

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

Corso di laurea in Neuroscienze e riabilitazione neuropsicologica

**Elaborato finale**

**Basi neurali del tagging inibitorio in un compito di ricerca visiva seriale: uno studio con Stimolazione Magnetica Transcranica**

Neural basis of inhibitory tagging in a serial visual search task: a study using Transcranial Magnetic Stimulation.

Relatore

Prof. Gianluca Campana

Laureanda:

Alessia Frittoli

Matricola:

2081082

Anno Accademico: 2023/2024



## SOMMARIO

ABSTRACT .....	4
1 – INTRODUZIONE .....	6
1.1 – RICERCA VISIVA E ATTENZIONE .....	6
1.2 – TEORIE SULLA RICERCA VISIVA.....	7
2- TAGGING INIBITORIO .....	12
2.1 – BASI NEURALI DEL TAGGING INIBITORIO .....	23
2.2 – CAMPI OCULARI FRONTALI (FEF) .....	26
3 – MULTI ITEM LOCALIZATION TASK (MILO).....	34
3.1 – MILO TASK E RISORSE COGNITIVE.....	42
4 – STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA (TMS) .....	51
4.1 – STORIA DELLA NEURONAVIGAZIONE.....	56
5 – DOMANDA SPERIMENTALE.....	61
5.1 – DISEGNO SPERIMENTALE .....	62
6 – METODI E PARTECIPANTI.....	63
6.1 – PARTECIPANTI .....	63
6.2 – STRUMENTI .....	64
6.3 – COMPITO SPERIMENTALE .....	66
6.4 – PROCEDURA SPERIMENTALE.....	67
7 – ANALISI DATI E RISULTATI.....	70
8 – DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	78
9 – BIBLIOGRAFIA.....	80

## ABSTRACT

Evidenze dall'utilizzo del Multi Item Localization (MILO) task suggeriscono che, durante la ricerca di un bersaglio entro una sequenza di più item, il nostro sistema visivo è in grado di mappare e ricordare la posizione degli item precedentemente selezionati. Tale meccanismo è così efficiente da fare in modo che gli item selezionati non abbiano effetto sulla ricerca corrente, in quanto le loro posizioni non vengono prese nuovamente in analisi, ma vengono direttamente ignorate.

Il MILO task richiede ai soggetti di selezionare un certo numero di elementi contenenti simboli alfanumerici (ad esempio: numeri da 1 a 8) secondo un determinato ordine (ad esempio: in ordine crescente) sullo schermo di un computer o di un tablet. La selezione può avvenire tramite tocco delle dita (tapping), sullo schermo o attraverso click del mouse. Gli elementi permangono o svaniscono secondo due condizioni: nella condizione "vanish" gli elementi presenti sullo schermo scompaiono appena vengono selezionati, mentre nella condizione "remain" gli elementi restano visibili sullo schermo anche dopo essere stati selezionati.

Analizzando i tempi di risposta seriali (serial response times - SRT), ovvero i tempi che intercorrono tra la selezione di un elemento e quello successivo della serie, è stata osservata una sovrapposizione tra i SRT vanish e remain, che tendono a diminuire con l'avanzare della ricerca seriale. Se per la condizione vanish questo è spiegabile dal fatto che, con l'avanzare della ricerca seriale il numero di elementi diminuisce gradualmente facilitando la ricerca, la spiegazione di tale riduzione dei SRT nella condizione remain risulta meno ovvia. L'interpretazione corrente suggerisce che i partecipanti siano in grado di ignorare le posizioni precedentemente esaminate, non focalizzando nuovamente l'attenzione sui vecchi bersagli, grazie ad un meccanismo di "tagging inibitorio" o "memoria della posizione".

Il meccanismo di "tagging inibitorio" o di "memoria di localizzazione" fa affidamento alle risorse cognitive centrali. Questo è dimostrato dal fatto che non si osserva la sovrapposizione tra i SRT vanish e remain sia in persone con disturbi cognitivi di origine vascolare, sia presentando una condizione "mixed" in cui due sequenze (es: elementi contrassegnati da numeri o lettere) devono essere alternate.

Questo studio prevede l'applicazione della Stimolazione Magnetica Transcranica (Transcranial Magnetic Stimulation - TMS) sulle aree coinvolte nel tagging inibitorio durante la ricerca visiva, indagando se la sovrapposizione tra le funzioni dei SRT vanish e remain si riduca quando l'area bersaglio è inibita usando la TMS.

Le aree candidate per la stimolazione sono i campi frontali oculari (FEF), implicati nel ricordare "dove" siano localizzati gli elementi durante la ricerca visiva: i neuroni dei FEF sembrano in grado di mantenere traccia di quali elementi sono già stati selezionati e potrebbero rappresentare la fonte del feedback che crea il segnale di "tagging inibitorio".

Ipotizziamo che, inibendo tramite TMS aree coinvolte nel "tagging inibitorio", non si osservi la classica riduzione dei SRT nella condizione remain poiché, all'aumentare dei bersagli selezionati, la loro posizione non verrebbe più inibita.

Tale studio permette non solo una maggiore conoscenza delle basi neurali coinvolte nel "tagging inibitorio", ma potrebbe fornire nuove evidenze sulla natura di tale meccanismo.

## 1 – INTRODUZIONE

### 1.1 – RICERCA VISIVA E ATTENZIONE

Ogni giorno eseguiamo ricerche visive, che si tratti di cercare un volto familiare nella folla, un promemoria su una scrivania disordinata, un libro su uno scaffale o un'icona sullo schermo del cellulare (Chan e Hayward, 2013; Verghese, 2001). Abbiamo bisogno di cercare perché non possediamo la capacità di riconoscere tutti gli oggetti visivi contemporaneamente e, per tale motivo, dobbiamo selezionare l'oggetto desiderato per un'ulteriore elaborazione (Chan e Hayward, 2013) Chan e Hayward, 2013). A seconda degli oggetti attraverso i quali cerchiamo, a volte siamo in grado di individuare rapidamente l'oggetto bersaglio, mentre altre volte dobbiamo scrutare gli oggetti uno per uno (Chan e Hayward, 2013).

La facilità di una ricerca dipende principalmente da quanto il bersaglio sia distinguibile dallo sfondo: ad esempio, è difficile trovare un appunto su una scrivania ingombra di carta, ma il compito diventerebbe più facile se l'appunto fosse di un colore diverso rispetto a tutti gli altri pezzi di carta (Verghese, 2001).

Anche l'attenzione può migliorare la ricerca visiva: nel caso in cui l'appunto non sia distinguibile per colore, l'oggetto verrebbe trovato più facilmente se l'attenzione fosse attirata verso la sua posizione. (Verghese, 2001).

La ricerca visiva è essa stessa una manifestazione dell'attenzione: non possediamo la capacità di elaborare tutto ciò che selezioniamo e, conseguentemente, di selezionare l'oggetto corretto ricercato. Tuttavia, il processo di ricerca stesso richiede attenzione, poiché le informazioni di cui disponiamo prima del coinvolgimento dell'attenzione potrebbero non essere sufficienti per localizzare accuratamente il bersaglio (Chan e Hayward, 2013).

Negli ultimi quattro decenni, gli studi relativi alla ricerca visiva sono stati influenzati dalla distinzione tra processi preattentivi ed attentivi (Neisser, 1967). Le principali teorie che hanno guidato gli studi relativi alla ricerca visiva sono “The Feature-Integration Theory” (Treisman e Gelade, 1980), “Guided Search” (Cave & Wolfe, 1990; Wolfe et al., 1989) e “Attentional Engagement Theory” (Duncan e Humphreys, 1989).

## 1.2 – TEORIE SULLA RICERCA VISIVA

In laboratorio, gli stimoli di ricerca visiva sono solitamente semplificati in modo tale che le differenze visive tra gli elementi bersaglio e i distrattori siano controllate in modo preciso (Chan e Hayward, 2013).

In compiti di ricerca visiva, la variabile dipendente è rappresentata dalla numerosità degli elementi presenti sullo schermo (display size), mentre le variabili dipendenti misurate sono i tempi di reazione (reaction time - RT) e l'accuratezza (AC) (Treisman e Gelade, 1980).

Precedenti studi hanno dimostrato che la ricerca visiva sia generalmente più facile quando il bersaglio differisce dai distrattori lungo una singola dimensione delle caratteristiche (ad esempio colore, orientamento o forma): alcuni esempi sono rappresentati dall'identificazione di un cerchio rosso tra cerchi verdi (differiscono per colore) o dal rilevamento della lettera X tra lettere O (differiscono per forma) o tra lettere oblique (differiscono per orientamento). Questa tipologia di ricerca è definita "feature search", ossia "ricerca per caratteristiche" (o ricerca "efficiente" o "parallela") (Treisman e Gelade, 1980).

Un'altra tipologia di ricerca prevede la presenza di un bersaglio che differisce dai distrattori per una combinazione di caratteristiche: un esempio può essere l'identificazione di una X rossa tra X nere e O rosse (rispettivamente stessa forma e stesso colore). Questo tipo di ricerca, fondamentalmente più difficile, è definita "conjunctive search", ossia "ricerca congiunta" (o ricerca "inefficiente" o "seriale") (Treisman e Gelade, 1980).

Treisman e Gelade (1980) sostengono che l'efficienza della ricerca visiva sia maggiore quando i tempi di reazione sono indipendenti dal numero di elementi presenti sullo schermo: in generale, sembra che il bersaglio "emerge" dagli altri elementi con un effetto "pop-out". Al contrario, nelle ricerche inefficienti in cui i tempi di reazione incrementano all'aumentare degli elementi presentati, sembra che l'attenzione si sposti sulla scena per localizzare il bersaglio (Treisman e Gelade, 1980).

La "Feature-Integration Theory" propone che la ricerca per caratteristiche sia parallela poiché l'elaborazione preattentiva è sufficiente per rilevare una caratteristica (feature) che

definisce lo stimolo bersaglio. Invece, la ricerca congiunta è definita seriale poiché, nell'identificazione di caratteristiche congiunte, è necessario portare l'attenzione selettiva su ciascun elemento in sequenza, uno dopo l'altro (Treisman e Gelade, 1980).

La Feature-Integration Theory è basata sulla distinzione tra elaborazione preattentiva e attentiva (Neisser, 1967): ad un livello preattentivo, le mappe specializzate registrano caratteristiche visive di base (basic features quali colore, orientamento, movimento e frequenza spaziale) ed operano in parallelo, permettendo un'elaborazione simultanea degli elementi presenti sullo schermo (Treisman e Gelade, 1980).

Tuttavia, durante la ricerca congiunta, è necessaria l'attenzione selettiva per combinare caratteristiche visive in un singolo oggetto (Kanheman, 1984) poiché, quando i distrattori contengono anche le caratteristiche del bersaglio, quest'ultimo non può essere individuato sulla base di mappe specializzate per singole caratteristiche (Treisman e Gelade, 1980).

La Feature-Integration Theory, però, è stata posta in discussione per due aspetti limitanti. Il primo riguarda la rigida dicotomia tra ricerche supportate da processi preattentivi e ricerche in cui è richiesta l'attenzione selettiva. Questa distinzione vincola la ricerca ad essere definita efficiente o inefficiente, senza comprendere livelli intermedi di efficienza: a sostegno di tale critica, i risultati empirici mostrano un continuum dall'efficienza all'inefficienza (Wolfe, 1998). Inoltre, la Feature-Integration Theory assume che tutte le ricerche congiunte siano seriali ed inefficienti, ma nei fatti non è così (Egeth et al., 1984; Nakayama e Silverman, 1986; Peter McLeod et al., 1988).

In secondo luogo, la Feature-Integration Theory non definisce chiaramente come l'elaborazione preattentiva supporti la localizzazione di una caratteristica. Quando individuiamo un bersaglio che emerge dai distrattori, generalmente siamo in grado di localizzarlo e quest'ultimo attira la nostra attenzione (Nothdurft et al., 1999). Affinché queste capacità siano possibili, deve esistere un meccanismo preattentivo che sia in grado di guidare la distribuzione dell'attenzione selettiva: tale meccanismo è esplicitato nel "Guided Search Model" (Wolfe, 1994; Wolfe et al., 1989).

Il Guided Search Model propone un meccanismo preattentivo che fornisce informazioni in tempo reale sulla scena visiva, così che l'attenzione selettiva sia allocata intelligentemente (Wolfe, 1994). Il modello di Wolfe (1994) propone che la ricerca visiva

sia guidata da una mappa principale che comprende le posizioni degli elementi: tale mappa rappresenta la priorità della distribuzione dell'attenzione per ciascuna posizione, ricevendo input dalle mappe delle features costituite da componenti top-down e bottom-up. Le attivazioni top-down rispondono alle caratteristiche che corrispondono al bersaglio, le attivazioni bottom-up rispondono al contrasto locale o alla salienza fisica degli elementi (Wolfe e Horowitz, 2004).

Il Guided Search Model considera variazioni nella prestazione della ricerca visiva: la ricerca che può essere compiuta sulle basi di una caratteristica individuale (ad esempio sull'unico elemento obliquo) sarà efficiente perché il bersaglio è saliente (attivazione bottom-up) e perché contiene caratteristiche del bersaglio (attivazione top-down). Questa combinazione di attivazioni attiverà una mappa principale più ampia e l'attenzione verrà allocata con alta priorità all'elemento bersaglio (Wolfe e Horowitz, 2004).

Secondo questo modello, la ricerca congiunta può essere anch'essa definita efficiente poiché il bersaglio contiene più features caratterizzanti il bersaglio stesso rispetto a quelle contenute dai distrattori, risultando in una maggiore attivazione top-down (Wolfe e Horowitz, 2004).

L'“Attentional Engagement Theory” presenta un approccio diverso rispetto al Guided Search Model poiché non è basata sulla dicotomia di Neisser tra processi preattentivi ed attentivi, ma ha una forte relazione con il modello della “biased competition” dell'attenzione (Desimone e Duncan, 1995; Duncan e Humphreys, 1989).

Secondo l'Attentional Engagement Theory (Desimone e Duncan, 1995), gli elementi sono rappresentati ad un livello di descrizione percettiva, dove le loro rappresentazioni competono tra loro per entrare nella memoria visiva a breve termine. Questa competizione è sbilanciata a favore degli elementi simili al bersaglio e l'efficienza della ricerca è determinata da due principi: primo, la ricerca è più efficiente quando aumenta la diversità tra bersaglio e distrattore; secondo, la ricerca è meno efficiente quando aumenta la diversità tra distrattori (Desimone e Duncan, 1995; Duncan e Humphreys, 1989).

L'Attentional Engagement Theory e il Guided Search Model condividono una somiglianza sostanziale in termini di previsioni di ricerca (Duncan e Humphreys, 1992; Wolfe, 1994). Il Guided Search Model presenta i due principi di efficienza appena citati:

primo, la ricerca è più efficiente quando aumenta la diversità tra bersaglio e distrattore poichè incrementa l'attivazione top-down del bersaglio; secondo, la ricerca è meno efficiente quando aumenta la diversità tra distrattori poiché i segnali di contrasto bottom-up tra distrattori producono più attivazioni di rumore (Wolfe, 1994; Wolfe e Horowitz, 2004).

Sia la Feature Integration Theory che il Guided Search Model propongono la ricerca inefficiente in termini di elaborazione seriale, ma esistono anche spiegazioni alternative (Chan e Hayward, 2013). Come mostrato nel “limited-capacity model”, se la ricerca parallela richiede una certa capacità di elaborazione per ogni elemento presentato, la ricerca può diventare inefficiente nel caso in cui la capacità totale di elaborazione sia limitata (Townsend, 1971).

In alternativa, secondo i “decision integration models” (Palmer, 1995; Palmer et al., 2000), le decisioni relative alla presenza di un bersaglio sono prese per ciascun elemento presente e successivamente sono combinate tra loro. Pertanto, maggiore è la presenza dei distrattori, maggiore è la probabilità che alcuni di essi vengano erroneamente identificati come bersagli.

Tuttavia, la maggior parte delle esperienze di ricerca visiva in laboratorio e nel mondo reale sono seriali e illimitate. Tendiamo a trovare un libro cercando dall'alto verso il basso dello scaffale e non fissando il centro del mobile (Chan e Hayward, 2013): infatti, l'attenzione opera generalmente in modo spazialmente focalizzato (M. I. Posner, 1980) e, per questo motivo, i modelli a capacità limitata sembrano essere meno funzionali.

In generale, si utilizzano informazioni bottom-up e top-down per escludere rapidamente regioni in cui vi è una bassa probabilità di trovare il bersaglio, consentendo all'attenzione selettiva di accumulare prove nelle regioni caratterizzate da un'alta probabilità di individuare il bersaglio. Questa strategia, che si basa su strutture simili a quelle proposte nella Feature-Integration Theory e nel Guided Search Model, migliora l'efficienza della ricerca visiva (Chan e Hayward, 2013).

Wolfe (2021) ha recentemente ampliato il Guided Search Model proponendo il Guided Search 6.0 (GS6) secondo cui la guida dell'attenzione proviene da cinque fonti di

informazione preattentive: i processi top-down e bottom-up, gli history effects (ad esempio, il priming), i meccanismi di ricompensa e la “scene guide”. Queste fonti di informazione sono combinate entro una mappa di salienza spaziale dinamica che evolve nel corso della ricerca. Gli stadi preattentivi e attentivi sono entrambi attivi durante la ricerca visiva poiché, fattori come la salienza e il priming, catturano l’attenzione all’inizio della ricerca visiva mentre ricerche più estese richiedono strategie per evitare perseverazione.

Awh et al. (2012) hanno proposto una categoria denominata “selection history” che, oltre ai processi top-down e bottom-up, compete per guidare l’attenzione. Con il termine “history” si fa riferimento agli effetti che derivano dall’esposizione passiva a una sequenza di stimoli (ad esempio, effetti di priming). Al contrario, gli effetti di “valore” o “ricompensa” fanno riferimento all’associazione di un valore positivo o negativo a una caratteristica o alla posizione di un elemento: gli elementi ai quali è stato associato un valore positivo attireranno maggiormente l’attenzione rispetto agli elementi associati a un valore negativo (Anderson et al., 2011).

Nel GS6 la “scene guide” è la quinta fonte d’informazione che guida l’attenzione. Henderson & Hayes (2017) hanno introdotto l’idea di una “mappa del significato” che riflette la guida dell’attenzione bottom-up. Per creare una mappa dei significati, Henderson e Hayes hanno diviso la scena in piccole regioni chiedendo agli osservatori di valutarne il significato (ad esempio, una regione contenente un occhio potrebbe essere valutata come altamente significativa; un pezzo di muro, molto meno). I risultati sono stati sommati creando, in questo modo, una mappa che mostra il significato attribuito ad ogni regione entro la scena. Le mappe di significato possono prevedere i movimenti oculari con maggiore probabilità rispetto alle mappe di salienza calcolate per le stesse immagini (Pedziwiatr et al., 2019).

Le fonti di guida aggiunte nel GS6 possono essere considerate come effetti della memoria sulla ricerca dato che le fonti si apprendono nel tempo: ad esempio, gli history effects e il valore si basano su una successione di prove e le scene guide sull’esperienza (Wolfe, 2021).

## 2- TAGGING INIBITORIO

Il mondo visivo è altamente complesso ed è composto da una moltitudine di oggetti, ma il nostro sistema visivo è in grado di elaborare solo una quantità limitata di informazioni: per tale ragione, l'attenzione funge da meccanismo selettivo che sceglie le informazioni rilevanti ignorando quelle irrilevanti (Ogawa et al., 2002).

In laboratorio, per investigare la natura dell'attenzione visiva, si somministrano esperimenti di ricerca visiva in cui si chiede ai partecipanti di cercare un elemento bersaglio tra distrattori per determinare se il bersaglio sia presente o meno. Si varia il numero di elementi e si misurano i tempi di risposta: l'indice di efficienza della ricerca è il risultato del prodotto tra le pendenze delle funzioni dei tempi di reazione e la dimensione del set.

Come spiegato in precedenza nel capitolo 1.2, nella ricerca efficiente o parallela (ad esempio, identificare una Q tra O), i tempi di risposta sono indipendenti dalla dimensione del set e la pendenza delle funzioni dei tempi di reazione è piatta. Nella ricerca inefficiente o seriale (ad esempio, identificare una O tra Q), i tempi di reazione aumentano linearmente con la dimensione del set indicando il coinvolgimento dell'attenzione selettiva. Quando l'attenzione selettiva si sposta sequenzialmente da un elemento all'altro, l'efficienza della ricerca visiva aumenterebbe se l'attenzione selettiva non fosse focalizzata nuovamente su oggetti esaminati in precedenza.

L'“inhibition of return” (IOR) (Posner, 1984), ossia “l'inibizione di ritorno”, è un meccanismo che spiega il fenomeno psicologico secondo il quale è meno probabile che l'attenzione ritorni a posizioni spaziali precedentemente esaminate.

Posner e Cohen (1984) hanno dimostrato l'esistenza di tale meccanismo inibitorio attraverso l'utilizzo di un paradigma di cueing spaziale. Durante l'esperimento, ai partecipanti era stato chiesto di mantenere lo sguardo al centro di tre caselle disposte orizzontalmente: a distanza di pochi millisecondi, i bordi di una delle due caselle periferiche si sarebbero illuminati. Tale segnale, però, non forniva informazioni sulla probabile comparsa di un bersaglio successivo, ma richiamava automaticamente l'attenzione del partecipante.

