarossi *Polaris*. B. Sistema di marcatori ottici.

2.4 Stimoli

Entrambi i compiti sono stati effettuati su un computer di sistema operativo Windows 7 con l'uso di tastiera (GO/NO GO Task, barra spaziatrice) e mouse (MILO Task). Lo schermo del computer aveva dimensioni 52x32cm. La luminosità dello schermo era impostata a 95 e il contrasto a 50. La risoluzione era 1920x1200.

I partecipanti venivano seduti su una sedia in modo da stare a 57 cm dal centro dello schermo.

L'esperimento è stato eseguito nel laboratorio TMS (E01-E03), presente presso il Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università di Padova, in condizioni di scarsa illuminazione e in assenza di luci che provocassero un'interferenza e un abbagliamento dello schermo.

I task sono stati eseguiti dai partecipanti sia prima che dopo i 20 minuti di stimolazione con TMS.

Il MILO Task veniva eseguito sul browser Google Chrome. Gli stimoli nel MILO task erano otto palline da biliardo di diametro di 85 pixel, con un angolo visivo (o DVA, d'ora in poi indicato solo con il simbolo $^{\circ}$) sotteso di 1.8° gradi, numerate da 1 a 8, di colore rosso con al centro un cerchio bianco entro cui si trovava il numero. L'effetto di tridimensionalità delle palline era dato da ombreggiatura e riflesso della luce. Le palline erano disposte in modo casuale a ogni trial dentro uno spazio delimitato da un rettangolo su sfondo grigio chiaro (si veda Figura 4). La finestra che conteneva le palline era di dimensioni 16x21.5cm. Le palline erano vincolate a una distanza minima di 0.5° l'una dalle altre. Il compito consisteva nel selezionare le palline con il puntatore del mouse in ordine crescente (da 1 a 8) il più velocemente ma anche accuratamente possibile. In metà dei casi la condizione era "*vanish*", quindi sparivano le palline cliccate e rimanevano visibili solo quelle ancora da selezionare; nell'altra metà dei casi la condizione era "*remain*", quindi rimanevano visibili tutte le palline selezionate e non per l'intera durata del trial. In caso di errore nella sequenza dei bersagli, il trial veniva riproposto, riposizionando le palline sullo schermo ancora una volta in modo casuale, in maniera tale che ogni partecipante concludesse 32 trial corretti. Prima del task vero e proprio il partecipante eseguiva 4 trial di prova (due "*vanish*" e due "*remain*") per familiarizzare con il compito. Dopo ogni trial veniva visualizzato un feedback sul tempo impiegato dal partecipante per completare la prova. In media, per completare il task completo (sia pre che post stimolazione) i partecipanti impiegavano 5/6 minuti.

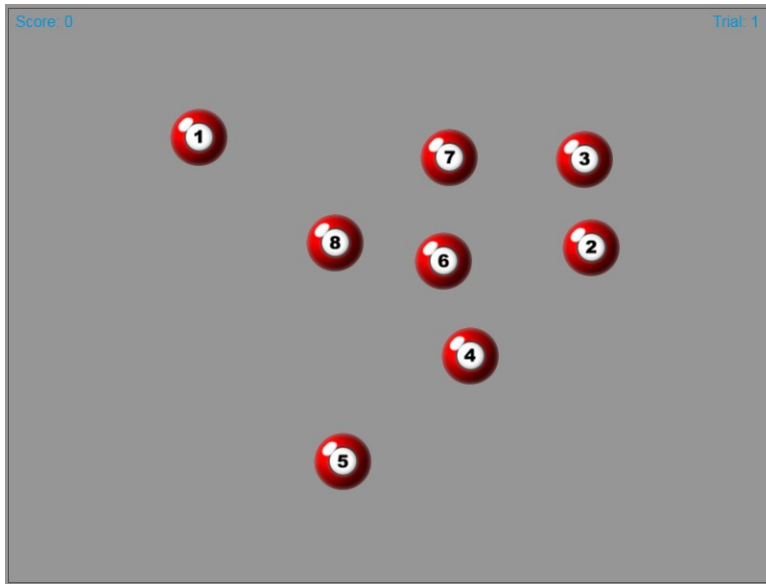


Figura 4. Esempio di trial del MILO task.

Il GO/NO GO Task, è stato programmato ed eseguito con il software Matlab. Gli stimoli nel GO/NO GO Task erano dei rettangoli di dimensioni $2.5 \times 5^\circ$, R0 G255 B0 (quando verde; Figura 6) o R255 G0 B0 (se rosso, Figura 7), che apparivano al centro di uno schermo grigio (R128 G128 B128). La finestra in cui comparivano gli stimoli coincideva con l'intero schermo del computer. Per aiutare il partecipante a mantenere l'attenzione nella posizione corretta, appariva una croce di fissazione bianca (Figura 5) per 200 ms immediatamente prima del bersaglio. L'intervallo tra stimoli (ISI) era impostato a 0,8 secondi, più un intervallo casuale compreso tra 0,0 e 0,8 secondi, per evitare risposte automatiche. Il tempo massimo di risposta allo stimolo era di 2 secondi. Se il rettangolo era verde, stimolo GO (Figura 6), il soggetto era tenuto a rispondere il più rapidamente possibile; se il rettangolo era rosso, stimolo NO GO (Figura 7), al partecipante veniva richiesto di inibire l'azione motoria. Il totale degli stimoli era di 150: 120 prove GO (80%) e 30 prove NO GO (20%), per evocare una risposta motoria preponderante e, di conseguenza, una richiesta di controllo inibitorio. Per familiarizzare con il compito, i partecipanti eseguivano solo alla prima sessione una prova composta da 20 stimoli GO e 5 NO GO prima del task completo. La struttura del GO/NO GO è stata ripresa e leggermente modificata da Moret et al. 2021. In media, per completare il task completo (sia pre che post stimolazione) i partecipanti impiegavano circa 7 minuti.

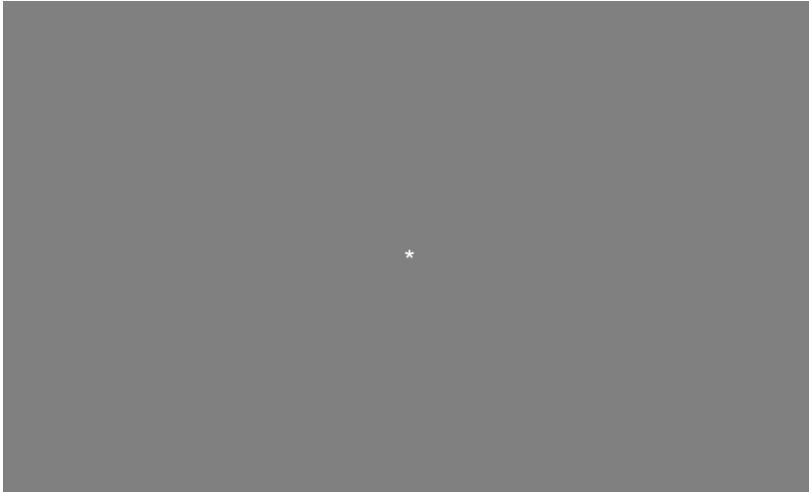


Figura 5. Croce di fissazione.

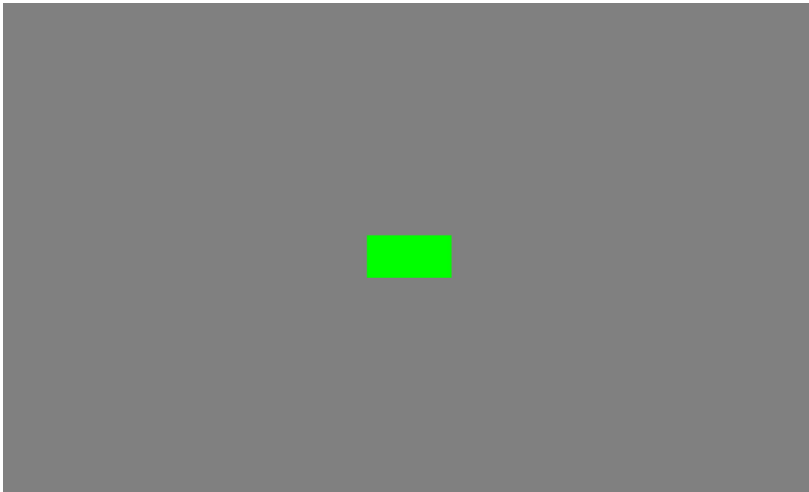


Figura 6. Stimolo GO.



Figura 7. Stimolo NO GO.