Gli sperimentatori variavano la “stimulus onset asynchrony” (SOA), ossia manipolavano il tempo intercorso tra il segnale e l’apparizione del bersaglio, e chiedevano ai partecipanti di rispondere il più velocemente possibile all’apparizione del bersaglio: quest’ultimo poteva essere presentato sulla casella segnalata (condizione valida) o su quella non segnalata (condizione non valida). A seconda della SOA, nelle condizioni valide il segnale produceva effetti diversi sui tempi di risposta del partecipante. A SOA relativamente brevi (<300 ms), il segnale produceva un vantaggio nei tempi di risposta quando i bersagli erano presentati sulla casella segnalata precedentemente. A SOA relativamente lunghe (>300 ms), il segnale produceva uno svantaggio nei tempi di risposta quando i bersagli erano presentati sulla casella segnalata. Posner e Cohen (1984) hanno chiamato questo effetto “inhibition of return”, suggerendo che questa IOR impedisse il ritorno dell’attenzione su una posizione precedentemente esaminata.

Nonostante l’IOR dimostri che l’attenzione eviti di rivisitare una posizione precedentemente esaminata, ci si domanda se tale meccanismo possa inibire più elementi. Pratt e Abrams (1995) hanno testato l’IOR mostrando due elementi successivi, ma solo l’elemento più recente ha innescato il meccanismo di inibizione: questo risultato suggerisce che l’IOR sia limitato alla posizione esaminata più recentemente.

Klein (1988) è stato il primo a sostenere l’ipotesi del tagging inibitorio: l’autore ha combinato la distinzione tra ricerca parallela e ricerca seriale, proposta da Treisman e Gelade (1980), con lo studio dell’inibizione di ritorno di Posner e Cohen (1984). Klein (1988) ha suggerito che durante la ricerca seriale venga applicato un tag inibitorio alla posizione di un distrattore per prevenire ispezioni ripetute, sostenendo che questo aumenterebbe l’efficienza della ricerca.

Nello studio di Klein (1988), ai partecipanti si chiedeva di eseguire un compito di ricerca parallela o seriale, seguito da un compito di “speeded luminance detection task”. Nello specifico, durante la prima fase dell’esperimento erano presentate due condizioni: nella ricerca parallela il partecipante doveva rilevare un bersaglio che si differenziava chiaramente dai distrattori (una Q tra O), mentre nella ricerca seriale il bersaglio era simile ai distrattori (una O tra Q). Il partecipante doveva indicare se il bersaglio fosse presente o assente nella schermata presentata (Figura 1).

Subito dopo aver fornito la risposta, durante la seconda fase dell'esperimento, la schermata di ricerca scompariva e si presentava un "probe" o in una posizione precedentemente occupata da un distrattore (probe on) oppure in una posizione precedente vuota (probe off). Se nella precedente ricerca seriale i distrattori erano stati inibiti, i tempi di risposta sarebbero stati più lenti per la condizione probe on rispetto alla condizione probe off. Inoltre, questa differenza on-off sarebbe stata maggiore per la ricerca seriale rispetto alla ricerca parallela, poiché quest'ultima non richiedeva spostamenti dell'attenzione selettiva (Figura 2). I risultati di Klein (1988) supportano queste previsioni e l'autore ha interpretato questi dati come prova che, durante la ricerca seriale, l'attenzione era stata focalizzata sulla posizione dell'elemento e, stabilito che non era il bersaglio, era stata focalizzata sulla posizione successiva, lasciando un tag inibitorio per prevenire ispezioni ripetute.

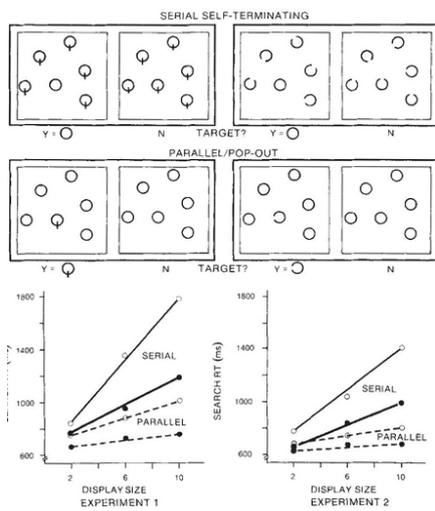


Figura 1 tratta da Klein (1988): all'interno di ciascuno dei quattro pannelli, la schermata di sinistra è una prova "bersaglio-presente", mentre quella di destra "bersaglio-assente". I risultati di ricerca sono mostrati nei pannelli inferiori: i dati della ricerca seriale sono rappresentati dalle linee continue, quelli della ricerca parallela da linee tratteggiate; i pallini neri indicano prove "bersaglio-presente", pallini bianchi prove "bersaglio-assente".

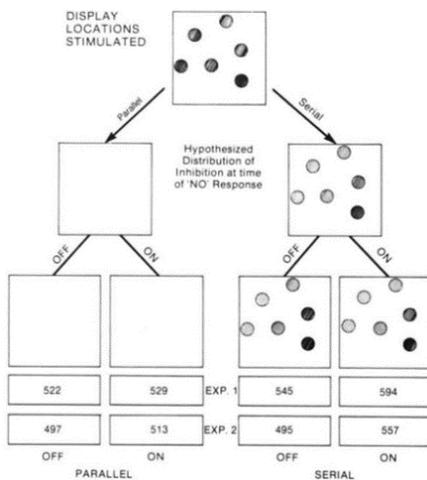


Figura 2 tratta da Klein (1988): i primi tre quadrati mostrano la relazione tra le condizioni di visualizzazione e l'ipotesi di inibizione di ritorno, che funzionerebbe solo durante la ricerca seriale. Seguono i RT (in ms) delle prove "probe on" e "probe off" in prove con bersaglio assente.

Il paradigma di Klein (1988) potrebbe essere utilizzato per contare il numero di distrattori inibiti in una determinata condizione. In una ricerca seriale, quando non è presente alcun bersaglio, l'attenzione esamina e ignora tutti i distrattori. Nel caso in cui il bersaglio sia presente, l'attenzione effettua tale processo, in media, per metà degli oggetti distraenti. Dato approssimativamente il 50% di posizioni inibite e il 50% di posizioni non inibite nelle prove con bersaglio, la media dell'aumento dei RT per le prove con bersaglio dovrebbe essere la metà di quella per le prove senza bersaglio e Klein (1988) riporta proprio tali risultati.

Inoltre, Klein e MacInnes (1999) hanno scoperto che i movimenti oculari verso un punto precedentemente fissato sono ridotti e rallentati. Pertanto, le evidenze indicano un meccanismo di "inhibitory tagging", o tagging inibitorio, che aiuta ad evitare di focalizzare nuovamente l'attenzione su stimoli precedentemente esaminati (Klein e MacInnes, 1999; Takeda e Yagi, 2000).

Wolfe e Pokorny (1990) hanno riesaminato il tagging inibitorio utilizzando lo stesso paradigma di Klein (1988): i ricercatori hanno cercato di dimostrare che, nelle prove senza bersaglio, tutte le posizioni rosse dei distrattori erano inibite, mentre tutte le posizioni verdi non lo erano. I risultati di Wolfe e Pokorny (1990) non hanno supportato le conclusioni di Klein: i ricercatori hanno scoperto che i tempi di reazione per il rilevamento del "probe" erano più lunghi quando quest'ultimo appariva nelle posizioni dei distrattori rispetto alle posizioni vuote, ma l'effetto si osservava sia per i compiti di ricerca parallela che seriale. Infine, l'effetto osservato era della stessa entità per i probe presentati sia dopo prove di ricerca con bersaglio presente che assente. Dunque, Wolfe e Pokorny (1990) hanno concluso sostenendo che l'effetto inibitorio sia dovuto a un effetto di "forward masking" ("mascheramento in avanti").

Utilizzando una procedura adattata da Posner e Cohen (1984), Tipper et al. (1991) hanno indagato se la IOR sia basata sugli oggetti o sulla loro posizione spaziale. Tale interrogativo era sorto dal momento in cui la marcatura di coordinate spaziali fisse non consentirebbe una ricerca efficiente attraverso le scene dinamiche della vita quotidiana, in cui le posizioni degli oggetti cambiano continuamente. In tali casi, un oggetto esaminato potrebbe spostarsi dalla posizione marcata e quindi essere riesaminato

inutilmente durante la ricerca; ancora peggio, un oggetto non esaminato potrebbe spostarsi in una posizione marcata e quindi passare inosservato (Tipper et al., 1991).

Nell'esperimento di Tipper et al., (1991), dopo il segnale, le due caselle periferiche ruotavano in senso orario e si fermavano quando erano allineate orizzontalmente (rotazione di 180°). Successivamente appariva un bersaglio in una delle caselle e queste ultime potevano essere segnalate o non segnalate. È stato osservato un effetto della IOR sulla casella segnalata, suggerendo che la IOR sia basata sugli oggetti (associati a una casella segnalata) piuttosto che basata sulla posizione (associata alla posizione iniziale della casella segnalata).

Per tanto, i risultati di Tipper et al. (1991) mostrano che il meccanismo di inibizione è centrato sugli oggetti in modo tale che, se un oggetto precedentemente esaminato si dovesse muovere, l'inibizione "si sposterebbe" con esso. Questo è altamente adattivo considerando la dinamicità delle scene nel mondo reale (ad esempio, oggetti in movimento quali prede e predatori). Anche numerosi studi successivi hanno dimostrato l'IOR basata sugli oggetti (Abrams e Dobkin, 1994; Gibson e Egeth, 1994; Jordanand e Tipper, 1998; Weaver et al., 1998). Nota che le IOR basate sulla posizione e sugli oggetti non si escludono a vicenda: evidenze empiriche suggeriscono che coesistono e influenzano il comportamento simultaneamente (Tipper et al., 1994).

L'assunzione originale secondo la quale la IOR sia basata sulle posizioni spaziali potrebbe aver influenzato la progettazione di esperimenti poco sensibili agli effetti della IOR basata sugli oggetti (Tipper et al., 1994). Ad esempio, Tipper et al. (1991) suggerivano che, negli studi di Klein (1988) e nelle repliche di Wolfe e Pokorny (1990), l'attenzione fosse basata sugli oggetti e che la ricerca fosse ottenuta tramite IOR su rappresentazioni di oggetti precedentemente esaminati.

Le evidenze di Tipper et al. (1994) sostenevano che esistono simultaneamente sia meccanismi basati sugli oggetti sia meccanismi basati sulla posizione. Come notato in precedenza, anche altri sistemi di riferimento possono funzionare simultaneamente: nel caso della negligenza spaziale unilaterale, Farah et al. (1990) hanno riportato l'esistenza di sistemi di riferimento retinici e ambientali.

Quindi, come detto in precedenza, i meccanismi dell'attenzione non usano rigidamente solo un sistema di riferimento basato sulla posizione (o sullo spazio; Eriksen e Eriksen, 1974; Posner, 1980) ma, a seconda del compito, accedono a diverse tipologie di informazione (Tipper et al., 1994). Ad esempio, quando l'ambiente è costituito solo da oggetti inanimati fissi, come l'ufficio in cui si cerca una penna smarrita, potrebbe non essere necessario utilizzare rappresentazioni complesse basate sugli oggetti (Tipper et al., 1994). Al contrario, altre situazioni potrebbero richiedere sistemi di riferimento basati sugli oggetti o sulle azioni (ad esempio Tipper, 1992).

Tipper et al. (1994) hanno ipotizzato che i meccanismi di ricerca siano organizzati in una gerarchia. Su basi funzionali, i ricercatori assumono che, nella ricerca di oggetti statici, la ricerca sia basata solo su coordinate spaziali. Quando la ricerca è rivolta ad oggetti mobili e possibilmente animati si utilizza il meccanismo di inibizione basato sugli oggetti, ma è importante notare che quest'ultimo non esclude l'uso del meccanismo basato sullo spazio (Tipper et al., 1994). Infine, è interessante notare che anche la considerazione della fisiologia sottostante a questi meccanismi suggerisce una gerarchia filogenetica (Tipper et al., 1994).

In studi precedenti (Klein, 1988; Wolfe e Pokorny, 1990) la schermata di ricerca era rimossa prima dell'apparizione del probe, per cui il compito di speeded luminance detection task era separato dal compito di ricerca. Se il tagging inibitorio è collegato agli oggetti (Kahneman et al., 1992) la rimozione della schermata di ricerca prima della presentazione del probe cancellerebbe i tag inibitori sugli stimoli da rilevare. Tipper et al., (1994) hanno predetto che la rimozione degli oggetti avrebbe rimosso l'inibizione basata sugli oggetti stessi. In tal caso, si potrebbe osservare il tagging inibitorio non rimuovendo la schermata di ricerca.

Per indagare ciò, Takeda e Yagi (2000) hanno condotto quattro esperimenti: nel primo studio hanno utilizzato il paradigma di Klein (1988) e non hanno osservato evidenze di tagging inibitorio. Tuttavia, negli esperimenti 2 e 3 in cui si modificava il paradigma di Klein mantenendo visibili gli stimoli di ricerca, sono state ottenute evidenze di tagging inibitorio. Takeda e Yagi (2000) hanno suggerito che nell'esperimento 1 il tagging inibitorio fosse scomparso insieme agli stimoli.

Come spiegato in precedenza, il tagging inibitorio facilita la ricerca poiché permette di non focalizzare l'attenzione su distrattori precedentemente esaminati. Tuttavia, se vi è un cambio di scena, la posizione di un distrattore precedentemente esaminato potrebbe essere occupata da un nuovo segnale importante. In tal caso, l'inibizione interferirebbe con la ricerca del segnale nella nuova scena. Pertanto, sarebbe ragionevole che il tagging inibitorio scompaia quando spariscono gli stimoli inibiti (Takeda e Yagi, 2000).

Takeda e Yagi (2000) hanno fornito una spiegazione relativa all'incongruenza dei risultati ottenuti da Klein (1988) e Wolfe e Pokorny (1990) sul tagging inibitorio: gli autori hanno supposto che l'oscilloscopio fosse più luminoso nel 1988 rispetto allo studio successivo (comunicazione personale di Klein, 2 aprile 1998), per cui una maggiore intensità rendeva gli oggetti di ricerca più persistenti, producendo effetti inibitori simili a quelli osservati negli esperimenti 2 e 3 dello studio di Takeda e Yagi (2000). Von Muhlenen e Muller (2000), come Takeda e Yagi (2000), hanno riportato evidenze che supportano il tagging inibitorio basato sugli oggetti.

Tuttavia, non è chiaro se si verifichi un effetto di tagging inibitorio in una schermata dinamica. Lo scopo dello studio di Ogawa et al. (2002) consisteva nell'investigare l'effetto di tagging inibitorio basato sugli oggetti in una schermata dinamica composta da oggetti di ricerca che si muovevano in modo indipendente e casuale.

Gli autori hanno presentato una schermata dinamica di elementi e i partecipanti dovevano indicare se l'elemento bersaglio fosse presente o assente. Dopo aver fornito la risposta, gli elementi diventavano statici e nel 50% delle prove compariva un probe: quest'ultimo poteva apparire in una posizione precedentemente occupata da un distrattore (probe on) oppure in una posizione precedentemente vuota (probe off). I risultati di Ogawa et al. (2002) mostrano che i tempi di reazione per la condizione probe on sono più lenti rispetto alla condizione probe off non solo nella condizione di ricerca seriale, ma anche nella condizione di ricerca parallela. Il rallentamento dei tempi di reazione nella condizione probe on suggerisce l'operazione di un processo indipendente dal mascheramento in avanti (Ogawa et al., 2002).

Tuttavia, sebbene i distrattori abbiano forme identiche nelle condizioni di ricerca parallela e seriale, la differenza dei tempi di reazione tra le condizioni probe on e probe off è

maggiore nella condizione di ricerca parallela rispetto a quella seriale. Questi risultati non possono essere spiegati in termini di effetto del mascheramento in avanti (Ogawa et al., 2002). Inoltre, nella condizione di ricerca seriale, i risultati supportano l'assunzione che in media la metà degli oggetti sia inibita nelle prove con bersaglio presente, mentre nelle prove con bersaglio assente sono inibiti tutti gli oggetti (Ogawa et al., 2002).

Gli studi sul tracciamento di oggetti multipli hanno riportato che sia possibile tracciare oggetti da indici FINST (finger of instantiation) entro oggetti che si muovono in modo casuale e indipendente (Pylyshyn e Storm, 1988).

Cercando di descrivere in modo concreto l'ipotesi alla base del modello FINST, bisogna immaginare di posizionare due dita su due oggetti diversi (o feature token) in una scena. Immaginando che gli oggetti si stiano muovendo e che anche noi abbiamo cambiato posizione, se le due dita mantengono il contatto con gli oggetti siamo in grado localizzare in modo diretto i token e rendere possibile una successiva elaborazione. Inoltre, il contatto con le dita permette di individuare un oggetto, mantenerlo concettualmente distinto da altri oggetti e continuare a farlo mentre si muove, cosa che la vista non è in grado di fare. Tuttavia, secondo l'assunzione centrale del modello FINST, è possibile realizzare un meccanismo che è funzionalmente simile all'indicizzazione di una caratteristica in una scena 3D (per questo motivo è stato originariamente chiamato "dito di istanziazione", abbreviato in "FINST").

Un FINST è un indice, o un riferimento, di un gruppo di caratteristiche sulla retina e continua a puntare allo "stesso" gruppo di caratteristiche mentre quest'ultimo si muove sulla retina. Se il gruppo di caratteristiche retiniche identificato mantiene una correlazione con una caratteristica della scena distale, allora il FINST riuscirà a puntare a quella caratteristica distale, indipendentemente dalla sua posizione sulla retina.

Contrariamente all'attenzione visiva focalizzata, il meccanismo FINST può avvenire indipendentemente e in parallelo in diversi punti del campo visivo: in questo senso è un'operazione preattentiva. L'indice FINST, avendo risorse limitate, può operare solo con quattro o cinque oggetti.

Nello studio di Ogawa et al. (2002), tuttavia, i distrattori sono inibiti efficacemente dopo una ricerca seriale di otto oggetti nelle prove con bersaglio assente, suggerendo che il tagging inibitorio possa operare su almeno otto oggetti e abbia risorse illimitate. Questa differenza di capacità indica che il tagging inibitorio e l'indice FINST siano processati da meccanismi diversi.

Snyder e Kingstone (2000) utilizzando un paradigma di cueing spaziale hanno esaminato quante posizioni possono essere inibite dalla IOR. Nel loro studio, ci sono otto possibili posizioni del bersaglio disposte intorno a un cerchio immaginario con un punto di fissazione al centro. Dopo aver presentato in posizioni diverse sei cue in successione, appariva un bersaglio in una posizione periferica. I risultati dimostrano che la IOR possa inibire fino a quattro posizioni spazialmente separate e l'effetto IOR diminuisce linearmente con l'aumento del numero di posizioni inibite.

Nello studio di Ogawa et al. (2002) tuttavia sono inibiti otto oggetti e l'effetto di tagging inibitorio aumenta, anziché diminuire, con l'aumento del numero di oggetti inibiti. Queste discrepanze possono essere spiegate dalle differenze procedurali tra i due studi (Ogawa et al., 2002).

L'effetto di tagging inibitorio osservato nello studio di Ogawa et al. (2002) richiede memoria visiva, che permette di trattenere l'identificazione degli oggetti già esaminati durante la ricerca. Al contrario, l'unica voce fortemente dissenziente proveniva da Horowitz e Wolfe (1998): nel loro studio, gli elementi erano ricollocati casualmente ogni 111 ms (condizione dinamica) o rimanevano nella stessa posizione (condizione statica). La ricollocazione degli elementi dovrebbe ostacolare il sistema di tagging inibitorio, ma Horowitz e Wolfe (1998) hanno riportato che le pendenze dei RT per la condizione dinamica erano simili a quelle per la condizione statica. Tuttavia, queste tendenze sono state osservate nelle prove con bersaglio presente, ma non nelle prove con bersaglio assente (Ogawa et al., 2002).

Horowitz e Wolfe (1998) hanno affermato che nella ricerca visiva non sia necessario un processo basato sulla memoria. Nello studio di Horowitz e Wolfe, le posizioni degli oggetti erano cambiate casualmente ogni 111 ms, compromettendo i processi basati sulla memoria, come il tagging inibitorio.

Von Muhlenen e Muller (2000) hanno fornito una spiegazione alternativa per i risultati riportati da Horowitz e Wolfe (1998), suggerendo che i partecipanti utilizzassero una strategia di attesa durante la presentazione delle schermate dinamiche. Con questa strategia, i partecipanti si concentravano solo su una piccola parte della schermata e aspettavano per un certo intervallo di tempo: se il bersaglio fosse apparso entro un determinato limite di tempo, avrebbero risposto “presente”, altrimenti "assente". Utilizzando questa strategia, le pendenze dei RT di ricerca erano simili per prove con bersaglio presente e assente, poiché i partecipanti non scansionavano la schermata (Von Muhlenen e Muller, 2000).

Sebbene Horowitz e Wolfe (2003) abbiano affrontato alcune critiche, non sono riusciti a fornire una confutazione completa delle obiezioni. La proposta di Klein (1988) è supportata anche dal ruolo centrale che l’IOR gioca in alcuni dei modelli più influenti di ricerca visiva (vedi Heinke e Humphreys, 2003; Itti e Koch, 2000). Questi ultimi implementano il tagging inibendo la posizione di un elemento e, in questi modelli, il ruolo principale dell'inibizione consiste nella prevenzione delle perseverazioni (Hulleman, 2010).

Recentemente, un numero sostanziale di studi ha riportato l'importanza dei processi basati sulla memoria nella ricerca visiva (Chun e Jiang, 1998; Gibson et al., 1998; Kristjánsson, 2000). L'effetto di tagging inibitorio osservato nello studio di Ogawa et al. (2002) è anche un processo implicito basato sulla memoria che previene il dispiegamento dell'attenzione verso oggetti già esaminati e permette l’elaborazione di nuovi oggetti, facilitando l'elaborazione delle informazioni visive.