2.5 Procedura sperimentale

All'arrivo dei partecipanti alla sessione 1, veniva somministrato loro il consenso informato, l'informativa sulla privacy e il questionario sulla sicurezza per la stimolazione TMS (quest'ultimo veniva compilato prima di tutte le sessioni). Il partecipante veniva successivamente fatto accomodare davanti al computer Microsoft, a 57 cm dal centro dello schermo. Qui eseguiva in successione i due compiti secondo il suo bilanciamento (prima MILO task e poi GO/NO GO, o viceversa). Per familiarizzare con il MILO task, ogni partecipante eseguiva 4 trial di prova (due "vanish" e due "remain"); successivamente eseguiva 32 trial completi (se il partecipante sbagliava a cliccare, il trial veniva riproposto con una diversa posizione delle palline affinché il partecipante eseguisse 32 trial corretti, 16 "remain" e 16 "vanish"). Durante il GO/NO GO, il partecipante eseguiva una prova (costituita da 20 trial GO e 5 NO GO) unicamente durante la sessione 1 per familiarizzare con il compito; poi partiva con il task vero e proprio, composto da 120 trial GO e 30 NO GO.

Una volta terminati i compiti, veniva eseguita la neuronavigazione per mezzo di Polaris, *Brainsight* e set di "tracker": al partecipante veniva chiesto di indossare il "subject tracker", poi attraverso il "pointer" venivano prese tutte le coordinate necessarie allo *scaling*, cioè all'adattamento del cranio del partecipante al software *Brainsight*: si iniziava prendendo la posizione di Nasion e trago destro e sinistro; successivamente, si localizzavano i punti leftmost, rightmost, frontmost, backmost e topmost. Lo *scaling* veniva poi validato, cioè si controllava che quando il pointer toccava lo scalpo del partecipante la distanza percepita dal software fosse entro 3 mm.

Appurato ciò, si andava a misurare la soglia motoria del partecipante: partendo dal 60% di intensità, si cercava l'area motoria primaria attraverso la risposta motoria del muscolo FDI. L'intensità di stimolazione veniva alzata o abbassata fino a quando i MEP a riposo non comparivano solo la metà delle volte. A quel punto, si faceva appoggiare il partecipante alla mentoniera regolabile. Con il *coil* dotato di tracker, si localizzava la zona di interesse in base alla sessione del partecipante; esso veniva poi fissato attraverso il braccio meccanico e posto parallelamente (se su rFEF o rDLPPc) o perpendicolarmente (se Cz) alla linea mediana nell'area da stimolare. L'intensità di stimolazione veniva abbassata al 90% della soglia motoria del partecipante.

La stimolazione era a 1 Hz e durava 20 minuti (1200 secondi). Al partecipante veniva chiesto di: non tenere le gambe accavallate, non muoversi e non tenere gli occhi chiusi (per evitare treni di onde Alpha che potessero interferire con la stimolazione).

Al termine della stimolazione, venivano riposti *coil*, braccio meccanico e mentoniera. Una volta rimosso il “*subject tracker*”, il partecipante poteva eseguire nuovamente i due task nello stesso ordine in cui li aveva eseguiti pre stimolazione.

Al termine dei due task, veniva chiesto al partecipante di compilare un foglio sulle sensazioni post stimolazione, in cui si poteva riportare qualsiasi eventuale fastidio esperito durante i 20 minuti di stimolazione, indicando intensità del dolore, zona interessata e tempo di permanenza.

Al termine della terza e ultima sessione dei partecipanti, inoltre, veniva fatto compilare anche un documento dove inserire i dati bancari al fine del pagamento di 25 euro.

3. RISULTATI

Le analisi dei dati e i grafici sono stati eseguiti utilizzando i programmi Excel e RStudio. È stata utilizzata l’*Analysis of Variance* (ANOVA) a misure ripetute: questa analisi ha lo scopo di valutare gli effetti di una o più variabili indipendenti o predittori su una variabile dipendente di interesse, che in questo caso erano i “*Serial Response Times*” (SRTs). Per gli effetti che violavano l’assunzione di sfericità (verificata tramite il test di Mauchly), sono state applicate le correzioni di Greenhouse-Geisser e Huynh-Feldt. I risultati corretti hanno confermato la significatività degli effetti principali.

3.1 Analisi statistica dei dati con grafici

In questo studio l’ANOVA considera tre predittori principali: il numero di item, le condizioni sperimentali “*vanish*” e “*remain*”, e la condizione temporale pre/post stimolazione TMS, analizzate in ciascuna delle tre aree cerebrali coinvolte (Cz, rFEF, rDLPFc). Di conseguenza, vengono effettuate tre analisi incentrate sui “*Serial Response Times*” (SRT), ossia il tempo necessario ai partecipanti per fornire una risposta a ciascun item in sequenza (ad esempio, la differenza tra RT2 e RT1).

Partendo dal compito GO/NO GO, come mostrato in Figura 8 dall’analisi non sembra risultare nessuna significatività per quanto riguarda i tempi di reazione, né considerando l’area stimolata ($F(2,26) = 1.48, p = .246, \eta^2 = .000$), né la condizione temporale ($F(1,13) = 2.33, p = .151, \eta^2 = .000$), né l’interazione tra le due ($F(2,26) = 1.60, p = .221, \eta^2 = .000$).