Recentemente, Hulleman (2009) ha presentato risultati che mettono in dubbio il ruolo del tagging inibitorio nella ricerca visiva. L’autore ha utilizzato schermate di ricerca basate su quelle utilizzate nel Multiple Object Tracking (MOT) (Pylyshyn e Storm, 1988). Gli elementi rimanevano statici o si muovevano tutti con velocità fino a 10,8°/s. Ogni volta che gli oggetti si avvicinano troppo tra loro o raggiungevano il bordo di un rettangolo virtuale, si osservava una collisione. I partecipanti dovevano cercare una T tra le L. Hulleman (2009) ha scoperto che le pendenze di ricerca per le prove con bersaglio presente e assente sono indipendenti dalla velocità degli elementi. Se le posizioni fossero

state taggate, questo risultato non avrebbe dovuto aver luogo: quando gli elementi si muovono lontano dalla posizione taggata, la ricerca dovrebbe diventare meno efficiente e mostrare pendenze di ricerca più ripide (Hulleman, 2009).

Tuttavia, i dati forniti da Hulleman (2009) rimangono inconcludenti. Ad esempio, nello studio di Hulleman (2009) le prove con elementi statici e in movimento erano mescolate casualmente. Questo potrebbe aver spinto i partecipanti ad utilizzare una strategia generica sia per gli elementi statici che per quelli in movimento (Hulleman, 2010). Dato che gli elementi si sarebbero potuti muovere, i partecipanti avrebbero evitato di utilizzare il tagging inibitorio delle posizioni anche nella condizione in cui si presentavano elementi statici. Di conseguenza, si potrebbe sostenere che i tempi di reazione nella condizione statica siano più lenti con la presentazione mista rispetto a una presentazione bloccata (Hulleman, 2010). Una seconda obiezione è che il tag inibitorio viaggiasse con l'elemento, anziché essere applicato alla posizione dell'elemento (Ogawa et al., 2002). Infatti, questa è stata l'interpretazione dei risultati di Hulleman (2009) suggerita da Wang e Klein (2010). Un'ultima obiezione è che il processo di ricerca non fosse spinto ai suoi limiti: un aumento del numero di elementi o della difficoltà del compito di ricerca potrebbe aver rivelato una differenza tra le condizioni statiche e dinamiche (Hulleman, 2010).

Diverse teorie e modelli di ricerca visiva presumono che il tagging inibitorio degli elementi venga utilizzato per migliorare l'efficienza del processo di ricerca, scoraggiando le rivisitazioni di elementi precedentemente ispezionati e rifiutati. Pertanto, la ricerca dovrebbe diventare meno efficiente quando la schermata di ricerca è composta da elementi in movimento (Hulleman, 2010).

## 2.1 – BASI NEURALI DEL TAGGING INIBITORIO

La memoria per le features spaziali si basa su aree sensoriali correlate all'elaborazione degli attributi spaziali, specificamente regioni nei networks occipito-parietale e fronto-parietale (Campana et al., 2007). A sostegno di tale ipotesi, vi sono numerosi studi sulla codifica dello spazio (Galati et al., 2000), sulla memoria episodica a lungo termine delle informazioni spaziali (Heil et al., 1997) e una vasta letteratura sul neglect (Bartolomeo e Chokron, 2002; Mesulam, 1981).

Lo studio di Campana et al. (2007) è stato tra i primi ad aver posto in luce il ruolo cruciale dei campi frontali oculari (FEF) nella memoria (implicita) di informazioni spaziali, come la localizzazione di un bersaglio in una scena visiva. Tale studio è in linea con precedenti risultati che supportavano la fondamentale funzione dei FEF per diversi aspetti dell'attenzione spaziale (Ran Lepsien e Pollmann, 2002; Smith et al., 2005) tra i quali la selezione visiva e la discriminazione di bersagli (Muggleton et al., 2003; O'shea et al., 2004).

Focalizzandosi sullo studio di Campana et al. (2007), i ricercatori hanno indagato il ruolo di aree cerebrali coinvolte nella memoria implicita a breve termine (priming percettivo) di caratteristiche di base di uno stimolo, come la sua posizione spaziale e la direzione di movimento. Nel precedente studio, Campana et al. (2006) hanno mostrato che l'area V5/MT sia importante per il mantenimento in memoria a breve termine (implicita) della direzione dello stimolo, ma non della sua posizione. Proseguendo la ricerca, l'anno successivo Campana et al. (2007) hanno supportato che il FEF sinistro sia importante per l'archiviazione a breve termine della posizione dello stimolo, ma non del suo movimento.

Grazie all'utilizzo della Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation - rTMS) sul giro angolare destro e sui FEF, i risultati mostrano che la stimolazione del FEF sinistro provocava un indebolimento del priming per la posizione spaziale dello stimolo, non influenzando il priming per la direzione di movimento (Campana et al., 2007). Contrariamente alle aspettative di Campana et al. (2007), il FEF sinistro, e non il FEF destro, ha svolto un ruolo critico per la memoria a breve termine delle coordinate spaziali, suggerendo così una diversa funzione svolta dai due FEF. La doppia dissociazione tra il priming per la direzione di movimento, che

dipende da V5/MT, e il priming per la posizione, che dipende dai FEF, è in accordo con l'ipotesi del Sistema di Rappresentazione Percettiva (PRS; Tulving e Schacter, 1990) e l'ipotesi della Memoria Sensoriale (SMH; Magnussen e Greenlee, 1999). In sintesi, questi dati supportano l'idea secondo la quale il substrato neurale della memoria di caratteristiche percettive di base sia rappresentato da aree sensoriali specializzate per l'elaborazione di tali caratteristiche: in particolare, si sottolineano le evidenze relative al ruolo dei FEF nella memoria implicita della posizione spaziale.

Grazie al lavoro fisiologico e anatomico di Schall e colleghi (Bichot e Schall, 2002; Sato et al., 2003; Thompson et al., 1997) è chiaro che i FEF siano coinvolti in molte funzioni sensoriali, non sempre correlate ai movimenti oculari. Inoltre, considerando le risposte a breve latenza agli stimoli visivi, i FEF possono essere considerati funzionalmente come un'area sensoriale visiva.

Sulla base dello studio di Hasegawa et al. (2004), volto ad approfondire la comprensione del funzionamento dei FEF, Mirpour et al. (2019) hanno dimostrato che gli animali si comportano come se avessero conoscenza di quali stimoli avevano fissato precedentemente. Gli autori hanno identificato, entro la corteccia dei FEF, un sottoinsieme di neuroni che sembrerebbero mantenere la traccia degli elementi già visionati. Nello studio sono stati registrati elettrofisiologicamente 231 neuroni nei FEF di due macachi maschi durante un compito di foraggiamento visivo ("foraging task"): durante il compito, i macachi dovevano individuare i bersagli ai quali era legata una ricompensa entro 5 bersagli e 5 distrattori. I dati mostrano che 38 neuroni rispondevano preferenzialmente agli stimoli che l'animale aveva precedentemente fissato rispetto ad oggetti che l'animale non aveva ancora visionato. Inoltre, la risposta neuronale iniziava prima della fine della saccade suggerendo che l'informazione sia rimappata in relazione ai movimenti oculari. Gli autori hanno riportato che l'attività di questi neuroni non è soppressa durante periodi di fissazione attiva e mantenuta e che, dal punto di vista comportamentale, i macachi fissavano con minore frequenza e durata gli oggetti precedentemente visionati.

Lo studio di Hasegawa et al. (2004) ha evidenziato un sottoinsieme del 10% di neuroni, entro i FEF, che rispondevano preferenzialmente quando agli animali veniva indicato di

non compiere una saccade verso stimoli presentati sullo schermo. Considerando che la ricerca visiva di oggetti o persone avviene frequentemente nella vita quotidiana, mentre la soppressione dei movimenti oculari verso obiettivi proibiti è rara, Mirpour et al. (2019) hanno proposto che sia più appropriato denominare tali neuroni “neuroni di tracciamento” piuttosto che neuroni "don't look", come denominati nello studio di Hasegawa et al. (2004).

I neuroni di tracciamento rispondono ad uno stimolo fissato in precedenza ancora prima che la saccade termini: i ricercatori suggeriscono che la propagazione di questo segnale extraretinico avvenga utilizzando un meccanismo di rimappatura, presente nei FEF, che permette di aggiornare la rappresentazione spaziale del campo visivo dopo una saccade (Sommer e Wurtz, 2006). Mirpour et al. (2019) hanno suggerito che i neuroni di tracciamento rappresentino una sottopopolazione all'interno dei FEF che differisce per le sue proiezioni: questi neuroni potrebbero fornire un feedback top-down all'area intraparietale laterale (LIP) (Andersen et al., 1985; Stanton et al., 1995) per sopprimere le risposte agli stimoli precedentemente fissati riproducendo, in questo modo, il fenomeno comportamentale del tagging inibitorio.

## 2.2 – CAMPI OCULARI FRONTALI (FEF)

I campi oculari frontali sono aree della corteccia frontale contenente cellule visive, motorie e visuo-motorie (Bruce e Goldberg, 1985) essenziali per la preparazione e l'innescio dei movimenti oculari.

Negli esseri umani, i sistemi di controllo dello sguardo presenti nel lobo frontale comprendono il campo oculare supplementare (SEF), il campo oculare pre-supplementare (pre-SEF) e la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC); nella corteccia cingolata anteriore e nella corteccia frontale dorso-mediale è presente il campo oculare cingolato (CEF), mentre nel lobo parietale sono presenti il campo oculare parietale (PEF) e aree della corteccia parietale posteriore (PPC). Infine, per l'innescio dei movimenti oculari sono fondamentali anche strutture sottocorticali presenti nel mesencefalo, come il collicolo superiore (SC). Tutte queste aree operano cooperativamente ma, in relazione alla situazione, svolgono funzioni specifiche: ad esempio, i FEF partecipano ai movimenti saccadici volontari (Pierrot-Deseilligny et al., 2002) (Figura 3).

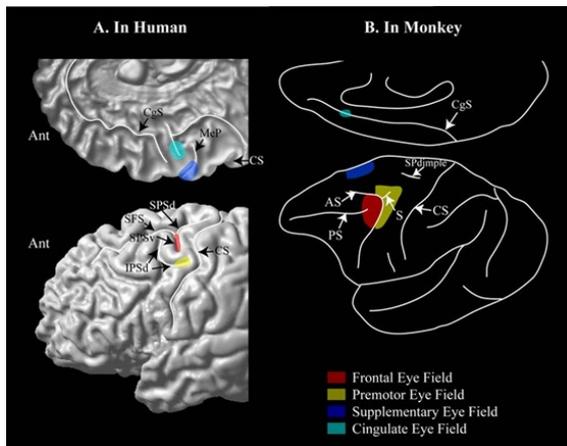


Figura 3 tratta da (Amiez & Petrides, 2009). Abbreviazioni (A): solco centrale (CS); solco frontale superiore (SFS); parte dorsale del solco precentrale superiore (SPSd); parte ventrale del solco precentrale superiore (SPSv); solco precentrale marginale (MaP); parte dorsale del solco precentrale inferiore (IPSd); solco cingolato (CgS). (B): localizzazione

dei FEF, SEF, CEF e del campo oculare premotorio rappresentato sull'emisfero sinistro di un macaco (Baker et al., 2006; Koyama et al., 2004). Abbreviazioni: solco centrale (CS); solco principale (PS); solco arcuato (AS); fossa precentrale superiore (SPdimple); solco cingolato (CgS); sperone (S).

L'anatomia delle proiezioni di input ed output all'interno di questo network è stata particolarmente studiata nel cervello dei primati, rivelandosi come una costellazione altamente complessa di interazioni diffuse (Vernet et al., 2014). I principali input neurali

ai FEF provengono da altri campi oculari corticali (Schall e Hanes, 1993; Tian e Lynch, 1996), ma i FEF ricevono anche deboli connessioni dall'area temporale media (MT), che funge da nucleo di raccordo tra le corteccie striata/extrastriata, la corteccia parietale e il FEF (Tian e Lynch, 1996).

Per quanto riguarda i principali output neurali, i FEF proiettano ad aree all'interno della corteccia frontale (Stanton et al., 1993), della corteccia occipitale e parietale (come V2/V3/V4), all'area temporale media (MT) e all'area temporale superiore media (MST) (Stanton et al., 1995).

Infine, sono state dimostrate importanti connessioni reciproche tra i FEF e l'area intraparietale laterale e più in generale con la corteccia parietale (Cavada e Goldman-Rakic, 1989; Huerta et al., 1987; Stanton et al., 1995; Tian e Lynch, 1996).

A livello sottocorticale, i FEF proiettano direttamente al tronco encefalico (Leichnetz et al., 1984; Segraves, 1992) ed invia afferenze al collicolo superiore (Schlag-Rey et al., 1992) e ad altri nuclei sottocorticali nel talamo, nel subtalamo e nel tegmento (Stanton et al., 1988). I FEF ricevono input da siti sottocorticali, tra cui la substantia nigra e il SC. Infine, il cervelletto proietta a regioni talamiche che innervano i FEF (Lynch et al., 1994).

Utilizzando un approccio invasivo, alcuni studi hanno localizzato i FEF delle scimmie nel lobo frontale lungo il bordo anteriore della scissura arcuata, che corrisponderebbe all'area 8 di Brodmann. Secondo i risultati degli studi di neuroimaging, si pensa che i FEF umani siano principalmente situati nel solco precentrale, posteriormente al solco frontale superiore, che corrisponde all'area 6 di Brodmann. Tuttavia, la posizione esatta dei FEF dipende fortemente non solo dai metodi utilizzati (ad esempio, stimolazione vs. neuroimaging), ma anche dai compiti (ad esempio, tipo di movimenti oculari e tipo di condizioni di controllo, vedere ad esempio: Paus, 1996) e dai criteri di attivazione utilizzati (Figura 4).

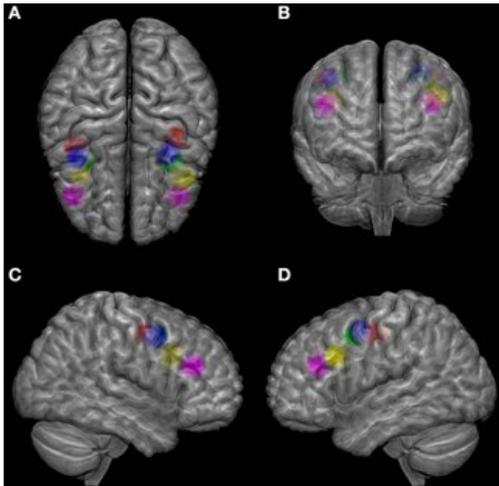


Figura 4 tratta da (Vernet et al., 2014). Localizzazione dei FEF in accordo con diversi studi sul template cerebrale MNI (Montreal Neurological Institute) visto dall'alto (A), di fronte (B), destra (C) e sinistra (D).

Verde: metanalisi di studi PET (Paus, 1996); Blu: studio con fMRI (Luna et al., 1998); Rosso: studio fMRI (Petit & Haxby, 1999) Giallo: studio MEG (Ioannides et al., 2004); Viola:

coordinate stimate da (Tehovnik et al., 2000) basato su uno studio PET (Kawashimá et al., 1998).

Soffermandosi sul ruolo dei FEF nei compiti oculomotori, negli esseri umani le principali conoscenze relative all'argomento sono state acquisite da studi di casi clinici, in cui il FEF era stato danneggiato, e dall'applicazione della Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) sul FEF di persone sane.

Sintetizzando le evidenze riportate da studi di casi clinici, si osserva che lesioni del FEF influenzano lievemente le saccadi riflesse ma, in maggior misura, ritardano i movimenti oculari volontari. Sebbene l'innesco delle saccadi riflesse sia sotto il controllo della PPC (Müri e Nyffeler, 2008; Pierrot-Deseilligny et al., 2004), Vernet et al. (2009) hanno ipotizzato che i FEF possano esercitare un'influenza su strutture corticali e sottocorticali in specifiche condizioni cognitive. Gli studi sembrano quindi essere concordi nel sostenere che i FEF (insieme alla DLPFC e ad altre strutture subcorticali) siano più comunemente considerati come un controllore delle saccadi volontarie guidate dalla memoria (Müri e Nyffeler, 2008; Pierrot-Deseilligny et al., 2004).

Gli studi di neurostimolazione non invasiva che prevedono l'utilizzo della TMS sul FEF hanno ampiamente confermato il ruolo dei FEF nell'innesco dei movimenti oculari volontari, così come il ruolo ancora controverso di questa regione nell'inibizione e nell'inizio dei movimenti riflessivi: questo ricorda i confini sfumati tra movimenti riflessivi e volontari e l'importanza di intere reti oculomotorie per il controllo dei

movimenti oculari, in cui il contributo relativo di ogni nodo è modulato dal contesto cognitivo (Vernet et al., 2014).

Analizzando ora l'attività visiva dei FEF, quest'area è in grado di codificare segnali visivi e si ritiene che partecipi alla trasformazione visuo-motoria per la preparazione dei movimenti oculari. Oltre a questo contributo, i FEF possono essere considerati di per sé un'area visiva: uno studio di Schmolesky et al. (1998) ha riportato che in animali anestetizzati sono state registrate risposte evocate visivamente precoci che raggiungevano il picco prima che l'attività raggiungesse aree visive quali V2 o V4. In un'ottica di organizzazione gerarchica delle aree visive, le proiezioni dai FEF dirette verso l'area V4 potrebbero essere connessioni feed-forward da livelli gerarchici inferiori a livelli superiori (Barone et al., 2000). Inoltre, Wurtz e Mohler (1976) hanno registrato un potenziamento selettivo di cellule dei FEF che dimostrerebbe la capacità dei FEF (insieme al SC) di valutare l'importanza dello stimolo e di utilizzare tali informazioni per la preparazione di una saccade.

Descrivendo l'attività visiva codificata all'interno dei FEF, Schall e Bichot (1998) e Thompson e Bichot, (2005) hanno proposto che tale attività sembra essere connessa alla presenza di una mappa di salienza: nello specifico, durante un compito di ricerca visiva, l'attività neurale sembrerebbe codificare la posizione di un bersaglio presentato tra distrattori. Tale meccanismo sarebbe possibile grazie ad una soppressione graduale dell'attività correlata ai distrattori e, parallelamente, un potenziamento dell'attività correlata al bersaglio. All'interno dei FEF, Thompson et al. (1996) e Thompson e Bichot (2005) hanno registrato una risposta visiva precoce non discriminativa (circa 50 ms), seguita da una risposta di selezione discriminativa del bersaglio dai distrattori (circa 100-150 ms): la risposta di discriminazione del bersaglio sarebbe indipendente dalle caratteristiche visive degli stimoli ed alcune evidenze di Bichot et al. (1996) hanno riportato che già la risposta precoce potrebbe mostrare proprietà discriminative.

Diversi autori hanno definito i FEF come area di congiunzione tra l'attenzione e i movimenti oculari. Nello specifico, la teoria premotoria dell'attenzione postula che l'orientamento dell'attenzione spaziale derivi dagli stessi meccanismi dedicati all'azione: l'attenzione è orientata verso un determinato punto dello spazio quando il programma

oculomotorio è pronto per essere eseguito (Rizzolatti et al., 1987). In questa prospettiva, l'attività visiva dei FEF riguarderebbe la preparazione dei programmi di saccade, registrando un marcato coinvolgimento dei FEF negli spostamenti attentivi controlaterali quando i partecipanti devono rispondere apertamente a un bersaglio tramite risposta manuale (Corbetta et al., 1993) o quando il compito attentivo è particolarmente impegnativo (Donner et al., 2000).

Tuttavia, Neggers et al. (2007) e Van Ettinger-Veenstra et al. (2009) hanno proposto alcune prove che prendono le distanze da un'interpretazione rigorosa della teoria premotoria dell'attenzione: secondo tali evidenze, i FEF svolgerebbero un ruolo nella mediazione tra l'attenzione visuo-spaziale e i movimenti oculari.

Alla luce di tali dati, Vernet et al. (2014) hanno sostenuto che il fatto che la preparazione del movimento oculare sia strettamente collegata o meno all'orientamento dell'attenzione non mette in discussione il coinvolgimento dei FEF nella performance di discriminazione visiva, sia direttamente che indirettamente tramite il suo vasto insieme di proiezioni anatomiche verso la corteccia visiva.

La progettazione di studi con l'uso della TMS sugli esseri umani ha permesso di descrivere accuratamente il ruolo del FEF sinistro e del FEF destro nell'orientamento attentivo volontario covert (che non comporta uno spostamento dello sguardo) e nella performance di discriminazione visiva.

Ad esempio, Muggleton et al. (2003) hanno dimostrato che, applicando la rTMS (10 HZ, 500 ms, intensità pari al 65%) sul FEF destro durante la presentazione di una matrice di ricerca, aveva un effetto deleterio per la ricerca visiva. Una diminuzione della sensibilità visiva, spiegata da un maggior numero di falsi positivi, era attribuibile a una ridotta capacità di elaborare gli elementi. È interessante osservare che solo specifici sottotipi di ricerca visiva erano compromessi dalla stimolazione: tra questi vi erano la ricerca per congiunzione di caratteristiche e, in misura minore, la ricerca di caratteristiche intercalate (cioè, quando il colore del bersaglio e dei distrattori è attribuito casualmente in ogni prova). Al contrario, la rTMS non aveva effetto sulla ricerca di caratteristiche semplici e costanti (cioè, quando il bersaglio e i distrattori hanno sempre lo stesso aspetto in tutte le

prove). Gli autori hanno concluso che il FEF destro sia particolarmente importante per la ricerca visiva quando il bersaglio visivo non è né saliente né prevedibile.