Anzi, per le aree Cz e rDLPFC la media dei tempi di reazione è scesa nella condizione post, mentre è leggermente salita considerando l'area rFEF.

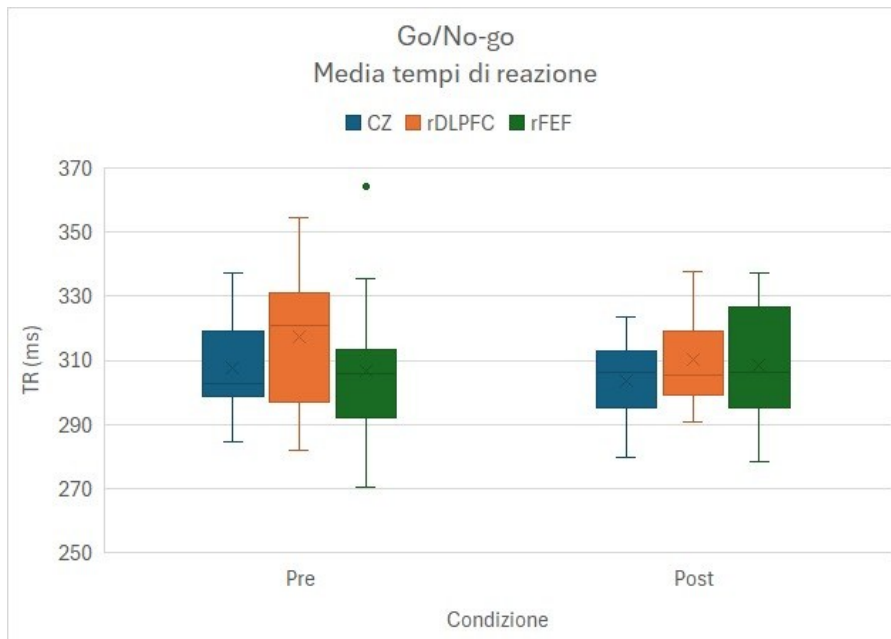


Figura 8. I boxplot rappresentano la media dei tempi di reazione nel compito GO/NO GO diviso per area e condizione temporale. La linea centrale indica la mediana, il box l'intervallo interquartile (IQR) e i baffi rappresentano i valori minimi e massimi entro 1.5 volte l'IQR.

È stata, dunque, analizzata l'ANOVA applicata sui Falsi allarmi del compito GO/NO GO, cioè quando i partecipanti hanno erroneamente premuto la barra spaziatrice anche se compariva un rettangolo rosso. I Falsi allarmi sono rilevanti nell'analisi perché rappresentano una mancanza del processo di inibizione volontaria della risposta: dal momento che in questo studio si voleva indagare se la TMS avesse un effetto inibitorio in questo meccanismo di inibizione volontaria, una significatività nell'analisi dei Falsi allarmi rispetto alla condizione temporale (pre/post stimolazione) potrebbe andare a favore dell'ipotesi di questo studio. Le analisi dimostrano che è presente una leggera significatività per quanto riguarda la condizione ($F(1,13) = 4.89, p = .045, \eta^2 = .027$), dunque i Falsi allarmi sono aumentati nella condizione post stimolazione; tuttavia, la significatività vale per tutte le aree stimolate, quindi anche per Cz che è stata usata come area di controllo. L'effetto dell'area ($F(2,26) = 1.26, p = .301, \eta^2 = .014$) e l'interazione Area \times Condizione ($F(2,26) = 0.07, p = .932, \eta^2 = .000$) non sono risultati significativi. L'aumento dei Falsi allarmi in fase post stimolazione non sembra, dunque, essere dovuta all'effetto della TMS, ma piuttosto ad altri fattori, per esempio la stanchezza.