Come descritto in precedenza, l'utilizzo di paradigmi di ricerca visiva ha permesso di studiare il ruolo dei FEF nel priming visivo. Questo effetto può essere definito come una forma di memoria implicita che facilita il rilevamento di un bersaglio che condivide caratteristiche comuni con un bersaglio recentemente esaminato. Studi di stimolazione cerebrale non invasiva hanno dimostrato che l'applicazione della rTMS sul FEF sinistro (ma non sul destro) interrompeva il priming spaziale, registrando tempi di reazione maggiori (Campana et al., 2007; O'shea et al., 2007). Nello specifico, nello studio di Campana et al. (2007) l'applicazione della rTMS avveniva nella seconda metà dell'intervallo tra due prove (10 Hz, 500ms, intensità pari al 60%). Nello studio di O'shea et al. (2007) la stimolazione avveniva durante il compito (10 Hz, 500 ms, intensità pari al 65%). Questo risultato suggerisce che la traccia mnestica è distribuita attraverso le reti visive e oculomotorie richieste per quei comportamenti e che i FEF sarebbero un'area di convergenza ed integrazione durante la preparazione di una risposta esplicita (O'shea et al., 2007). Infine, il FEF sinistro sarebbe anche coinvolto nella capacità di rilevare un cambiamento di colore (o selezionare un nuovo bersaglio) (Muggleton et al., 2010).

Tuttavia, le asimmetrie frontali tra emisfero destro e sinistro appena descritte sono messe in discussione da altri studi che mostrano che l'applicazione della rTMS (3 impulsi TMS a 25 Hz alla presentazione della schermata, 6 blocchi TMS e 6 blocchi Sham alternati in ogni sessione, intensità pari a 65%) sopra il FEF destro interrompe il priming spaziale e che una rTMS sopra entrambi i FEF aumenti il tempo di reazione quando la posizione del bersaglio è casuale (Lane et al., 2012). Lo stesso gruppo di autori ha anche dimostrato che il coinvolgimento del FEF destro è indipendente dalla profondità (spazio vicino vs. lontano) alla quale il compito è eseguito (Lane et al., 2013).

In linea con studi condotti su animali ed esseri umani che mostrano, rispettivamente, un potenziamento della percezione e un aumento dell'attività nelle aree visive dopo la stimolazione dei FEF, diversi rapporti hanno anche mostrato che la TMS sopra il FEF sinistro e destro sia in grado di accelerare la discriminazione e/o aumentare la rilevazione e la consapevolezza visiva (Chanes et al., 2012; Grosbras e Paus, 2002). Nello specifico,

nello studio di Grosbras & Paus (2002) è stata somministrata la TMS ad impulso singolo nella metà delle prove con ordine casuale (50 ms, intensità pari al 110% della soglia motoria a riposo) durante la preparazione della saccade. Nello studio di Chanes et al. (2012) è stato somministrato un singolo impulso di TMS durante la preparazione della saccade, con intensità pari a  $66 \pm 1\%$ ,  $113 \pm 12\%$  e  $111 \pm 15\%$  della soglia motoria a riposo. Diversi studi hanno dimostrato che la stimolazione del FEF destro generalmente porti ad effetti bilaterali, mentre la stimolazione del FEF sinistro porti a un aumento delle prestazioni solo per gli stimoli presentati nell'emicampo visivo controlaterale (Chanes et al., 2012; Grosbras e Paus, 2002; Grosbras e Paus, 2003).

In questo contesto, studi precedenti hanno suggerito che il potenziamento delle prestazioni visive e della consapevolezza sia avvenuto modulando l'attività dei FEF in modo diretto o indiretto tramite connessioni tra i FEF e altre regioni visive (Grosbras e Paus, 2003). È interessante notare che le differenze interindividuali nella direzione e nell'entità degli effetti facilitatori indotti dalla TMS (Chanes et al., 2012) correlavano significativamente con la probabilità di connessione anatomica tra i FEF e il SC, stimata mediante tracciatura probabilistica della materia bianca (Diffusion Tensor Imaging – DTI) (Quentin et al., 2013).

Gli studi sopra citati sono caratterizzati da disegni sperimentali che prevedono un'interazione tra gli effetti della TMS e la manipolazione dell'orientamento dell'attenzione visuo-spaziale prima della presentazione del bersaglio. In particolare, i processi attentivi sono stati modulati presentando cue (indizi) che fornivano informazioni spaziali: i cue validi predicevano la posizione in cui sarebbe apparso il bersaglio, i cue invalidi predicevano la posizione opposta e cue neutri non fornivano alcuna informazione. Più specificamente, l'aumento delle prestazioni dopo la stimolazione del FEF destro, riportato negli studi sopra citati, si è verificato in modo specifico per le posizioni valide (o attese) e anche a seguito di indizi neutri, ma non per le posizioni non valide (o non attese) (Chanes et al., 2012; Grosbras e Paus, 2002).

È importante ricordare la bassa risoluzione spaziale della TMS poichè questo aspetto ostacola il miglioramento selettivo della percezione in una particolare area dello spazio percettivo. Pertanto, nei paradigmi di ricerca visiva, i distrattori potrebbero beneficiare

tanto quanto i bersagli dell'incremento visivo indotto dalla TMS, comportando peggioramenti percettivi anziché miglioramenti (Vernet et al., 2014).

Sulla stessa linea, Ro et al., (2003) hanno mostrato un'interruzione dell'inibizione per le posizioni non attese del bersaglio. Nello studio, gli autori hanno utilizzato impulsi singoli di TMS somministrati sul FEF destro, 600 ms dopo l'indizio e 150 ms prima dell'apparizione del bersaglio, e i risultati hanno mostrato una diminuzione del fenomeno della IOR. Questo noto processo attentivo consiste in un peggioramento delle prestazioni visive nelle posizioni segnalate da un cue prima della comparsa del bersaglio. Tale fenomeno è probabilmente causato da un disancoraggio dell'attenzione e si ritiene che impedisca la riesplorazione di una regione già esaminata. Gli studi sopra menzionati supportano l'idea che la TMS applicata ai FEF interferisca con meccanismi attivi di inibizione e soppressione dell'esplorazione di posizioni spaziali non segnalate da un cue (Vernet et al., 2014).

In sintesi, i FEF non possono essere solamente considerati un'area importante per la preparazione e l'avvio dei movimenti oculari, ma anche una regione essenziale che contribuisce ai processi cognitivi come l'orientamento attentivo, la consapevolezza visiva, l'accesso cosciente, le prestazioni percettive e la presa di decisioni. Tuttavia, come menzionato in precedenza, questi processi sono probabilmente mediati dall'attività di circuiti cortico-corticali e cortico-subcorticali ampiamente distribuiti. Se c'è pieno accordo sul fatto che le aree frontali dorsali e parietali posteriori operino comunemente e in sincronia nei processi di modulazione delle prestazioni visive e attentive, altri studi enfatizzano le differenze tra i contributi di queste due regioni. Ad esempio, l'asimmetria interemisferica è meno evidente per quanto riguarda i contributi dei FEF (Gitelman et al., 1999) e tale aspetto potrebbe rivelarsi altamente dipendente dal compito. Inoltre, i FEF potrebbero essere più coinvolti rispetto all'IPS nel comportamento intenzionale quando sono richieste risposte esplicite (Corbetta et al., 1993).

### 3 – MULTI ITEM LOCALIZATION TASK (MILO)

Evidenze dall'utilizzo del Multi Item Localization (MILO) task suggeriscono che, durante la ricerca di un bersaglio entro una sequenza di più elementi, il nostro sistema visivo è in grado di mappare e ricordare la posizione degli elementi precedentemente selezionati, grazie ad un meccanismo di tagging inibitorio (Klein, 1988; Thornton e Horowitz, 2004). Il MILO task differisce per diversi aspetti dai paradigmi di ricerca visiva tradizionali e, in particolare, pone un forte accento sugli aspetti spatio-temporali del comportamento.

La struttura del compito MILO proposta nello studio di Thornton e Horowitz (2004), prevede che ai partecipanti venga presentata una sequenza alfabetica bersaglio (ad esempio, le lettere E, F, G e H) alla quale si aggiungono quattro elementi distraenti (ad esempio, le lettere C, D, I e J). Il compito dei partecipanti consiste nella localizzazione e selezione delle sequenze alfabetiche bersaglio, individuandole in ordine alfabetico attraverso l'uso del mouse (Figura 5). Ogni prova produce quindi N tempi di reazione, dove "N" si riferisce alla lunghezza della sequenza alfabetica bersaglio. La variabile dipendente è rappresentata dai SRT, ossia il tempo impiegato per selezionare l'obiettivo "n" dalla selezione del precedente obiettivo "n-1". Tuttavia, è importante sottolineare che i parametri del compito possono essere sistematicamente variati.

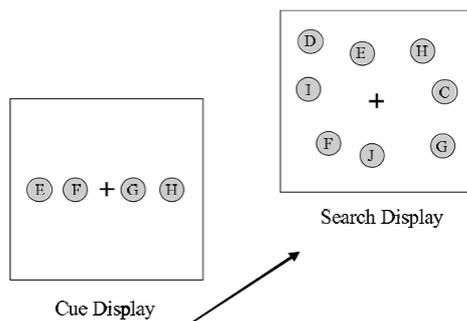


Figure 1. Example stimulus displays.

Figura 5 tratta da Thornton e Horowitz (2004): schermata esemplificativa in cui viene mostrata una sequenza alfabetica bersaglio (E, F, G e H) alla quale si aggiungono distrattori (C, D, I e J).

Per esplorare la memoria retrospettiva implicita, gli autori confrontano due condizioni: una condizione "vanish", in cui gli elementi bersaglio scompaiono appena vengono selezionati, e una condizione "remain", in cui gli elementi bersaglio permangono sullo schermo anche dopo averli selezionati. La condizione vanish, caratterizzata da una

rimozione fisica degli elementi, simula una memoria retrospettiva perfetta. Per quanto riguarda la memoria prospettica, in un'altra condizione gli autori cambiano la posizione degli elementi bersaglio e dei distrattori dopo ogni risposta: questo miscelamento annulla ogni possibile pianificazione creata in precedenza dal partecipante (Figura 6 e Figura 7).

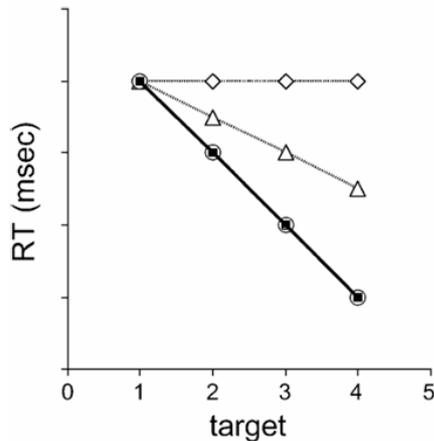


Figura 6 tratta da Thornton e Horowitz (2004): dati ipotizzati da Thornton & Horowitz (2004). Quadrati neri e linea continua indicano la condizione vanish; simboli bianchi e linea tratteggiata rappresentano i possibili risultati della condizione remain. I cerchi rappresentano l'assunzione che i bersagli precedenti non influenzano la ricerca. I rombi rappresentano l'assunzione che i bersagli precedenti diventano distrattori. I triangoli rappresentano un possibile caso intermedio.

caso intermedio.

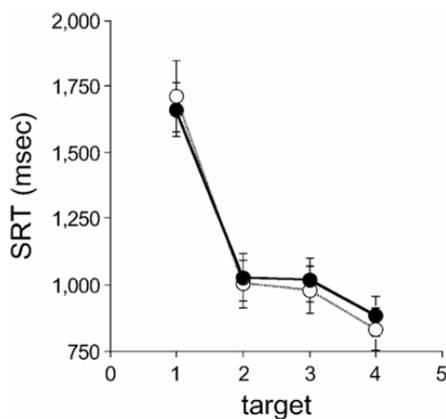


Figura 7 tratta da Thornton e Horowitz (2004): rappresenta i SRT ottenuti dall'esperimento 1 di Thornton & Horowitz (2004). I simboli pieni denotano la condizione remain, i simboli aperti la condizione vanish. Le barre di errore indicano gli errori standard dalla media.

Le radici del MILO task affondano chiaramente in un noto paradigma di ricerca visiva, il trail-making test (Reitan, 1958): ai partecipanti si chiede di individuare una proprietà dell'elemento bersaglio (ad esempio, la sua posizione o la sua presenza/assenza) presentato tra un numero variabile di distrattori. Tali compiti permettono di isolare ogni azione ad ogni prova, misurando una singola risposta. Tuttavia, nel mondo reale, raramente tali comportamenti si verificano in modo isolato, poiché qualsiasi azione è parte di una sequenza di eventi. L'obiettivo di Thornton e Horowitz (2004) era fornire un modo più diretto per esplorare il comportamento sequenziale e, in particolare, porre un forte accento sul contesto temporale e spaziale di quel comportamento.

Un'altra caratteristica del compito MILO, che riflette le interazioni quotidiane con gli oggetti, riguarda le risposte dirette fornite dai partecipanti ogni volta che trovano un bersaglio. Le caratteristiche innovative del compito MILO, tra le quali sono comprese elementi bersaglio multipli e risposte dirette, aumentano il numero di fenomeni che possono essere esplorati. Il compito MILO include almeno tre sottocomponenti: memoria di lavoro per codificare e mantenere la sequenza bersaglio, ricerca visiva per localizzare i bersagli e la selezione ed esecuzione delle risposte utilizzando il mouse (Thornton e Horowitz, 2004).

In generale, i dati di Thornton e Horowitz (2004) suggeriscono che durante l'esecuzione del compito i partecipanti mantengono in memoria e utilizzano informazioni sui bersagli a cui hanno già risposto. Inoltre, gli osservatori acquisiscono anche alcune informazioni sui bersagli futuri. Quindi, per facilitare le risposte all'interno di una singola prova, sembra che gli osservatori siano in grado di utilizzare sia la memoria prospettica che quella retrospettiva.

Analizzando i risultati, Thornton e Horowitz (2004) si soffermano prima sullo studio degli effetti retrospettivi. Ricordando le tre sottocomponenti principali del MILO task (memorizzazione della sequenza dei bersagli, ricerca dei bersagli e risposta ai bersagli), gli autori si concentrano sulle componenti di ricerca e risposta. La restante componente di memoria non è stata variata negli esperimenti e il carico di memoria era leggero: per queste ragioni, è improbabile che abbia avuto un impatto significativo sulle prestazioni.

Focalizzandosi sulla componente di ricerca, i risultati potrebbero essere spiegati assumendo che, dopo che un bersaglio è stato localizzato, le ricerche successive inibiscono la posizione di tale bersaglio: in questo modo, la dimensione effettiva del set diminuisce dopo l'individuazione di ogni bersaglio. Per permettere al sistema visivo di inibire certe posizioni, sono stati proposti diversi meccanismi, tra i quali risulta essere promettente il meccanismo di tagging inibitorio proposto da Klein (1988) ricordando, però, che il compito MILO differisce dai compiti di ricerca visiva tradizionali.

Una possibilità proposta di Thornton e Horowitz (2004) sostiene che i partecipanti costruiscono una mappa interna delle posizioni degli elementi sullo schermo e, conseguentemente, restringono la loro ricerca alle aree rilevanti. Nel compito MILO, tale

mappa dovrebbe essere aggiornata in tempo reale dopo ogni risposta man mano che i vecchi bersagli diventano irrilevanti per il comportamento futuro.

Studi recenti hanno suggerito che nei compiti di ricerca i partecipanti mantengono alcune informazioni sulle posizioni di più bersagli (Gibson et al., 1998; Horowitz e Wolfe, 2001). A sostegno di ciò, la diminuzione dei RT sia nella condizione remain che nella condizione vanish suggerisce che i bersagli precedentemente esaminati sono esclusi dalle successive ricerche nella stessa scena.

L'idea che i partecipanti elaborino una mappa interna durante un compito di ricerca è contraddetta dagli esperimenti di Wolfe et al. (2000). Gli autori hanno variato il bersaglio ad ogni prova, ma hanno mantenuto lo stesso array di stimoli in 350 prove di fila. Wolfe et al. hanno trovato che, nonostante i partecipanti potessero imparare l'array di ricerca e rispondere attingendo alla memoria, attuavano una strategia di ricerca visiva. Gli autori hanno spiegato tale comportamento sostenendo che la ricerca dello stimolo visivo comporterebbe costi minori e sarebbe più rapida ed efficiente rispetto ad una strategia basata sulla memoria. La complessità aggiuntiva del MILO task, potrebbe cambiare questo rapporto costo/beneficio e rendere molto più probabile l'uso di una mappa interna basata sulla memoria (Thornton e Horowitz, 2004).

Analizzando la componente di risposta del MILO task, è necessario considerare la complessità del compito. Qui, sebbene i dati mostrino che le risposte ai bersagli finali siano più rapide delle risposte ai bersagli iniziali, le funzioni sia per la condizione vanish che remain non sono lineari. Se la riduzione del SRT fosse determinata puramente dalla componente di ricerca, ossia dalla riduzione della dimensione del set, la tendenza dovrebbe essere sempre lineare.

A questo punto Thornton e Horowitz (2004) hanno proposto che il modello di competizione delle risposte potrebbe produrre la non linearità osservata nei dati. Ciò che osservano gli autori è una combinazione di fattori legati alla ricerca e alla risposta.

Soffermandosi sugli effetti prospettici, Thornton e Horowitz (2004) sostengono che, quando ai partecipanti è permesso di pianificare in anticipo, le prestazioni sono superiori

rispetto a quando viene impedito loro di farlo. Inoltre, durante la ricerca di un bersaglio, i partecipanti colgono informazioni sui bersagli successivi nella sequenza.

Gli autori ipotizzano che sia possibile fornire una spiegazione degli effetti prospettici sulla base della componente di ricerca o della componente di risposta. Come descritto precedentemente, i partecipanti sviluppano una mappa interna spaziale della schermata che potrebbe servire a supportare una ricerca più rapida e/o a rendere più facile preparare le risposte. Un'altra possibilità consiste in una rappresentazione prospettica centrata sull'azione: ad esempio, la pianificazione motoria per spostare il cursore verso il prossimo bersaglio potrebbe avvenire mentre si pianifica o si esegue la risposta al bersaglio corrente (Adam et al., 2000). La rappresentazione prospettica potrebbe assumere la forma di un priming delle risposte ai futuri bersagli, aumentando la loro attivazione rispetto a quella delle risposte dei distrattori.

Un'interpretazione sostiene che i partecipanti raramente pianificano più di una mossa alla volta, anche quando le informazioni sono disponibili. Questo assunto contrasta con l'effetto della memoria retrospettiva, che sembra tenere traccia dei bersagli precedenti. Thornton e Horowitz hanno quindi pensato ad un focus temporale dell'attenzione che si estende oltre il momento corrente, dispiegandosi più nel passato che nel futuro.

Tutti gli esperimenti riportati da Thornton e Horowitz (2004) utilizzavano schermate di ricerca statiche. Lo scopo del lavoro consisteva nell'esaminare le prestazioni dei partecipanti in situazioni in cui le schermate di ricerca erano dinamiche anziché statiche, con tutti gli elementi in costante movimento.

I dati precedenti (Thornton e Horowitz, 2004) sono compatibili con entrambi i quadri di riferimento basati sulla posizione e sull'oggetto. Cioè, gli osservatori potrebbero aver usato la memoria per le posizioni degli obiettivi, o una qualche forma di rappresentazione invariante alla posizione. Con l'aggiunta del movimento, la capacità di utilizzare la componente di codifica della posizione dell'elemento dovrebbe essere eliminata o gravemente compromessa.

La ricerca e la manipolazione di oggetti nel mondo reale sembrerebbero richiedere un quadro di riferimento centrato sugli oggetti che potrebbero essere più costoso dal punto

di vista computazionale, comportando limitazioni nel numero di oggetti che possono essere tracciati. La migliore ipotesi degli autori proviene da studi di tracciamento di oggetti multipli (Multiple Object Tracking - MOT, Pylyshyn e Storm, 1988). Tali studi hanno stabilito che il sistema visivo può tracciare diversi oggetti in movimento in modo indipendente e simultaneo: la stima è pari a 3-5 oggetti (per una revisione, vedere Cavanagh e Alvarez, 2005). Tuttavia, questa stima varia inversamente rispetto alla velocità degli oggetti. Considerando le basse velocità impiegate in questi esperimenti, gli osservatori dovrebbero essere in grado di tracciare circa 7-8 oggetti.

Nell'esperimento 1, gli autori hanno utilizzato il paradigma MILO di base e hanno impostato gli elementi in movimento a 1,2 °/s. I risultati erano simili allo studio del 2004, tranne per il fatto che i RT diminuivano più rapidamente nella condizione vanish rispetto alla condizione remain: questo indica che la memoria retrospettiva era compromessa. Questi risultati suggeriscono che la memoria retrospettiva nel compito MILO sia basata sulla posizione, mentre la memoria prospettica è invariante alla posizione.

I risultati di Horowitz e Thornton (2008) hanno dimostrato una chiara dissociazione tra gli aspetti retrospettivi e prospettici del compito. Ponendo in movimento gli elementi da cercare, l'utilità della memoria retrospettiva è stata in gran parte interrotta, mentre la memoria prospettica è rimasta intatta.

Nel compito MILO, gli effetti retrospettivi hanno permesso una prestazione quasi identica nelle condizioni vanish e remain. Con array statici, quando un partecipante selezionava un elemento, migliorava l'efficienza della ricerca indipendentemente dal fatto che l'elemento restasse visibile sulla schermata. In tutti gli esperimenti riportati su questo elaborato, il movimento ha eliminato questo risultato: le condizioni in cui gli elementi rimanevano visibili producevano una ricerca più lenta e generalmente meno efficiente rispetto a quando l'elemento veniva fisicamente rimosso. Gli autori hanno sostenuto che questa interruzione dimostra che l'influenza delle azioni passate si basa, in una certa misura, su un quadro di riferimento basato sulla posizione.

La spiegazione più convincente è che aggiungere il movimento al compito MILO influisce sulla memoria retrospettiva interrompendo le informazioni basate sulla posizione. Nella porzione iniziale del paragrafo era stato previsto che sia la codifica

basata sugli oggetti che quella basata sulla posizione potrebbero essere utilizzate per supportare le prestazioni nel compito MILO. Tale doppia codifica è stata riportata per altri effetti relativi alla selezione, come il priming negativo (Shapiro e Loughlin, 1993) e l'inibizione di ritorno (Mcauliffe e O'Donnell, 2001; Tipper et al., 1994; Tipper e Jordan, 1999).

Il movimento interrompe chiaramente la memoria retrospettiva e lo fa indipendentemente dalla velocità del movimento o dalla presenza o assenza di un contesto globale. Pertanto, la posizione precisa dei vecchi bersagli sembra essere piuttosto cruciale per le prestazioni. Un'interpretazione semplice di questi dati è che l'etichettatura retrospettiva dei vecchi bersagli si verifica relativamente presto nell'elaborazione visiva, forse a livello della mappa di salienza (Itti e Koch, 2001; Li, 2002) o della mappa di attivazione (Wolfe et al., 1989b) che si pensa guidi la distribuzione dell'attenzione nella ricerca visiva. Queste mappe sono generalmente considerate per codificare le posizioni, piuttosto che gli oggetti, e la memoria retrospettiva potrebbe facilmente essere implementata inibendo le posizioni su tale mappa (simile all'idea sostenuta da alcuni modelli che propongono di inibire le posizioni dei distrattori rifiutati, ad esempio Wolfe, 1994).

I meccanismi precedentemente proposti che influenzano la ricerca inibendo vecchi bersagli, tra i quali l'IOR (Klein, 1988; Klein e Macinnes, 1999; Shore e Klein, 2000) e il marking visivo (Watson e Humphreys, 1997), sono anche noti per sfruttare la codifica basata sugli oggetti (Mcauliffe e O'Donnell, 2001; Tipper et al., 1994; Tipper e Jordan, 1999). Nell'esperimento, Thornton e Horowitz (2020) hanno trovato poche prove a sostegno di una codifica basata sugli oggetti. Il compito MILO coinvolge una codifica basata sulla posizione degli elementi e, coerentemente con questa idea, ricerche precedenti in cui si mostravano schermate con molti elementi, i programmi di risposta sono codificati esclusivamente su coordinate basate sulla posizione degli elementi (Keulen et al., 2002).

Considerando ora gli aspetti prospettici dei dati, l'indicazione più ovvia della pianificazione nel compito MILO è la grande differenza tra la velocità di risposta a un elemento iniziale rispetto agli elementi successivi in movimento. Chiaramente, quindi, il movimento non elimina la pianificazione prospettica nello stesso modo in cui interrompe

gli effetti retrospettivi. Questo suggerisce che in termini di pianificazione futura, gli elementi possono essere etichettati e tracciati all'interno di un quadro di riferimento basato sugli oggetti, piuttosto che basato sulla posizione. Ad esempio, un osservatore può imbattersi nel bersaglio  $n+1$  durante la ricerca del bersaglio  $n$ . Il bersaglio  $n+1$  è riconosciuto come un bersaglio futuro, ma l'osservatore non può rispondere ad esso fuori sequenza. L'oggetto viene quindi etichettato come bersaglio futuro in modo che possa essere facilmente recuperato. Tale etichettatura potrebbe essere realizzata tramite un meccanismo di indicizzazione spazio-temporale come i FINST di Pylyshyn (1989). Tali indici sono intrinsecamente basati sugli oggetti e fornirebbero un substrato per questa memoria prospettica.

In ogni caso, la dissociazione apparente tra memoria prospettica e retrospettiva suggerita dagli esperimenti attuali potrebbe fornire uno strumento molto potente. In altre parole, possiamo usare il movimento per bloccare gli effetti retrospettivi, risparmiando gli effetti prospettici, e la manipolazione di rimescolamento per bloccare gli effetti prospettici, risparmiando le prestazioni retrospettive. Tale dissociazione potrebbe permetterci di far luce ulteriormente sulla natura dei meccanismi sottostanti a questi due aspetti del compito utilizzando ulteriori tecniche comportamentali o di neuroimaging (Horowitz e Thornton, 2008).

### 3.1 – MILO TASK E RISORSE COGNITIVE

Il compito MILO permette di studiare il meccanismo di “tagging inibitorio”, definito da Klein (1988). Inoltre, due rinomati studi hanno dimostrato che l’esecuzione del MILO task fa affidamento alle risorse cognitive centrali del partecipante. Richards et al. (2021) e Thornton e Horowitz (2020) hanno osservato delle variazioni nel comportamento di ricerca durante l’esecuzione del MILO task sia quando viene richiesto un carico cognitivo maggiore sia quando il compito è somministrato a pazienti con deterioramento cognitivo vascolare (Vascular Cognitive Impairment - VCI).

In precedenza, Thornton e Horowitz (2004) avevano definito la struttura del MILO task cercando di dimostrare che, quando si individua un elemento bersaglio entro la sequenza di più elementi, le prestazioni di ricerca sono influenzate sia dal contesto retrospettivo sia da quello prospettico (Horowitz e Thornton, 2008; Thornton e Horowitz, 2004).

L’obiettivo dello studio di Thornton e Horowitz (2020) consiste nell’esaminare cosa accade agli effetti contestuali presentando una prova “mixed” (mista) con sequenze alternate. L’alternanza di due sequenze risulta essere una componente fondamentale presente nel Trail Making Test, una tra le valutazioni neuropsicologiche standard maggiormente utilizzate nell’ambito clinico: l’alternanza delle sequenze corrisponde ad un aumento di richieste del compito e questo incrementa sistematicamente il tempo complessivo di completamento (Bowie e Harvey, 2006; Lange et al., 2005; Rabin et al., 2007; Reitan, 1958; Salthouse e Fristoe, 1995). Thornton e Horowitz (2020) hanno utilizzato una nuova variante del compito MILO che si ispira direttamente al TMT: gli autori hanno modulato le richieste intrinseche del compito presentando ai partecipanti prove con sequenze alternate e registrando le risposte durante l’esecuzione del compito. Lo scopo principale consiste in una maggiore comprensione della natura dei meccanismi di inibizione, che gli autori ritengono che operino durante il compito MILO e i compiti di ricerca correlati (ad esempio, Klein e Macinnes, 1999; Wang e Klein, 2010). Tuttavia, gli autori hanno cercato anche di indagare il motivo per il quale le prestazioni peggiorano quando le sequenze sono alternate: tali osservazioni assumono una rilevanza clinica nell’interpretazione del rinomato test neuropsicologico TMT.

Il TMT è spesso somministrato come parte della valutazione neuropsicologica standard ed è anche uno strumento di ricerca (Bowie e Harvey, 2006; Lange et al., 2005; Rabin et al., 2007; Reitan, 1958; Salthouse e Fristoe, 1995). Solitamente la somministrazione avviene in formato cartaceo e si presenta in due varianti: TMT-A e TMT-B. Nel TMT-A, ai partecipanti viene chiesto di tracciare in modo rapido e accurato delle linee tra cerchi numerati senza sollevare la penna dal foglio. Ogni cerchio contiene numeri compresi dall'1 al 25 e le istruzioni prescrivono di iniziare dal numero 1 e procedere in ordine fino al raggiungimento del numero 25. Nel TMT-B, la pagina contiene sia numeri che lettere e ai partecipanti viene chiesto di alternare numeri e lettere iniziando a tracciare linee in ordine iniziando dal numero 1, seguito dalla lettera A, poi il numero 2, la lettera B, e così via, fino a raggiungere il numero 13. La variabile dipendente principale è rappresentata dalla misura del tempo complessivo di completamento del test, sebbene si possano riportare anche gli errori commessi (ad esempio: Klusman et al., 1989; Kopp et al., 2015).

Vista l'alternanza di sequenze, il TMT-B è più impegnativo del TMT-A, dando origine a tempi di completamento più lunghi. Sebbene entrambe le varianti richiedano abilità di ricerca visiva, abilità psicomotorie e velocità di elaborazione (vedi per una revisione: Sánchez-Cubillo et al., 2009), si ritiene che il TMT-B richieda ulteriori abilità di memoria di lavoro, cambiamento di set e controllo inibitorio (Arbuthnott e Frank, 2000; Kortte et al., 2002; Salthouse, 2011; Sánchez-Cubillo et al., 2009). Sebbene continui il dibattito relativo a quali componenti cognitive siano richieste nel TMT-B, sembra esistere un accordo generale sul fatto che il test miri alle funzioni esecutive (Fellows et al., 2017; Sánchez-Cubillo et al., 2009).

Soffermandosi sulla struttura del MILO progettata da Thornton e Horowitz (2020), ogni prova presenta due sequenze che imitano il carico intrinseco richiesto nel TMT per comprendere maggiormente il meccanismo di tagging inibitorio che opera durante le prove remain del MILO (Horowitz e Thornton, 2008; Thornton e Horowitz, 2004, 2020).

Sulla schermata sono sempre presenti 12 elementi, tra i quali lettere dalla A alla F e numeri dall'1 al 6. Durante i blocchi di prove "Sequenziali" (ossia a basso carico, corrispondenti alla versione A del TMT), ai partecipanti si chiede di indicare le lettere in ordine, seguite dai numeri, o viceversa (controbilanciato). Durante i blocchi di prove

“Miste” (ossia alto carico, corrispondenti alla versione B del TMT), l'istruzione prevede di alternare tra bersagli rappresentati da lettere e numeri (Figura 8).

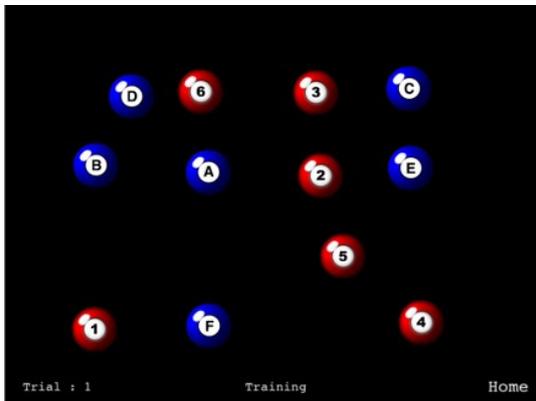


Figura 8 tratta da Thornton e Horowitz (2020): esempio di una schermata dal MILO task con due sequenze. Nei blocchi di prove “Sequenziali”, i partecipanti indicano tutte le lettere in ordine prima dei numeri, o viceversa. Nei blocchi di prove “Miste”, i partecipanti intervallavano i bersagli di due sequenze (A - 1, B - 2...)

Come nel TMT, gli autori si aspettano che il tempo di completamento delle prove fosse più lungo nei blocchi Misti rispetto ai blocchi sequenziali. Si sottolinea che qualsiasi differenza nei tempi di completamento rifletterebbe solo cambiamenti nella difficoltà del compito MILO, poiché le altre caratteristiche del compito sono state mantenute identiche nei due tipi di blocchi. Thornton e Horowitz hanno ipotizzato che nei blocchi sequenziali i SRT fossero molto simili a quelli osservati negli studi precedenti (Horowitz e Thornton, 2008; Thornton e Horowitz, 2004): l'unica incognita sarebbe stata il cambio sequenza dopo la sesta risposta. Durante i blocchi Misti, invece, gli autori si domandavano se il maggior carico cognitivo, necessario per alternare due tipologie di bersagli, interagisse con la necessità di inibire le posizioni di bersagli già esaminate nelle prove di remain.

Analizzando i risultati, gli autori hanno replicato i risultati standard sia per il TMT sia per il MILO: nello specifico, i blocchi Misti (TMT-B) richiedono più tempo per essere completati, così come nel MILO si osservano risposte iniziali elevate e curve sovrapposte delle condizioni vanish e remain durante i blocchi Sequenziali (TMT-A). Sono emersi anche risultati innovativi che possono spiegare come l'aumento del carico cognitivo influenzi il comportamento di ricerca quando le sequenze sono alternate.

Il primo risultato innovativo è rappresentato dal modello a “zig-zag” dei SRT durante i blocchi Misti (Figura 9). Questo modello suggerisce che i partecipanti non alternano le due sequenze ad ogni risposta (ossia non attivano l'intera sequenza di lettere, poi l'intera sequenza di numeri), ma si focalizzano su coppie successive di bersagli (cioè, A-1, B-2, ecc.), attivando parallelamente le due sequenze. L'aggiornamento ripetuto degli schemi di ricerca (template) influisce sul carico di memoria di lavoro (WM).

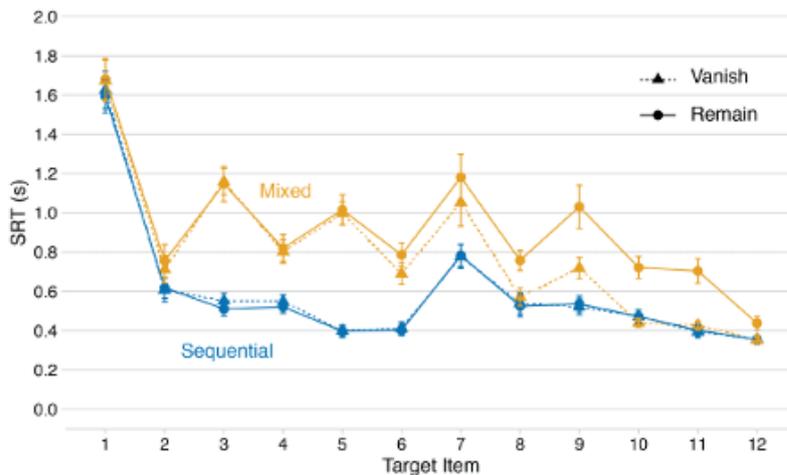


Figura 9 tratta da Thornton e Horowitz (2020): medie dei SRT nelle condizioni vanish e remain per i blocchi di prove “Sequenziali” e “Miste”. Le barre di errore rappresentano gli errori standard dalla

media.

Il modello a “zig-zag” dei SRT, caratterizzato da risposte lente seguite da risposte rapide, fornisce ulteriori prove a sostegno di una pianificazione anticipata durante la ricerca di più elementi (Horowitz e Thornton, 2008; Kosovicheva et al., 2020; Thornton e Horowitz, 2004, 2020). Gli autori sostengono che i partecipanti, mentre cercano il primo elemento della coppia di bersagli, codificano in modo esplicito o implicito la posizione del secondo elemento fornendo, in questo modo, una risposta più rapida. Questo fenomeno può essere correlato alla programmazione parallela di sequenze di azioni, che è nota per verificarsi sia per i movimenti di raggiungimento (Adam et al., 2000; Lavrysen et al., 2002; Vindras e Viviani, 2005) sia per le saccadi (Mcpeck et al., 2000; McSorley et al., 2019; Walker e McSorley, 2006).

Il secondo risultato innovativo riguarda la divergenza dei modelli di SRT vanish e remain durante i blocchi Misti più impegnativi. I risultati replicati nei blocchi Sequenziali mostrano che le due funzioni SRT si sovrappongono strettamente, in accordo con un profilo identico accelerato (Horowitz e Thornton, 2008; Thornton e Horowitz, 2004,

2020): a sostegno di tali risultati, gli autori hanno sostenuto che, durante le prove remain, i partecipanti ignorano i bersagli passati grazie al meccanismo di tagging inibitorio (Klein, 1988; Klein e Macinnes, 1999; Wang e Klein, 2010).

I risultati ottenuti da Thornton e Horowitz (2020) nei blocchi Misti indicano che l'aumento delle richieste intrinseche del compito influisce sugli aspetti retrospettivi della ricerca. Il rallentamento delle risposte nelle prove remain rispetto alle prove vanish durante i blocchi Misti suggerisce che i partecipanti non sono più in grado di inibire/ignorare efficacemente le posizioni dei bersagli passati e, di conseguenza, non ignorano quelle posizioni durante la ricerca di bersagli futuri.

Gli autori hanno ipotizzato che l'aggiornamento dinamico di due template di ricerca sia a carico della memoria di lavoro e tale processo sembra attingere alle stesse risorse necessarie per un funzionamento efficace del tagging inibitorio.

A livello più generale, Thornton e Horowitz (2020) hanno dimostrato che, oltre all'esame del tempo totale di completamento, anche l'analisi dei modelli SRT all'interno di ciascuna prova può fornire informazioni utili sulle prestazioni ottenibili tramite versioni computerizzate (Fellows et al., 2017; Salthouse e Fristoe, 1995; Woods et al., 2015). Anche dal punto di vista del TMT, gli autori suggeriscono che l'introduzione della manipolazione vanish/remain nel TMT possa fornire una potenza diagnostica aggiuntiva, rendendo possibile identificare individui che hanno deficit specifici di controllo inibitorio, oltre quelli attesi nei controlli. Grazie a questa manipolazione, non sarà necessario confrontare nel dettaglio le funzioni complete dei SRT, ma sarebbe sufficiente la differenza tra i tempi di completamento complessivi nelle prove vanish rispetto a quelle remain.

Come definito in precedenza, l'esecuzione del MILO task fa affidamento a risorse cognitive centrali e, per tale ragione, l'applicazione di tale compito in ambito clinico ha permesso di osservare delle variazioni nel comportamento di ricerca dei partecipanti. Nello specifico, Richards et al. (2021) ha valutato la prestazione al MILO task di pazienti con VCI.

Il deterioramento cognitivo vascolare è caratterizzato da alterazioni della sostanza bianca, visibili in numerosi studi di neuroimaging (VCI; Cremers et al., 2016; Dichgans e Leys, 2017; Heinen et al., 2018; Skrobot et al., 2018; Wallin et al., 2018; Wiggins et al., 2019). A livello comportamentale, è noto che il VCI provoca deficit in una gamma di funzioni cognitive correlate all'attenzione e al controllo inibitorio (Dichgans e Leys, 2017; Pantiou et al., 2018; Vasquez e Zakzanis, 2015; Wallin et al., 2018), spesso indicizzati con misure del tempo di reazione. Più in generale, poiché il tempo di reazione e la sua variabilità intra-individuale (inter-individual variability - IIV) sono indicatori comportamentali dell'integrità funzionale della sostanza bianca (Duering et al., 2013; Jacobs et al., 2013; MacPherson et al., 2017; Yang et al., 2015), ci si aspetterebbe un rallentamento nei RT e un aumento dell'IIV in pazienti con VCI rispetto a partecipanti con invecchiamento cognitivo sano. In effetti, l'ipotesi è stata supportata dai risultati ottenuti (Richards, Bayer, Hanley, et al., 2019; Richards, Bayer, Tree, et al., 2019) mostrando un aumento dei RT in relazione al grado di deterioramento delle funzionalità esecutive del partecipante (De Jager, 2004; Richards, Bayer, Hanley, et al., 2019; Richards, Bayer, Tree, et al., 2019).

Il TMT è uno tra gli strumenti di valutazione maggiormente usati nell'ambito clinico per misurare la velocità di elaborazione delle informazioni. Nel TMT (Bowie e Harvey, 2006; Lange et al., 2005; Rabin et al., 2007; Reitan, 1958; Salthouse, 2011) si considerano tipicamente i RT solo in termini di tempo totale di completamento. In questo modo, la comprensione dei cambiamenti comportamentali, dei segni e dei sintomi, della progressione della malattia (Cees De Groot et al., 2000; Sudo et al., 2017) e del potenziale per l'intervento è limitata, poiché non si indaga l'integrità di sottocomponenti funzionali dell'elaborazione delle informazioni. A tale proposito, i cambiamenti patologici nella sostanza bianca possono restare silenti poiché non sono visibili dagli esami di neuroimaging di routine e non tutti i test clinici possono essere sensibili a tali effetti.

Lo scopo dell'articolo di Richards et al. (2021) è di approfondire la comprensione delle conseguenze comportamentali delle alterazioni della sostanza bianca nel VCI. Per effettuare ciò, gli autori hanno utilizzato il MILO task (Horowitz e Thornton, 2008; Thornton e Horowitz, 2004, 2020) che permette di rivelare l'integrità di specifici sottocomponenti funzionali. Uno studio precedente del medesimo gruppo di autori ha

esaminato la ricerca visiva nel VCI, rivelando che informazioni distraenti entro l'ambiente visivo influiscono più negativamente sulle prestazioni di pazienti con VCI rispetto agli anziani cognitivamente sani (Richards, Bayer, Tree, et al., 2019). Nello specifico, Richards et al. (2021) hanno valutato le prestazioni di un gruppo di anziani con diagnosi di VCI da lieve a moderato.

La ricerca sequenziale prevista nel MILO task coinvolge un insieme di operazioni cognitive correlate all'attenzione, permettendo di rivelare deficit sottili che potrebbero essere mascherati nei test tradizionali. Specificamente, oltre a misurare il tempo totale di completamento e i tassi di errore, il compito MILO rende possibile valutare separatamente i potenziali deficit sia nella pianificazione anticipatoria che nel controllo inibitorio.