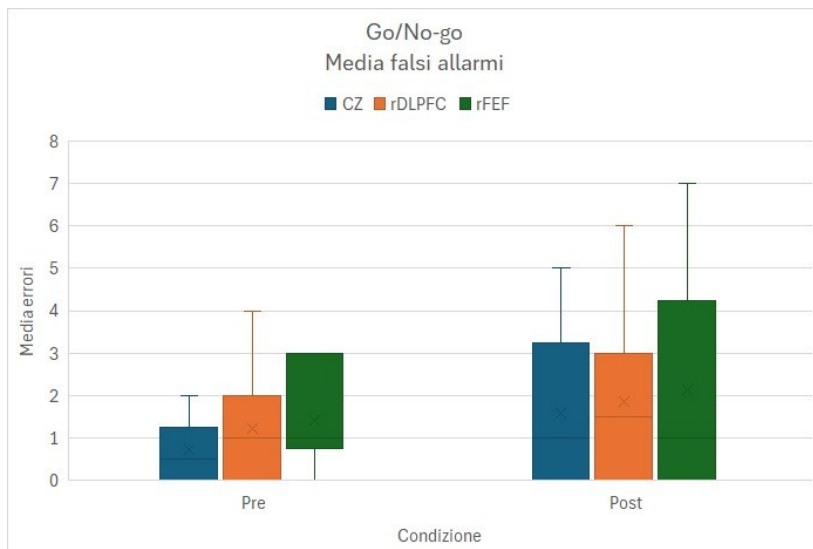


Figura 9. I boxplot rappresentano la media dei Falsi allarmi divisi per area e condizione temporale. La linea centrale indica la mediana, il box l'intervallo interquartile (IQR) e i baffi rappresentano i valori minimi e massimi entro 1.5 volte l'IQR.

Per quanto concerne il MILO task (Figura 10), il numero di item sembra essere significativo ($F(6,78) = 42.11, p < .001, \eta^2 = .017$) per tutte e tre le aree (Cz, rFEF e rDLPFC) ed entrambe le condizioni (pre e post stimolazione), confermando l'ipotesi presente in letteratura (si veda Capitolo 1) che gli SRTs diminuiscano progressivamente nel progredire della sequenza numerica, quindi all'aumentare del numero di item. In aggiunta, l'interazione tra condizione "vanish" e "remain" e item non risulta significativa, confermando la presenza del meccanismo di "inhibitory tagging" ($p \gg .05$): sia in condizione "vanish" che in condizione "remain" gli SRTs diminuiscono al progredire della sequenza di item a riconferma della letteratura.

Oltre alle analisi riportate sopra, che coinvolgono tutte e tre le aree, riscontriamo un effetto significativo nell'area Cz della condizione *vanish/remain* ($F(1,13) = 8.88; p = .011, \eta^2 = .000$). Questo conferma che, benché il meccanismo di "inhibitory tagging" faciliti la prova all'avanzare del numero di item anche nella condizione in cui le palline rimangono tutte a schermo, la condizione in cui le palline svaniscono una volta selezionate presenta SRTs mediamente più veloci. Nonostante ciò, anche nella condizione in cui gli item rimangono, il trend di facilitazione permane. Non risulta significativa la condizione pre/post stimolazione TMS ($F(1,13) = 0.73, p = .408, \eta^2 = .000$); soprattutto nella condizione "remain" le curve pre e post sono molto vicine. Non sono significative neanche le interazioni tra le tre variabili indipendenti (item, condizione *Vanish/Remain* e condizione pre/post).

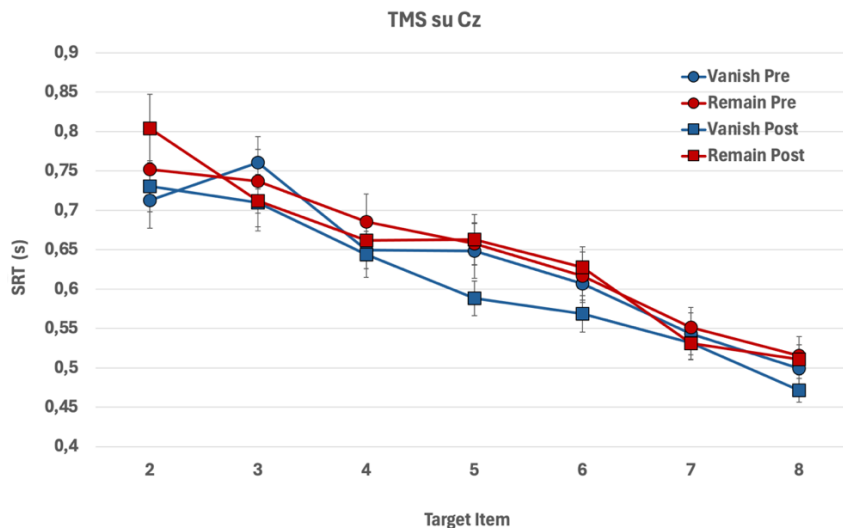


Figura 10. SRTs al progredire del numero di item, divisi per condizione Vanish/Remain e condizione pre/post nell'area Cz.

Anche per quanto riguarda la zona rFEF troviamo un effetto significativo della condizione *Vanish/Remain* ($F(1,13) = 14.58, p = .002, \eta^2 = .001$). Anche in quest'area non è significativa la condizione temporale pre/post stimolazione ($F(1,13) = 1.78; p = .205, \eta^2 = .000$). Infine, non risulta significativa l'interazione tra condizione temporale pre/post stimolazione TMS e le due condizioni “*vanish*” e “*remain*” ($F(1,13) = 0.006; p = .942, \eta^2 = .000$), ipotesi dello studio, suggerendo l'inefficacia della stimolazione su rFEF nell'inibire l'“*inhibitory tagging*”. Ipoteticamente, nella condizione post per i trial “*remain*”, in seguito ad inibizione dei rFEF, i tempi SRT di risposta sarebbero dovuti aumentare significativamente.

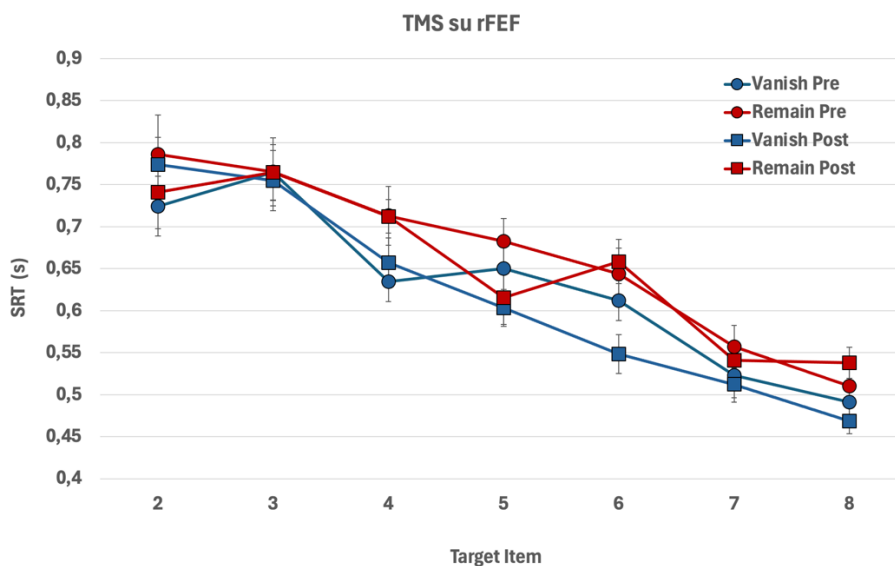


Figura 11. SRTs al progredire del numero di item, divisi per condizione Vanish/Remain e condizione pre/post nell'area rFEF.

Da ultimo consideriamo la zona rDLPFC: risulta significativo in quest'area l'effetto della condizione temporale pre/post ($F(1,13) = 9.25$; $p = .0095$, $\eta^2 = .000$), suggerendo un possibile effetto della stimolazione con TMS. Sono, però, particolarmente rilevanti gli effetti significativi delle interazioni tra item e condizione temporale pre/post ($F(6,78) = 2.84$; $p = .015$, $\eta^2 = .001$) e tra condizione *Vanish/Remain* e condizione temporale ($F(1,13) = 4.92$; $p = .045$, $\eta^2 = .000$). Come si può vedere dalla Figura 12, per quanto riguarda l'interazione tra item e condizione temporale sembra che gli SRTs si avvicinino molto con l'avanzare degli item tra pre e post stimolazione. Più interessante è la seconda interazione, cioè quella tra condizione *Vanish/Remain* e tra condizione pre/post: dai dati sembra che il divario tra “*vanish*” e “*remain*” sia mediamente maggiore nella condizione post stimolazione rispetto a quella pre, suggerendo un possibile effetto inibitorio della TMS sull’“*inhibitory tagging*”. Questo effetto era atteso nell'area rFEF, dato che è riconosciuto in letteratura il loro ruolo in questo meccanismo (come descritto nel Capitolo 1); la rDLPFC invece è coinvolta in processi di inibizione volontaria, dunque sarebbe stato più plausibile un suo coinvolgimento nell'analisi del compito GO/NO GO, ma così non è stato.