Nello studio di Richards et al. (2021) sono state confrontate le prestazioni nelle condizioni vanish e remain. Nello specifico, oltre ad un generale rallentamento dei RT e un aumento dei tassi di errore, gli autori si aspettavano che per i partecipanti con VCI la ricerca sarebbe stata maggiormente compromessa nella condizione remain, poiché i partecipanti con VCI non sarebbero stati in grado di ignorare le posizioni già visitate. Questa previsione deriva dall'idea che il tagging e il controllo inibitorio richiedono risorse cognitive/attentive generali (Thornton e Horowitz, 2020) e dalle prove che il VCI è caratterizzato da deficit in tali funzioni (Dichgans e Leys, 2017; Pantiou et al., 2018; Vasquez e Zakzanis, 2015; Wallin et al., 2018).

Gli autori hanno confrontato le prestazioni dei partecipanti con VCI con un gruppo di adulti cognitivamente sani (Cognitively healthy - CH) di pari età, includendo anche un controllo di giovani adulti (Young adult - YA), per fornire una linea complessiva per le prestazioni al compito MILO.

I risultati ottenuti dal gruppo di controllo di giovani adulti replicano esattamente i risultati degli studi precedenti (ad esempio: Thornton e Horowitz, 2004, 2020). Questi dati supportano sia l'idea che la pianificazione anticipata e il controllo inibitorio siano due componenti chiave del comportamento di ricerca, sia dimostrano che il compito MILO sia uno strumento affidabile per esplorarle.

Nel compito MILO i distrattori sono elementi precedentemente esaminati che sono stati elementi bersaglio di una risposta motoria esplicita. Come sostenuto da Thornton e Horowitz (2004), la capacità di ignorare bersagli passati potrebbe coinvolgere forme di memoria implicita/esplicita per la posizione o forme di tagging a livello di risposta, oltre a meccanismi come l'IOR. Infatti, la presenza di un meccanismo di tagging esplicito ed attivo è sostenuta dal fatto che la capacità di ignorare le posizioni passate venga interrotta con l'aumento del carico attentivo intrinseco (Thornton e Horowitz, 2020).

I risultati del MILO per il gruppo di adulti cognitivamente sani (CH) differivano in due aspetti chiave dal gruppo di controllo di giovani adulti (YA). In primo luogo, i tempi di risposta erano generalmente più lenti per il gruppo CH. In secondo luogo, e più interessante, le risposte del gruppo CH nella condizione remain erano costantemente più lente rispetto alla condizione vanish: questo ultimo dato indica che il loro comportamento era influenzato dai distrattori quando gli elementi rimanevano visibili. Abbiamo osservato questa forma di costante rallentamento in studi precedenti con giovani adulti, ma tipicamente quando ci sono fattori medianti aggiuntivi, come il movimento degli oggetti (Horowitz e Thornton, 2008) o prove vanish e remain intercalate (Thornton e Horowitz, 2020), piuttosto che condizioni statiche e bloccate come nello studio attuale.

Rispetto al gruppo di pari età cognitivamente sano (CH), i partecipanti con VCI erano complessivamente più lenti, ma presentavano anche una differenza più marcata tra le condizioni vanish e remain verso la fine della sequenza (Figura 10).

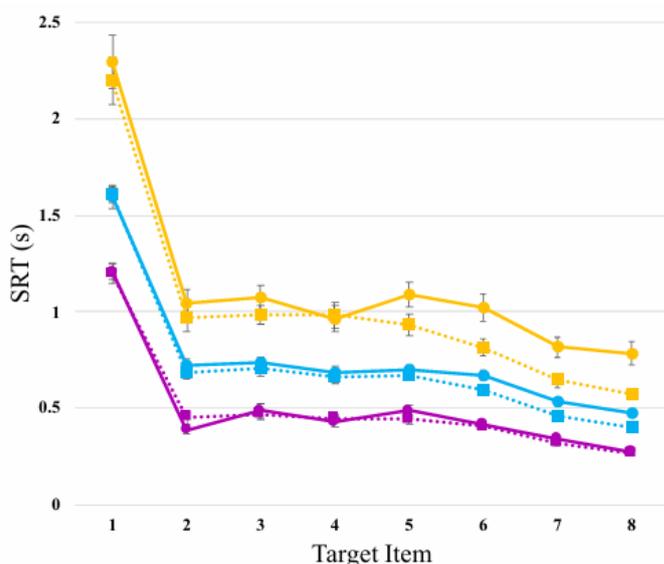


Figura 10 tratta da Richards et al. (2021): SRT di ogni gruppo sperimentale in funzione del bersaglio e della condizione.

Giallo: gruppo VCI; azzurro: gruppo CH; viola: gruppo YA).

Condizione remain: linea continua; condizione vanish: linea tratteggiata.

La spiegazione più parsimoniosa sembrerebbe suggerire che il VCI sia associato a una riduzione della capacità di utilizzare con successo il tagging inibitorio: questo significa che gli elementi bersaglio passati continuano ad avere un effetto negativo, ossia rallentante, sulle risposte successive. È stato trovato come meccanismi inibitorio e l'IOR siano mediati in parte dalle stesse strutture corticali e subcorticali (ad esempio, il collicolo superiore) comunemente interessate nel VCI (Bastos Leite et al., 2006; Sapir et al., 2004; Sung et al., 2009). Sebbene questa osservazione suggerisca che un deficit della IOR (o del tagging inibitorio) potrebbe contribuire al pattern remain del gruppo VCI, chiaramente non si possono escludere deficit in altre forme di meccanismi di tagging inibitorio e/o basati sulla memoria.

Per riassumere, quindi, la spiegazione preferita di Richards et al. (2021) per il pattern di dati ottenuti dal gruppo VCI, suggerisce che il rallentamento dei SRT nella condizione remain avvenga a causa di un'interruzione nella capacità di ignorare efficacemente le posizioni dei bersagli passati e che questa interruzione equivalga ad una mancanza di controllo inibitorio.

#### 4 – STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA (TMS)

Per acquisire una maggiore conoscenza delle basi neurali coinvolte nel tagging inibitorio, nello studio condotto è stata utilizzata la Stimolazione Magnetica Transcranica (Transcranial Magnetic Stimulation – TMS). La TMS è una tecnica non invasiva che consente di modulare il funzionamento di specifiche aree cerebrali e di osservare gli effetti a livello comportamentale e percettivo. La TMS è utilizzata sia per la ricerca che per la terapia, permettendo di interferire con regioni circoscritte della corteccia cerebrale e, conseguentemente, con le funzioni cognitive correlate.

Grazie alle tecniche di neuroimaging, è possibile correlare l'attivazione di aree cerebrali con il comportamento osservato. Tuttavia, è necessario sottolineare che, tramite una correlazione, non è possibile dimostrare che una determinata area cerebrale sia necessaria per una determinata funzione. Un vantaggio della TMS è lo studio della relazione cervello – mente (o comportamento) tramite una relazione causale: questa tecnica consente di riprodurre lesioni virtuali focali non creando alcuna lesione cerebrale aggiuntiva o alcuna riorganizzazione plastica cerebrale. In ambito di ricerca, l'utilizzo della TMS consente lo studio di dissociazioni stimolando siti corticali diversi o lo stesso sito in compiti differenti. La TMS ha un'elevata risoluzione temporale favorendo le indagini sulla tempistica degli eventi neurali e, inoltre, consente di compiere indagini circa le interazioni cortico-corticali.

L'utilizzo della TMS permette di ottenere un impulso elettrico su una piccola porzione di tessuto corticale e, per farlo in modo non invasivo, si appella alla legge dell'elettromagnetismo di Faraday-Neumann-Lenz.

Soffermandosi sul meccanismo della TMS, viene generata bruscamente una corrente con un'intensità fino a 8000 Ampere che passa entro una bobina, producendo un impulso magnetico fino a 2 Tesla. L'impulso magnetico inizia circa 200  $\mu$ s dopo la corrente e dura meno di 1 ms. Il cambiamento improvviso del campo magnetico genera un campo elettrico su un conduttore posto vicino alla bobina e questo interferisce con l'attività neurale.

Riassumendo, il meccanismo della TMS consiste nell'invio di un breve impulso elettrico (200-300  $\mu$ s) a una bobina posta sul cranio del partecipante. Questo genera un breve impulso magnetico perpendicolare all'orientamento dell'impulso elettrico. Di

conseguenza, il campo magnetico induce una corrente elettrica temporanea sulla superficie corticale sottostante, causando una depolarizzazione neurale nei neuroni situati vicino alla bobina. A seconda dell'orientamento del neurone rispetto al flusso elettrico, può verificarsi una depolarizzazione o iperpolarizzazione locale (Figura 11).

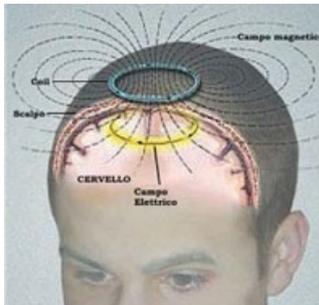


Figura 11: meccanismo d'azione della TMS. Il campo magnetico induce una corrente elettrica temporanea sulla superficie corticale sottostante causando una depolarizzazione neurale nei neuroni situati vicino al cranio e alla bobina.

La risoluzione spaziale della TMS dipende dall'intensità della stimolazione e dalla forma della bobina: in particolare, la bobina rotonda o circolare stimola una superficie corticale più ampia, mentre la bobina a forma di otto produce una stimolazione più focale e più potente.

L'impulso magnetico e la corrente elettrica generata raggiungono una profondità di circa 2 cm. Per tale ragione, con la TMS è possibile stimolare solo strutture corticali superficiali, come i giri o i nervi periferici sulla superficie, mentre risulta più difficile stimolare strutture più distanti dalla superficie del cranio, come i solchi. Al contrario, in assenza di bobine specifiche ed innovative, non è possibile stimolare strutture sottocorticali.

Come detto in precedenza, la TMS consente di modulare il funzionamento di specifiche aree cerebrali inducendo modificazioni del potenziale di riposo o generando potenziali d'azione. Nello specifico, la stimolazione ad alte intensità, quindi sopra la soglia per l'innesco dei potenziali d'azione, produce una scarica neuronale. Una stimolazione a intensità più basse, ossia sotto la soglia per l'innesco dei potenziali d'azione, avvicina il potenziale di riposo dei neuroni alla soglia dei potenziali d'azione, aumentando così la probabilità di scarica neuronale.

Nonostante i vantaggi descritti, è onesto riportare i punti critici della TMS. Tale tecnica permette la stimolazione di parti della corteccia, ma lo sperimentatore non sa esattamente quale sito specifico sta stimolando. Infatti, se la porzione di corteccia che si intende

stimolare non è accuratamente localizzata in anticipo, si rischia di non trovare effetti o, peggio ancora, di fare inferenze errate.

Per tali ragioni, è cruciale combinare la TMS con altre tecniche di neuroimaging (ad esempio la Risonanza Magnetica funzionale - fMRI), sistemi di neuro-navigazione o metodi di localizzazione funzionale, condizioni di controllo multiple o co-registrazione con elettroencefalografia (EEG).

Durante la conduzione di studi di ricerca, è necessario considerare alcune problematiche che potrebbero influire sui dati raccolti. Un primo problema riguarda la variabilità tra i partecipanti poiché, se la densità di corrente varia a seconda delle differenze di impedenza dei vari tessuti e della geometria dei tessuti, bisogna ricordare che il cervello di ciascun partecipante è diverso. Inoltre, nel caso in cui i substrati del partecipante siano patologici, vi saranno differenze sia nell'impedenza dei tessuti patologici rispetto a quelli sani, sia è necessario considerare la diversità intrinseca di ogni patologia.

Vi sono varie metodologie di utilizzo della TMS a seconda dei tipi di impulsi e del tempo di somministrazione rispetto agli stimoli e ai compiti, tra cui: ad impulso singolo (single pulse), impulsi doppi per esplorare la funzione di aree cerebrali, la TMS ripetitiva (rTMS), che può essere applicata online durante la presentazione dello stimolo o offline prima dell'attività, e theta burst.

I paradigmi ad impulso singolo richiedono una posizione spaziale precisa della bobina ed è necessario somministrare l'impulso nel momento temporale esatto, altrimenti non si otterranno effetti. La TMS ripetitiva, al contrario, non necessita di una temporizzazione precisa e risulta essere più efficace: somministrando treni di impulsi è possibile modulare l'eccitabilità di una struttura neurale per un tempo prolungato.

Gli effetti della TMS sulle strutture neurali variano in base alla frequenza di stimolazione: l'effetto è inibitorio se la frequenza di stimolazione è inferiore a 1 Hz, eccitatorio se superiore ad 1-5 Hz. La TMS produce effetti a breve termine che svaniscono dopo la metà del tempo totale di stimolazione (30 minuti di stimolazione, effetto per 15 minuti). Gli effetti a lungo termine sono altamente desiderabili per l'effetto terapeutico con i pazienti coinvolgendo meccanismi di plasticità sinaptica.

Considerando l'influenza di innumerevoli fattori sui dati raccolti, idealmente si dovrebbe indurre la stessa quantità di energia nello stesso tessuto neurale in ogni individuo. Per raggiungere questo obiettivo, è possibile utilizzare il concetto di soglia psicofisica individuale che corrisponde alla minore quantità di energia in grado di provocare una risposta nel 50% dei casi.

La TMS fittizia, denominata TMS Sham, può essere ottenuta inclinando o spostando la bobina in modo tale che la maggior parte dell'impulso non raggiunga la corteccia. Per ottenere una stimolazione fittizia, è possibile applicare un materiale spesso sulla bobina per creare uno spazio tra la bobina e il cranio ed impedire che la stimolazione raggiunga la corteccia.

Nonostante la TMS fittizia sia stata ampiamente utilizzata, si raccomandano la pianificazione di un compito di controllo o l'applicazione di una vera stimolazione di controllo poiché la sensazione prodotta dalla TMS fittizia è diversa dalla sensazione di formicolio prodotta dalla stimolazione reale.

Per una stimolazione di controllo, idealmente l'area scelta non dovrebbe presentare proiezioni dirette da/a l'area sperimentale, non dovrebbe essere coinvolta nel compito presentato e non dovrebbe essere troppo distante dall'area sperimentale.

In molti casi, l'area scelta è l'area controlaterale (solo se la funzione è fortemente lateralizzata) o un punto lungo la linea mediana (ad esempio, Cz). Molto più informativa, ma energeticamente e temporalmente impegnativa, è la procedura di mappatura.

Prima dell'utilizzo della TMS, è essenziale seguire le linee guida e le considerazioni etiche per l'applicazione di tale tecnica in ambito clinico e di ricerca (Rossi et al., 2021). Inoltre, è fondamentale effettuare una valutazione accurata tramite un questionario e, se necessario, un monitoraggio EEG per impostare adeguati parametri di intensità e frequenza.

Tra gli effetti collaterali osservati, la TMS può indurre crisi epilettiche a causa della diffusione dell'eccitazione cerebrale: sino ad oggi, si può affermare che la TMS a impulso singolo abbia causato crisi epilettiche solo in pazienti, mentre la rTMS ha causato crisi epilettiche sia in pazienti sia in partecipanti sani. A causa del rumore generato dalla TMS, il partecipante subisce una riduzione temporanea dell'udito: il click prodotto

dall'attrezzatura ha un'intensità di 90-130 dB, frequenze alle quali si è maggiormente sensibili. La rTMS, considerando la ripetitività degli impulsi, produce questo rumore ancora più frequentemente: l'uso di tappi per le orecchie riduce considerevolmente questo rischio.

La TMS è fortemente sconsigliata nei casi in cui vi è la presenza di oggetti metallici in prossimità della bobina: pacemaker o altri tipi di elettrostimolatori, placche metalliche sul cranio, valvole artificiali o pompe con parti in metallo, shunt ventricolari. Sono riportate controindicazioni anche per partecipanti con precedenti episodi di crisi epilettiche, emicrania o frequenti mal di testa, assunzione di farmaci che alterano l'eccitabilità corticale (antidepressivi o neurolettici), donne in gravidanza e neonati, seria commozione cerebrale o trauma cranico, storia di abuso di sostanze, infarto o problemi cardiaci, chirurgia cerebrale e altre condizioni mediche/neurologiche associate a un aumento del rischio di crisi epilettiche o in cui una crisi sarebbe particolarmente pericolosa.

In un'ottica etica, la dichiarazione di Helsinki (1964) elenca tre principi fondamentali che prevedono il rispetto dell'individuo, la massimizzazione dei vantaggi e minimizzazione degli effetti negativi e il principio di giustizia, relativo ad un'equa distribuzione dei benefici e degli oneri della ricerca.

Prima di ogni sessione di TMS, i partecipanti devono compilare due moduli: un questionario per valutare se sia possibile testare quel partecipante e un consenso informato che ricorda i diritti dei partecipanti.

#### 4.1 – STORIA DELLA NEURONAVIGAZIONE

Non essendo possibile l'osservazione diretta del cervello di ciascun partecipante, risulta difficile localizzare in modo preciso le aree cerebrali che si desiderano stimolare. A seconda del grado di accuratezza e dei costi, gli sperimentatori possono eseguire la localizzazione delle aree cerebrali scegliendo tra i seguenti metodi: l'uso di punti di riferimento anatomici esterni, metodi funzionali e neuronavigazione (navigated brain stimulation – NBS). Nello specifico, nel corrente studio l'uso di punti di riferimento anatomici esterni ha permesso di localizzare l'area motoria della mano, mentre l'individuazione della posizione dei FEF è stata possibile grazie alla neuronavigazione.

La neuronavigazione permette la ricostruzione di immagini tridimensionali neuroanatomiche cerebrali attraverso diverse metodologie: la neuronavigazione con immagini proprietarie e attivazioni fMRI, la neuronavigazione con immagini proprietarie MRI e la neuronavigazione basata su un sistema di coordinate. L'ultima tipologia consiste nell'individuare manualmente le aree che si desiderano stimolare, basandosi sulla struttura morfologica cerebrale e l'utilizzo di un atlante. La scansione cerebrale del partecipante viene normalizzata e adattata ad un cervello che funge da modello e la precisione della localizzazione delle aree è favorita dalle immagini di risonanza magnetica funzionale o anatomica del partecipante stesso. Nonostante l'elevata accuratezza garantita da queste tipologie di neuronavigazione, considerando i relativi costi in termini di risorse e di tempo, nel corrente studio è stata utilizzata una tipologia di neuronavigazione che non richiede l'uso di immagine proprietarie.

Durante l'individuazione del sito di stimolazione, gli sperimentatori possono fare riferimento a coordinate MNI o Talairach. Facendo un excursus sulle origini dell'atlante stereotassico, nella storia della neurochirurgia è stata rilevante l'ideazione della tecnica chirurgica denominata "stereotassica": rispettivamente, le parole greche "stereós" e "taxis" significano "tridimensionale" e "posizione". La stereotassia è infatti la tecnica che ha permesso di localizzare e indicare una data regione cerebrale attraverso coordinate spaziali.

Robert Henry Clarke e Sir Victor Horsley presentarono accuratamente i principi della stereotassi e del suo dispositivo correlato (Horsley e Clarke, 1908), progettando un "apparato" per lo studio cerebellare della scimmia: il dispositivo Horsley-Clarke era

basato sulla riproducibilità della relazione tra i punti di riferimento del cranio e strutture anatomiche del cervello dell'animale. I punti di riferimento del cranio costituirono la base per il successivo sviluppo del sistema tridimensionale di coordinate stereotassiche, attualmente utilizzato a scopo sperimentale per studi sul cervello dei ratti (Paxinos e Watson, 1998).

Nel 1952 Spiegel e il suo allievo Dr. Wycis si resero conto che la neurochirurgia richiedeva una sistema di localizzazione più preciso rispetto all'apparato di Horsley-Clarke (Spiegel e Wycis, 1962).

I due scienziati adottarono la linea che connette il centro della commissura posteriore (PC) con il solco pontomidollare (PC), definendo una linea immaginaria denominata linea CP-PO, per la creazione del loro primo atlante (Spiegel e Wycis, 1952). Dal 1962 il sistema di riferimento stereotassico era già basato sulla linea che unisce la commissura anteriore con quella posteriore (AC-PC line o linea intercommesurale (IC line)), grazie al lavoro svolto da Jean Talairach, uno psichiatra e neurochirurgo francese (Spiegel e Wycis, 1962) (Figura 12).

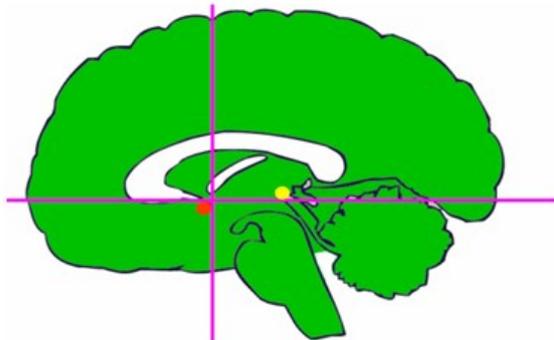


Figura 12 tratta da Conti et al. (2023): la linea intercommesurale passa attraverso il margine superiore della commissura anteriore (punto rosso) e il margine inferiore della commissura posteriore (punto giallo). La linea verticale passa attraverso il margine posteriore della commissura anteriore.

Jean Talairach introdusse l'uso combinato della ventricolografia a contrasto positivo e della ventricolografia ad aria che permise di visualizzare in modo affidabile il punto AC e il punto PC. Egli, inoltre, inventò uno strumento stereotassico che integrava angiografia e ventricolografia e che, per la localizzazione, utilizzava tecniche teleradiografiche e una "doppia griglia. Lo strumento di Talairach, definibile come il più avanzato all'epoca, permise di dimostrare che i nuclei funzionali profondi mantenevano generalmente una

relazione costante con la linea intercommissurale (linea AC-PC) e i suoi piani derivati (Figura 13).

L'intuizione più importante di Talairach fu, probabilmente, la suddivisione cerebrale proporzionata tramite forme geometriche delineate dalla linea IC e dal tetto del talamo: di conseguenza, il suo sistema proporzionale escludeva l'uso di misure assolute (ad esempio, millimetri) e rese possibile la registrazione di una determinata struttura su una superficie definita da punti. Secondo il sistema di Talairach, l'adattamento del cervello ad un modello (template) lungo la dimensione antero-posteriore si basa sulla linea AC-PC, mentre l'adattamento lungo gli assi medio-laterale e cranio-caudale dipende dalle dimensioni complessive della corteccia cerebrale. Di conseguenza, i neurochirurghi, disegnando il diagramma di Talairach direttamente sui ventricologrammi del paziente, sarebbero stati in grado di ricostruire un modello di atlante dal quale derivare le coordinate stereotassiche.

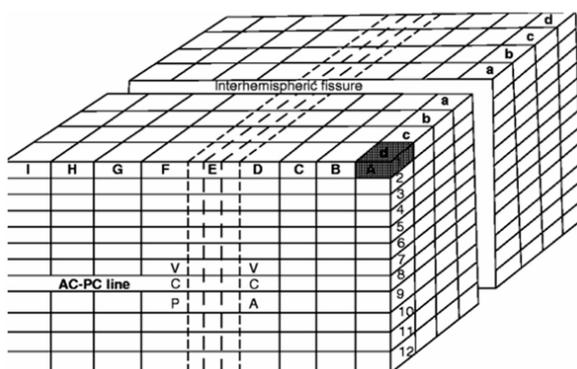


Figura 13 tratta da Conti et al. (2023): lo spazio Talairach, rappresentato da prismi ortogonali rettangolari che suddividono il cervello. Ogni sottovolume è identificato da tre dimensioni che corrispondono alle principali assi cerebrali e sono rappresentate da una lettera maiuscola,

una lettera minuscola e un numero.

L'atlante stereotassico di Talairach e Tournoux è stato pubblicato nel 1988 e, a differenza di altri atlanti, è dedicato a moderne procedure stereotassiche. Il sistema di griglia proporzionale di Talairach presenta tre dimensioni ed incorpora piani di riferimento ortogonali: questi ultimi sono basati sulla linea mediana, sul piano intercommissurale e su due piani "verticofrontali" intersecanti le AC e PC. Notando che le distanze tra punti cerebrali possono variare tra gli individui, Talairach e Tournoux divisero il cervello in porzioni chiamati "parallelogrammi ortogonali". Ogni emisfero è così suddiviso in 9 porzioni in lunghezza, 4 in larghezza e 12 in altezza. Pertanto, ogni voxel rappresenta una proporzione fissa piuttosto che una distanza rigida all'interno del cervello.

Poiché l'atlante di Talairach–Tournoux è stato ottenuto da un singolo cervello, mostra una coerenza nelle tre proiezioni ma, tuttavia, presenta un'incongruenza spaziale tra le diverse orientazioni ortogonali. Queste incongruenze nell'atlante possono causare errori durante l'identificazione dei punti di riferimento e il posizionamento della griglia. Inoltre, altri punti di riferimento sono posizionati a diversi millimetri di distanza dalla griglia o sono assenti e il piano intercommissurale è assente dall'atlante.

Per affrontare problemi legati alla precisione della registrazione tra atlante e dati, Nowinski ha ideato nuovi punti di riferimento proponendo il sistema Talairach–Nowinski (T-N), che consentono un'identificazione più accurata e precisa dei punti di riferimento corticali. I punti di riferimento T-N sono definiti su tre piani: uno intercommissurale e due coronali che passano attraverso le commissure AC e PC. Nowinski ha definito il piano intercommissurale introducendo diverse linee intercommissurali, tra le quali la linea intercommissurale centrale, quella intercommissurale tangenziale e la linea intercommissurale interna.

La distanza intercommissurale interna offre un'approssimazione molto precisa e garantisce un'elevata precisione per le strutture sottocorticali, mentre le distanze intercommissurali centrali e tangenziali hanno errori relativi molto più elevati (Conti, 2023).

La principale critica all'atlante di Talairach sostiene che, essendo stato creato basandosi sul cervello post mortem di un singolo partecipante, non rappresenta adeguatamente la neuroanatomia della popolazione generale. A tal proposito, per definire un cervello medio maggiormente rappresentativo della popolazione, il MNI (Montreal Neurological Institute) ha creato un modello cerebrale medio (template) basato su numerose scansioni MRI.

Il primo modello, denominato MNI305, è stato creato prima adattando il template di 241 cervelli a punti di riferimento anatomici basati sull'atlante di Talairach per definire una linea simile alla linea AC-PC, poi abbinando una media di 305 scansioni MRI alla media dei 241 cervelli della fase precedente (vedi tesi di Louis Collins, conferenza di Evans).

Successivamente, è stato creato il modello ICBM152 utilizzando le scansioni MRI di 152 cervelli normalizzati al modello MNI305: il Consorzio Internazionale per la Mappatura

del Cervello (ICBM) ha adottato il modello ICBM152 come standard internazionale. I modelli MNI non sono perfettamente allineati con il cervello standard di Talairach a causa delle grandi differenze nella forma e nelle dimensioni del cervello tra i due modelli. Inoltre, le differenze individuali hanno spinto l'ICBM a sviluppare un atlante probabilistico del cervello umano (Mazziotta et al., 1995). (Figura 14).

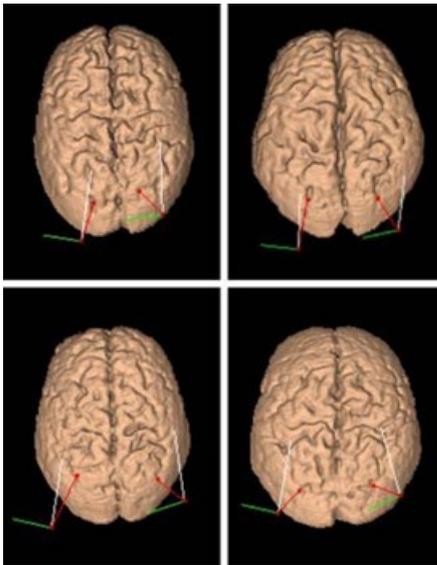


Figura 14: si può utilizzare un template MRI, si raccolgono informazioni sul cranio del cervello e il programma adatta la scansione MRI al cranio del partecipante. Utilizzando un template MRI, si prende come riferimento una scansione MRI (un template) e si assume che la testa del partecipante sia simile al template. Il template può essere il cervello di una singola persona (Talairach) o una media di molti cervelli (MNI).

Non esiste un modo semplice per trasformare i dati di più partecipanti dallo spazio MNI allo spazio Talairach poiché il cervello Talairach ha una forma significativamente diversa dal cervello MNI: in particolare, i lobi temporali sono relativamente più grandi nel cervello MNI. La discrepanza diventa un problema quando i dati sono analizzati nello spazio MNI, ma i risultati vengono riportati utilizzando lo spazio Talairach.

L'intera procedura di neuronavigazione attuata nel corrente studio è descritta nel paragrafo 6.4.

## 5 – DOMANDA SPERIMENTALE

Il progetto attuale prevede lo studio delle basi neurali del tagging inibitorio analizzando la prestazione dei partecipanti al MILO task, compito che richiede la ricerca visiva di bersagli multipli e che consente di studiare il meccanismo di inibizione proposto da Klein (1988). Durante la sessione sperimentale, lo studio prevede l'applicazione della TMS sulle aree coinvolte nel tagging inibitorio durante la ricerca visiva, indagando se la sovrapposizione tra le funzioni dei SRT nelle condizioni vanish e remain si riduca inibendo l'area bersaglio tramite l'utilizzo della rTMS.

Come descritto in precedenza, il compito MILO presenta due condizioni: nella condizione vanish gli elementi bersaglio scompaiono appena vengono selezionati, mentre nella condizione remain gli elementi bersaglio permangono sullo schermo anche dopo averli selezionati. Gli studi condotti da Thornton e Horowitz hanno mostrato una sovrapposizione delle funzioni dei SRT tra le due condizioni, con tempi di risposta lenti nelle fasi iniziali (T1) seguiti da risposte progressivamente più rapide e una sovrapposizione dei tempi di reazione delle due condizioni. Tale fenomeno sembra essere spiegato dall'esistenza del tagging inibitorio che inibisce posizioni spaziali già esaminate nella condizione remain.

Le aree candidate per la stimolazione sono i FEF implicati nel ricordare “dove” siano gli oggetti durante la ricerca visiva: i neuroni dei campi frontali oculari sembrano in grado di mantenere traccia di quali elementi sono già stati esaminati e potrebbero rappresentare la fonte del feedback che crea il segnale di “tagging inibitorio” che viene inviato alla corteccia parietale posteriore.

Ipotizziamo che, inibendo tramite TMS aree coinvolte nel “tagging inibitorio”, non si osservi la classica riduzione dei SRT nella condizione remain poiché, all'aumentare dei bersagli selezionati, la loro posizione non verrebbe più inibita.

Tale studio permette non solo una maggiore conoscenza delle basi neurali coinvolte nel “tagging inibitorio”, ma potrebbe fornire nuove evidenze su tale meccanismo.

## 5.1 – DISEGNO SPERIMENTALE

Per quanto riguarda il disegno sperimentale dello studio, in questo elaborato verranno mostrati i SRT registrati durante l'esecuzione del compito MILO che riflettono la prestazione dei partecipanti al compito. I partecipanti sono stati sottoposti a 3 sessioni di stimolazione magnetica volta a ridurre l'eccitabilità corticale dei neuroni nei FEF, per verificare se siano implicati nel meccanismo di tagging inibitorio. Si sottolinea che, prima dell'inizio della sessione, i partecipanti hanno firmato un modulo di consenso informato nel quale erano riportate informazioni relative alla descrizione della ricerca, scopo dello studio e future raccolte dati focalizzate sul ruolo dell'IPS nel meccanismo di tagging inibitorio.

Ciascuno dei 12 partecipanti è stato informato che lo scopo della ricerca consiste nell'ottenere una maggiore comprensione del funzionamento delle aree deputate all'attenzione visiva. La ricerca è stata svolta presso il Laboratorio E-03 del Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università degli Studi di Padova e ciascuna sessione ha una durata complessiva di 90 minuti. L'esperimento comprenderà due gruppi di partecipanti che riceveranno la stimolazione TMS su aree cerebrali diverse. In particolare, il gruppo di partecipanti riportato in questo elaborato sarà sottoposto a 3 sessioni di stimolazione svolte in 3 giornate diverse: una con TMS sul FEF sinistro (lFEF), una con TMS sul FEF destro (rFEF) ed una su un sito di controllo (Cz).

Durante ogni sessione sperimentale, specificamente prima e dopo la TMS, è stato chiesto di eseguire il compito MILO che consiste nel cliccare su palline con numeri crescenti in diverse prove per una durata di 10 minuti. La somministrazione della TMS ha una durata di 25 minuti di stimolazione, applicando un protocollo di stimolazione a 1 HZ, con effetti inibitori.

La registrazione dei SRT durante l'esecuzione del compito MILO prima e dopo la TMS permette di osservare se, in seguito all'inibizione dell'area alla quale è stato applicato il protocollo di stimolazione, siano avvenuti cambiamenti significativi nella prestazione del partecipante al compito MILO. Di conseguenza, questi risultati fornirebbero una maggiore conoscenza circa le basi neurali del meccanismo di tagging inibitorio.

## 6 – METODI E PARTECIPANTI

### 6.1 – PARTECIPANTI

I risultati dell'attuale studio sono stato raccolti da un campione di 12 partecipanti con un'età compresa tra i 19 e i 25 anni, suddivisi in 7 femmine e 5 maschi. Come definito dallo studio di Thornton e Horowitz (2020), per rilevare cambiamenti significativi nella prestazione dei partecipanti al compito MILO, era necessario reclutare un campione di minimo 9 partecipanti. Per tale ragione, la dimensione del campione dello studio attuale è stata stabilita a priori. I partecipanti sono stati reclutati tramite annunci sui social media e, per la partecipazione all'esperimento, hanno ricevuto un compenso economico totale pari a 25 euro erogato dall'Università degli Studi di Padova. Ai partecipanti non veniva esplicitato a quale area cerebrale sarebbe stato applicato il protocollo di stimolazione nella sessione corrente.

Lo studio è stato condotto in conformità ai protocolli etici e alle linee guida internazionali. Nella prima sessione, ai partecipanti è stato fornito il modulo di consenso informato in cui erano riportate le informazioni relative allo studio, agli obiettivi, alle caratteristiche di idoneità per la partecipazione e la stimolazione, elencando rischi e benefici attesi. Sono stati raccomandati un'osservazione e un monitoraggio costante durante la durata di ciascuna sessione per assicurare un intervento tempestivo al partecipante.

La TMS è una procedura non invasiva che tuttavia può comportare alcuni rischi. Per minimizzare i rischi, sono stati utilizzati dei criteri di inclusione/esclusione valutati attraverso le risposte a un questionario relativo alla metodologia utilizzata. Il modulo riporta informazioni relative al meccanismo d'azione della TMS ed elenca i rischi nei quali può incorrere il partecipante durante la stimolazione.

Oltre ai criteri valutati per la somministrazione della TMS elencati nel capitolo 5 dell'elaborato, tra le caratteristiche richieste per la partecipazione all'esperimento vi era una vista normale o corretta.

La partecipazione allo studio era su base volontaria, specificando che il partecipante si sarebbe potuto ritirare in qualsiasi momento senza penalizzazioni. I ricercatori hanno garantito l'anonimato e la riservatezza dei dati dei partecipanti.

## 6.2 – STRUMENTI

Per quanto concerne la strumentazione utilizzata, si riportano gli strumenti necessari per lo svolgimento del compito MILO, la somministrazione della TMS e la localizzazione dell'area da stimolare.

Per lo svolgimento del compito MILO, il partecipante si appoggiava ad una mentoniera posta ad una distanza di 68.5 cm dallo schermo del computer sul quale si presentava il compito. La dimensione dello schermo era pari a 53x32 cm, 24 pollici con risoluzione di 1920x1080 pixel.

Per la somministrazione della TMS è stato impiegato il macchinario Magstim Rapid 2 con una bobina a forma di otto. Per evitare il surriscaldamento, il macchinario è stato raffreddato ad aria durante l'intera stimolazione (Figura 15). Ai partecipanti sono state fornite cuffie e tappi auricolari per ridurre il rumore generato dall'attrezzatura.



Figura 15: macchinario Magstim Rapid 2 con una bobina a forma di otto.

Per la localizzazione di Cz, è stato sufficiente prendere le misure del cranio del partecipante e applicare un adesivo circolare sulla cuffia indossata. Per la localizzazione precisa dei FEF nell'emisfero sinistro e destro, ci si è avvalsi di una tecnica di neuronavigazione che necessita di un software e un hardware. Come prima cosa, si chiede al partecipante di indossare una fascetta attorno al cranio. Il sistema Polaris, costituito da telecamere ad infrarossi per il tracciamento ottico, è supportato dal software Brainsight TMS (versione 3.3.8) avviato su un computer Mac: le telecamere emettono raggi infrarossi che vengono riflessi da marcatori ottici costituiti da tre sfere argentate riflettenti posizionate lungo le tre dimensioni dello spazio.

I marcatori ottici sono montati sulla bobina della TMS (coil tracker), sulla testa del partecipante dal lato opposto a quello della stimolazione (subject tracker) e su un puntatore (pointer tool) (Figura 16). Questi strumenti permettono di individuare dei punti di riferimento, denominati landmarks, tra cui Nasion, Inion, Trago destro e sinistro, i punti più anteriori, posteriori, sul lato destro, sinistro e superiori del cranio: i landmarks appena

elencati sono individuati dal ricercatore tramite l'uso del puntatore e permettono di adattare la MRI del template alla morfologia cerebrale del partecipante.

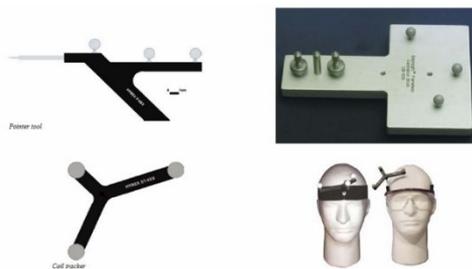


Figura 16: sono rappresentati il pointer tool, il coil tracker e il subject tracker e il ricalibratore della bobina.

Il template è stato progettato dall'“International Consortium for Brain Mapping” del Montreal Neurological Institute (ICBM152) realizzato con la media di 152 scansioni di MRI di partecipanti normali (MNI). Nello specifico, per la localizzazione dei FEF entro il giro precentrale, si è fatto riferimento alle coordinate specificate da Bedini (2023) (FEF sinistro  $x -26$ ;  $y -6$ ;  $z 54$ ; FEF emisfero destro=  $x 30$ ;  $y -6$ ;  $z 50$ ).

Il sistema Polaris individua il puntatore e la posizione della testa del partecipante grazie ai marcatori ottici, creando un match tra il cranio del template MNI sullo schermo del computer e il cranio del partecipante nello spazio esterno. In questo modo, posizionando il puntatore (o la bobina) sul cranio del partecipante, si può vedere sullo schermo del computer la posizione del puntatore (o della bobina) sul cranio del template MNI, e le aree del cervello sottostanti. Prima di ogni sessione, lo sperimentatore calibra la bobina in modo tale che possa essere individuata correttamente dalla Polaris.

Il sistema stima la localizzazione dell'area cerebrale che si vuole stimolare e durante l'intera stimolazione rileva deviazioni della traiettoria di stimolazione dal sito di stimolazione: in altre parole, questo permette al ricercatore di correggere eventuali deviazioni dato che il sistema stima la posizione della bobina rispetto a quella della testa del partecipante.

Si ricorda che la localizzazione dell'area sarebbe particolarmente accurata se, al posto del template, il ricercatore disponesse MRI per ogni partecipante, ma tale condizione si verifica raramente.

### 6.3 – COMPITO SPERIMENTALE

Come definito in precedenza, in ogni sessione sperimentale si chiedeva ai partecipanti di svolgere il compito MILO prima e dopo l'applicazione della TMS. Gli sperimentatori descrivevano il compito di ricerca visiva e, per verificare la corretta comprensione delle istruzioni da parte del partecipante, il compito presentava una fase di familiarizzazione composta da 4 prove. Successivamente, il compito MILO era suddiviso in 2 blocchi, ciascuno costituito da 32 prove, che comprendevano 16 condizioni vanish e 16 condizioni remain presentate casualmente di prova in prova.

Ad ogni prova si presentava una schermata con sfondo grigio uniforme delineata da un rettangolo con profili neri. Gli elementi bersaglio sono rappresentati da palline da biliardo rosse, con cerchio bianco al centro, dal diametro di 85 pixel con un angolo visivo sotteso di  $1,8^\circ$ . Gli elementi bersaglio sono numerati da 1 ad 8 e sono distribuiti sullo schermo in modo casuale ad ogni prova (Figura 17). Il compito consisteva nel selezionare in ordine crescente le 8 palline bersaglio utilizzando il mouse, con la maggior precisione e nel minor tempo possibile. Si ricorda che nella condizione vanish gli elementi scompaiono dopo essere stati selezionati, mentre nella condizione remain permangono sullo schermo anche dopo essere stati selezionati. Al termine di ogni prova, compariva un feedback che riportava al partecipante l'errore compiuto tramite la scritta "Ops! That was incorrect!", e la prova veniva ripresentata sostituendo quella con risposta errata. Nel caso in cui il partecipante forniva una risposta corretta, il feedback riporta l'esito positivo e il tempo impiegato per il completamento "Great job! That took 8 seconds". Al termine di ogni blocco, il partecipante stesso decide quando proseguire con il compito cliccando sul tasto "continue". Il tempo di risposta ad ogni singola prova dipende dalla velocità del partecipante variando intorno a una media di 6-7 secondi a prova, mentre il tempo totale di completamento di entrambi i blocchi da 32 prove era compreso tra 10 e 15 minuti.

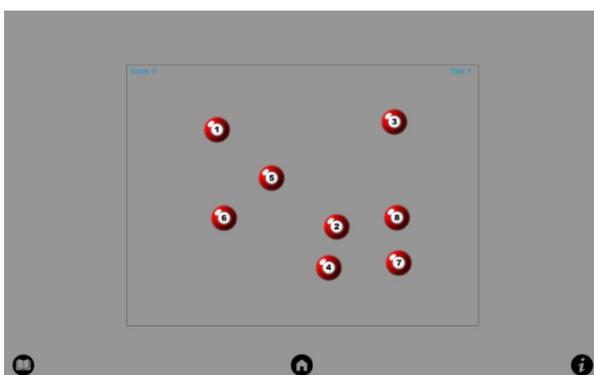


Figura 17: schermata di ricerca del compito MILO costituita da un rettangolo con profili neri all'interno del quale sono presenti 8 elementi bersaglio numerati.

#### 6.4 – PROCEDURA SPERIMENTALE

L'esperimento è stato svolto presso il Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università degli Studi di Padova, nel laboratorio E-03. Per favorire la prestazione del partecipante al compito MILO, l'illuminazione dell'ambiente era soffusa, evitando abbagliamenti o interferenze che ostacolino il partecipante. Per evitare l'affaticamento eccessivo del partecipante, era prevista una pausa tra i due blocchi e l'inizio del compito era sempre stabilito dal partecipante cliccando il tasto "continue" sulla schermata dopo ogni blocco di prove.