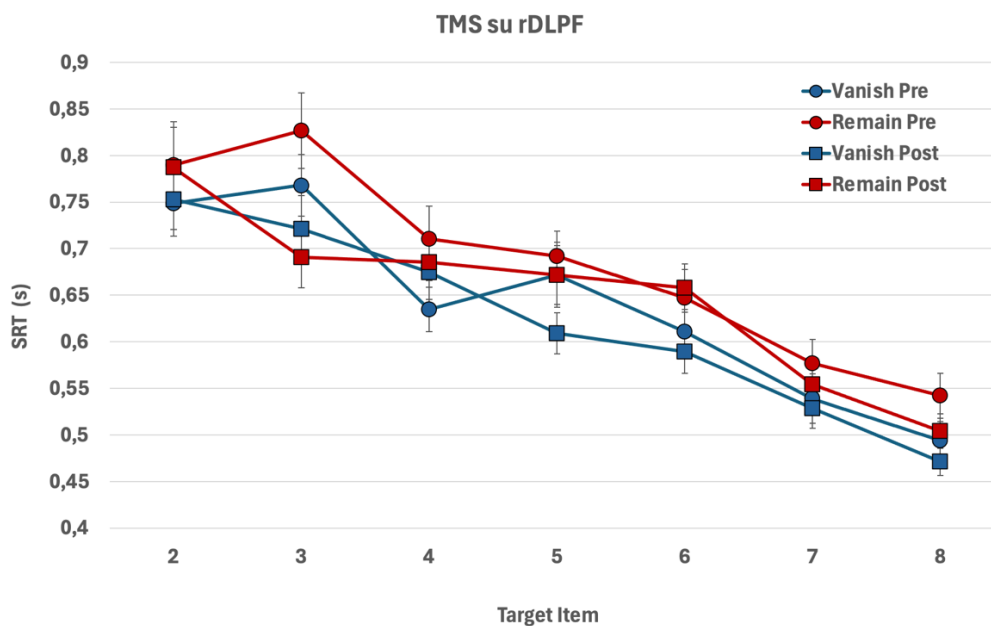


Figura 12. SRTs al progredire del numero di item, divisi per condizione Vanish/Remain e condizione pre/post nell'area rDLPFC.

4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Dalla meticolosa analisi dei dati, non è risultata alcuna significatività per quanto riguarda i tempi di reazione nel compito GO/NO GO. È emersa una significatività della condizione temporale dall'analisi dei Falsi allarmi, ma dal momento che troviamo significatività in tutte e tre le aree (e quindi anche in Cz, che è stata usata come area di controllo), non è imputabile all'effetto della stimolazione con TMS nelle aree di interesse. Si ipotizzava che avrebbe avuto un effetto significativo su rDLPFc, dal momento che la letteratura vede coinvolta quest'area nell'inibizione volontaria dell'attenzione. Si può ipotizzare che questo effetto derivi dunque da qualche altro fattore, probabilmente il fattore stanchezza, spesso riportato dai partecipanti.

A proposito, invece, del MILO task, i dati confermano la letteratura a riguardo, in particolare i SRTs diminuiscono all'avanzare del numero di item, sia nella condizione “*vanish*” che nella condizione “*remain*”; viene dunque confermato anche l’“*inhibitory tagging*”. Non risulta significativa l'interazione tra condizione *Vanish/Remain* e condizione temporale pre/post stimolazione nell'area rFEF, che si sa dalla letteratura essere implicata nel meccanismo di “*inhibitory tagging*”. Questo presumibilmente perché suddetto meccanismo non è guidato da una sola area, o addirittura da un piccolo insieme di neuroni, ma da un intero network, come la rete fronto-parietale dorsale. D'altra parte, un effetto significativo dell'interazione tra condizione *Vanish/Remain* e condizione temporale pre/post stimolazione è stato riscontrato nella zona rDLPFc, dove dai dati emerge un maggiore divario tra la condizione “*vanish*” e quella “*remain*” nello stato post stimolazione. Nonostante si prevedesse un effetto di questo tipo sui rFEF, è importante notare che sia rFEF che rDLPFc sono aree coinvolte in meccanismi inibitori e facenti parte della rete fronto-parietale dorsale.

Per concludere, la stimolazione con TMS non ha avuto gli effetti ipotizzati sul meccanismo di “*inhibitory tagging*” e di inibizione volontaria; sarebbe auspicabile analizzare i dati di un campione maggiore, per capire se si riscontra una maggiore significatività a riguardo e se i dati emersi dall'analisi della stimolazione di rDLPFc nel compito MILO confermano i risultati qui presentati. Ancora, la disponibilità di MRI dei partecipanti (mancata in questo studio) avrebbe potuto aiutare a localizzare in maniera ancora più precisa le aree di interesse secondo l'anatomia particolare di ogni partecipante.

5. BIBLIOGRAFIA

Aron, A. R., Robbins, T. W., and Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *TRENDS in Cognitive Sciences* Vol.8 No.4 April 2004 170-177.

<https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.02.010>

Bedini, M., Olivetti, E., Avesani, P., Baldauf, D. (2023). Accurate localization and coactivation profiles of the frontal eye field and inferior frontal junction: an ALE and MACM fMRI meta-analysis. *Brain Structure and Function* (2023) 228:997–1017.

<https://doi.org/10.1007/s00429-023-02641-y>

Broadbent, D. E. (1958). *Perception and communication*. Pergamon

Press. <https://doi.org/10.1037/10037-000>

Cameron, I. G. M., Riddle, J. M. and D’Esposito M. (2015) Dissociable Roles of Dorsolateral Prefrontal Cortex and Frontal Eye Fields During Saccadic Eye Movements.

Front. Hum. Neurosci. 9:613. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00613>

Cameron, I. G. M., Cretu, A. L., Struik, F., & Toni, I. (2020). The Effects of a TMS Double Perturbation to a Cortical Network. *eNeuro*, 7(1), ENEURO.0188-19.2019.

<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0188-19.2019>

Campana, G., Cowey, A., Casco, C., Oudsen, I., & Walsh, V. (2007). Left frontal eye field remembers “where” but not “what.” *Neuropsychologia*, 45(10), 2340–2345.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.02.009>

Corbetta, M., Kincade, J. M., & Shulman, G. L. (2002). Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*,

14(3), 508–523. <https://doi.org/10.1162/089892902317362029>

Deutsch, J. A., & Deutsch, D. (1963). Attention: Some theoretical considerations.

Psychological Review, 70(1), 80–90. <https://doi.org/10.1037/h0039515>

Faraday, M. (1831). Experimental researches in electricity. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 121, 125-162.

Horowitz, T. S., & Thornton, I. M. (2008). Objects or locations in vision for action? Evidence from the MILO task. *Visual Cognition*, 16 (4), 486–513.
<https://doi.org/10.1080/13506280601087356>

Jin, Z., Xie, K., Li, L. (2021). Transcranial magnetic stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex modulates visuospatial distractor suppression. *Eur J Neurosci*. 2021;00:1–10. <https://doi.org/10.1111/ejn.15164>

Klein, R. (1988). Inhibitory tagging system facilitates visual search. *Nature*, 334, 430–431. <https://doi.org/10.1038/334430a0>

Krajbich, I., Mitsuhashi, A., Polania, R., Ruff, C. C., Fehr, E. (2021) A causal role for the right frontal eye fields in value comparison. *eLife*. <https://doi.org/10.7554/eLife.67477>

Lavie, N. (1995). Perceptual load as a necessary condition for selective attention. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 21(3), 451-468.
<https://doi.org/10.1037//0096-1523.21.3.451>

Mirpour, K., Bolandnazar, Z., & Bisley, J. W. (2019). Neurons in FEF keep track of items that have been previously fixated in free viewing visual search. *Journal of Neuroscience*, 39 (11), 2114–2124. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1767-18.2018>
<https://www.jneurosci.org/content/jneuro/39/11/2114.full.pdf>

Moret, B., Camilleri Gorrieri, R., Grassi, M., & Campana, G. (2021, May 17). Cognitive Exergame Training and Transcranial Random Noise Stimulation Effects on Executive Control in Healthy Young Adults. *Neuropsychology*. Advance online publication.
<http://dx.doi.org/10.1037/neu0000745>

Muggleton, N. G., Chen, C., Tzeng, O. J. L., Hung, D. L., & Juan, C. (2010). Inhibitory control and the frontal eye fields. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22 (12), 2804–2812. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21416>

Parkin, B. L., Ekhtiari, H., & Walsh, V. F. (2015). Non-invasive human brain stimulation in cognitive neuroscience: A primer. *Neuron*, 87 (5), 932-945. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.032>

Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13(1), 25–42. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>

Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (2007). Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annual Review of Psychology*, 58(1), 1– 23. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085516>

Richards, E., Thornton, I. M., Bayer, A., & Tales, A. (2021). Inhibitory control deficits in vascular cognitive impairment revealed using the MILO task. *Neuropsychologia*, 155, 107794. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2021.107794>

Taylor, P. C. J., Nobre, K., & Rushworth, M. (2007). FEF TMS affects visual cortical activity. *Social Science Research Network*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4054546>

Thornton, I. M., & Horowitz, T. S. (2004). The multi-item localization (MILO) task: Measuring the spatiotemporal context of vision for action. *Perception & Psychophysics*, 66 (1), 38–50. <https://doi.org/10.3758/bf03194859>

Thornton, I. M., & Horowitz, T. S. (2020). Searching through alternating sequences: working memory and inhibitory tagging mechanisms revealed using the MILO task. *i-Perception*, 11(5), 204166952095801. <https://doi.org/10.1177/2041669520958018>

Treisman, A., & Geffen, G. (1967). Selective attention: Perception or response? *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 19(1), 1-17.

<https://doi.org/10.1080/14640746708400062>