Dopo aver accolto il partecipante, gli sperimentatori raccoglievano il modulo di consenso informato firmato, il questionario sulla sicurezza per la TMS, i dati anagrafici del partecipante e stabilivano se il partecipante fosse idoneo alla stimolazione magnetica.

Il partecipante si accomodava su una sedia appoggiandosi ad una mentoniera per garantire una distanza di 68,5 cm dallo schermo e lo sperimentatore spiegava il compito al partecipante.

Terminato il compito MILO, il partecipante indossava una cuffia su cui potevano essere attaccati piccoli adesivi rotondi per segnalare i siti di stimolazione. L'identificazione di Inion, Nasion, Traco destro e sinistro permette di localizzare Cz, punto centrale sulla sommità del cranio posizionato nell'intersezione dei quattro landmarks. Per stabilire l'intensità della stimolazione, è necessario individuare il sito che stimola maggiormente il muscolo interosseo dorsale, producendo una contrazione visibile dei muscoli della mano. Il sito di stimolazione che elicitava tale contrazione è localizzato sulla corteccia motoria primaria (M1), individuabile spostandosi di 3 cm lateralmente da Cz nell'emisfero controlaterale alla mano dominante.

Per osservare la contrazione dei muscoli della mano, si chiede al partecipante di posizionare la mano destra sulla propria gamba, mantenendo il palmo rivolto verso l'alto ed esercitando una pressione tra il pollice e il medio per facilitare l'attivazione del muscolo che permette l'allontanamento perpendicolare del pollice dalla mano.

Per identificare la soglia motoria del partecipante e per verificare se il sito di stimolazione individuato coincide correttamente alla porzione di M1 corrispondente al muscolo interosseo dorsale, lo sperimentatore posizionava la bobina TMS somministrando un

impulso con un'intensità iniziale pari al 65%. Nel caso in cui la stimolazione attivi il muscolo, si poteva procedere a trovare la soglia motoria a riposo corrispondente all'intensità di stimolazione che genera l'attivazione del muscolo nel 50% delle stimolazioni a riposo (simil-metodo dei limiti). Nel caso in cui la stimolazione non attivi il muscolo della mano, lo sperimentatore aumentava gradualmente l'intensità di stimolazione sino al 75% e, in assenza di contrazione, si abortiva l'esperimento (Figura 18).

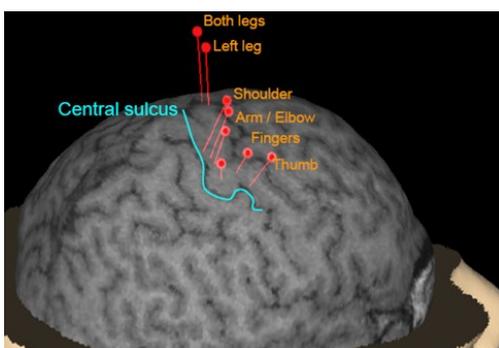


Figura 18: porzione di area motoria corrispondente a specifici muscoli del corpo.

Per la successiva stimolazione magnetica dei siti lFEF, rFEF e Cz, l'intensità era pari al 90% della soglia motoria a riposo.

Per localizzare i FEF, gli sperimentatori utilizzavano il software di neuronavigazione attraverso un matching tra il template MNI e il cranio del partecipante: si posizionava un "subject tracker" (ovvero un sistema di localizzazione costituito da tre sfere riflettenti) sulla testa del partecipante e si identificavano i landmarks necessari per la rappresentazione del cranio del partecipante. Si procedeva ad un matching tra i landmarks identificati sul cranio del partecipante e gli stessi punti sul cranio del template MNI; inoltre, le dimensioni del cranio del template MNI venivano adattate alle dimensioni del cranio del partecipante. I siti di stimolazione FEF identificati sul template MNI potevano dunque essere trovati anche sul cranio del partecipante attraverso un puntatore dotato di sferette riflettenti, che poteva essere montato direttamente sulla bobina (coil tracker). Il partecipante veniva fatto riaccomodare sulla mentoniera per favorirne la comodità durante i 25 minuti di stimolazione: si fissava la bobina in corrispondenza del sito di stimolazione, grazie al supporto di un braccio meccanico, e si fissava il "coil tracker" sulla bobina stessa. La bobina doveva essere perpendicolare al cranio. A questo punto, gli sperimentatori avviavano il protocollo di stimolazione tramite il software Matlab impostando la TMS su "single pulse", con intensità di stimolazione pari al 90% della

soglia motoria, per una durata di 25 minuti, un impulso al secondo, per un totale di 1500 impulsi. Al partecipante si fornivano dei tappi auricolari o delle cuffie per ottundere il rumore del macchinario (Figura 19).



Figura 19: stimolazione TMS.

Terminata la stimolazione, si chiedeva al partecipante di eseguire la seconda sessione del compito MILO, identica alla sessione pre-stimolazione. L'esecuzione del medesimo compito prima e dopo la stimolazione permette di confrontare la prestazione del partecipante prima e dopo la stimolazione TMS di una specifica area (IFEF, rFEF, Cz).

Questa procedura è stata eseguita 3 volte (in tre giorni diversi, con almeno due giorni di pausa tra una sessione e quella successiva) per ogni partecipante, variando solamente il sito di stimolazione. Come descritto in precedenza, ci si aspetta che la stimolazione dei FEF e, dunque, l'inibizione dei neuroni nei FEF ipoteticamente coinvolti nel tagging inibitorio, comporti un significativo aumento dei tempi di reazione nella condizione remain nella sessione successiva alla stimolazione.

## 7 – ANALISI DATI E RISULTATI

L'analisi della varianza (Analysis of Variance – ANOVA) a misure ripetute ha permesso di valutare gli effetti di una o più variabili indipendenti (predittori) su una variabile dipendente. Per descrivere l'andamento dei SRT in funzione del numero di item, sono state analizzate le pendenze (slopes) delle regressioni lineari: se negative, indicano una tendenza di diminuzione dei SRT all'aumentare del numero di item, dovuta ad una progressiva riduzione del numero di elementi nella condizione vanish o all'inibizione di tali elementi grazie al meccanismo di tagging inibitorio nella condizione remain.

Nel dettaglio, sono state condotte 3 ANOVA a misure ripetute per ciascuna area stimolata con la TMS (lFEF, rFEF, Cz). Sono stati considerati 3 predittori: il numero dell'item di ciascuna serie, le condizioni vanish vs remain e la condizione tempo (pre vs post stimolazione). La variabile dipendente considerata sono i SRT, ossia il tempo impiegato dal partecipante per cliccare sul bersaglio "RT(n)" meno il tempo per cliccare sul bersaglio "RT(n-1), dove n è il numero dell'item della serie.

Le analisi hanno dimostrato che il numero di item è un predittore significativo per tutte le aree cerebrali stimolate ( $p < 0.001$ ): per la condizione Cz ( $F(6,66) = 49.986$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = 0.675$ ), per lFEF ( $F(6, 66) = 34.122$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = 0.541$ ), per rFEF ( $F(6, 66) = 23.947$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = 0.491$ ). Dai grafici in Figura 20, 21 e 22 si evince come i tempi di reazione diminuiscano sempre all'aumentare del numero dell'item entro la serie.

Inoltre, le analisi condotte tramite ANOVA hanno mostrato l'assenza di interazione significativa tra il predittore rappresentato del numero dell'item e le condizioni vanish vs remain per ciascuna area stimolata ( $p > 0.05$ ): (Cz:  $F(6,66) = 1.499$ ,  $p = 0.192$ ; lFEF:  $F(6,66) = 1.400$ ,  $p = 0.228$ ; rFEF:  $F(6,66) = 1.471$ ,  $p = 0.202$ ). Questi dati rivelano la presenza di un meccanismo in grado di inibire posizioni o elementi già esaminati: si sostiene la partecipazione del tagging inibitorio nel compito di ricerca visiva poiché i SRT non variano in modo significativo tra le condizioni vanish e remain (Figura 20, 21, 22).

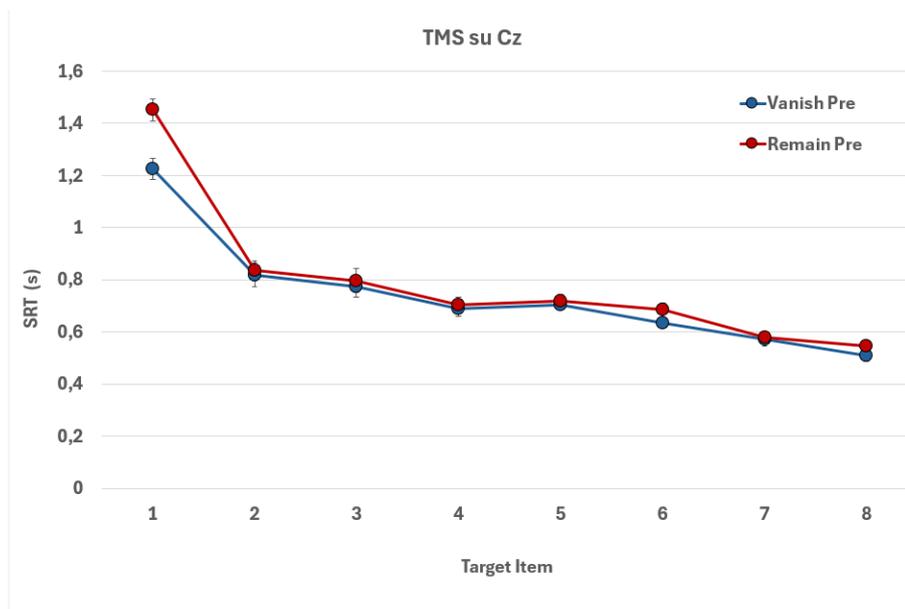


Figura 20: rappresentazione dei SRT in funzione del numero di item nella condizione pre-stimolazione di Cz. I SRT diminuiscono all'aumentare del numero di item.

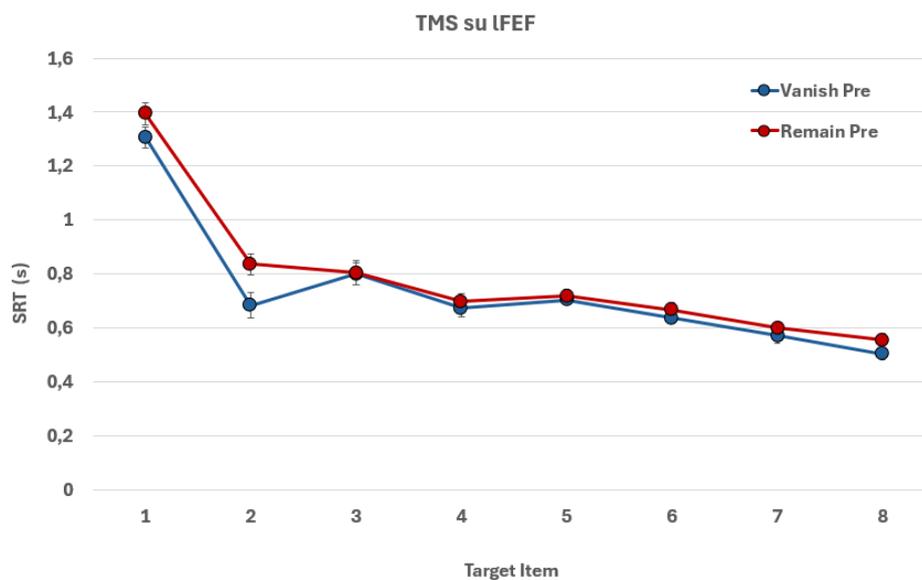


Figura 21: rappresentazione dei SRT in funzione del numero di item nella condizione pre-stimolazione di IFEF. I SRT diminuiscono all'aumentare del numero di item.

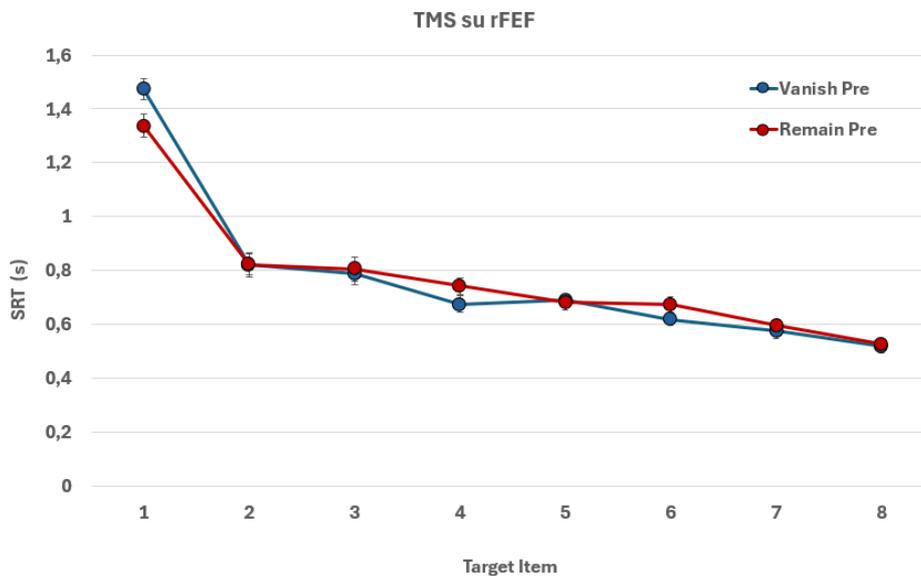


Figura 22: rappresentazione dei SRT in funzione del numero di item nella condizione pre-stimolazione di rFEF. I SRT diminuiscono all'aumentare del numero di item.

Soffermandosi sull'analisi delle condizioni vanish e remain, si osserva una differenza significativa tra le condizioni vanish e remain per le aree Cz e lFEF: Cz ( $F(1, 11) = 10.732, p = 0.007, \eta^2 = 0.012$ ), lFEF ( $F(1, 11) = 28.401, p < .001, \eta^2 = 0.025$ ). Per la terza area stimolata, rFEF, si osserva una differenza marginalmente significativa: rFEF ( $F(1, 11) = 4.487, p = 0.058, \eta^2 = 0.003$ ). In altre parole, si può sostenere che i SRT sono mediamente più veloci nella condizione vanish rispetto alla condizione remain indicando una facilitazione nel localizzare gli elementi bersaglio quando questi svaniscono fisicamente dalla schermata. Seppur nella condizione remain il meccanismo di tagging inibitorio faciliti la ricerca visiva inibendo le posizioni di elementi già esaminate, la permanenza degli elementi crea comunque un'interferenza che rallenta lievemente le risposte.

Analizzando ora il predittore tempo rispetto alla stimolazione (pre vs post), per Cz si osserva una significatività del predittore tempo ( $F(1, 11) = 5.489, p = 0.039, \eta^2 = 0.006$ ): questo indica che i SRT sono più veloci quando il compito è eseguito post stimolazione rispetto a quando è eseguito pre-stimolazione (Figura 23). Essendo Cz un sito neutro che funge da controllo, questi risultati potrebbero riflettere un effetto pratica. Nelle condizioni

di stimolazione di lFEF e rFEF, non vi è significatività per il predittore tempo pre vs post stimolazione: lFEF ( $F(1, 11) = 0.013, p = 0.911$ ) e rFEF ( $F(1, 11) = 0.951, p = 0.350$ ) (Figure 24 e 25). Un'interpretazione di questi dati, che potrebbe essere indagata con studi futuri, è che la TMS sui FEF abbia un generale effetto di rallentamento dei SRT, annullando in tal modo il vantaggio dell'effetto pratica.

Non vi sono interazioni significative tra le condizioni pre vs post stimolazione e il numero di item, nemmeno tra pre vs post stimolazione e le condizioni vanish e remain.

Nella condizione di stimolazione di lFEF, si trova una interazione marginalmente significativa tra le condizioni tempo \* condizione vanish vs remain \* numero dell'item della serie: ( $F(6, 66) = 2.050, p = 0.071, \eta^2 = 0.010$ ).

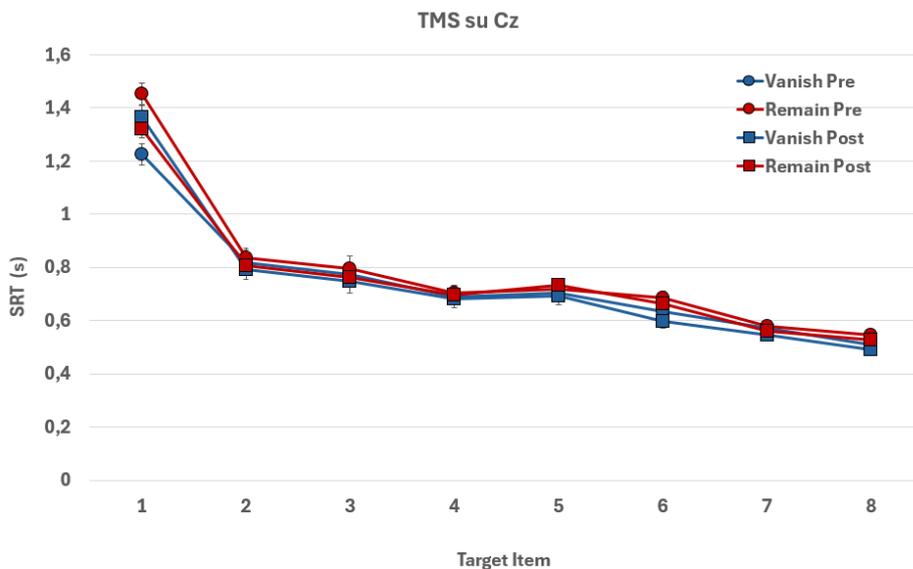


Figura 23: variazioni dei SRT in funzione del numero di item pre e post stimolazione su Cz nelle condizioni vanish e remain.

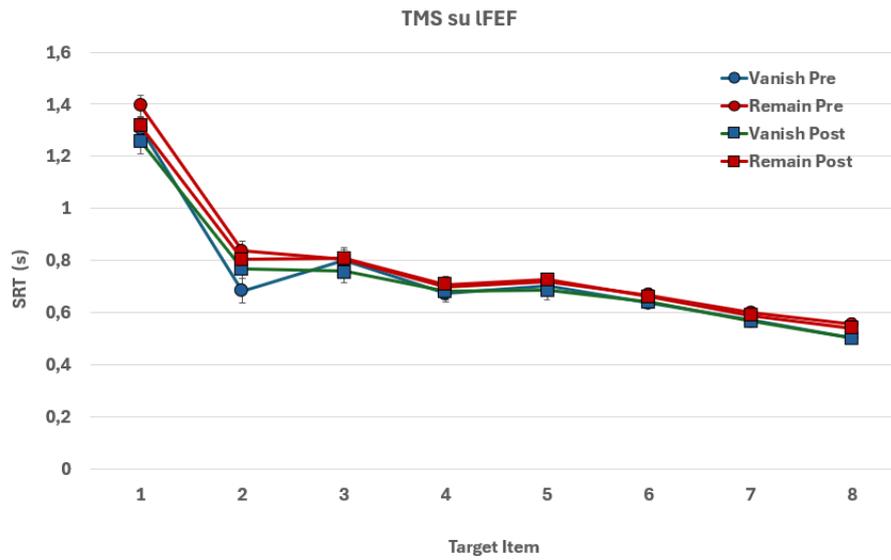


Figura 24: variazioni dei SRT in funzione del numero di item pre e post stimolazione su IFEF nelle condizioni vanish e remain.

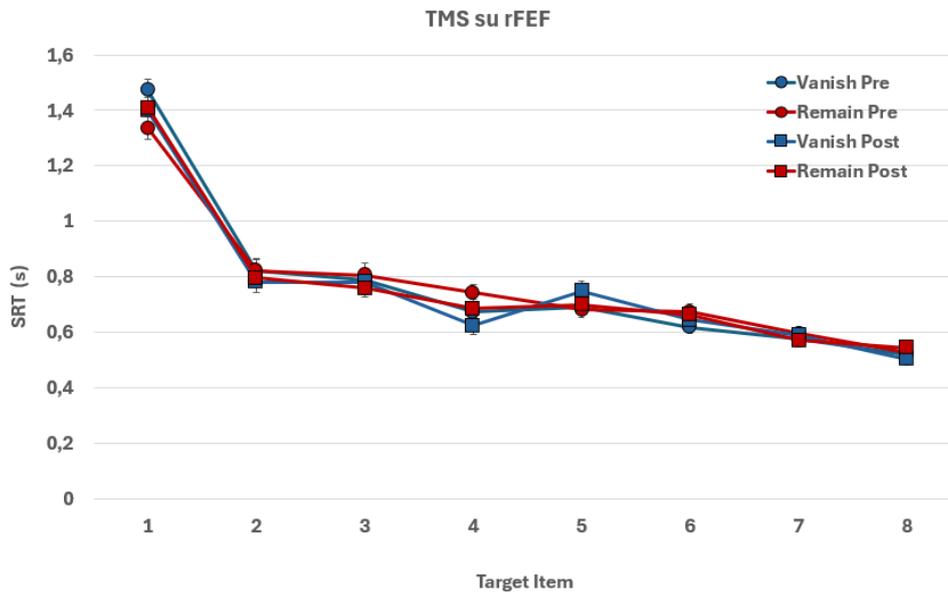


Figura 25: variazioni dei SRT in funzione del numero di item pre e post stimolazione su rFEF nelle condizioni vanish e remain.

Osservando i dati della Figura 24, questa interazione marginalmente significativa sembra dovuta a variazioni nei SRT nei primi elementi nella condizione vanish, piuttosto che a variazioni negli ultimi elementi della serie nella condizione remain (come ci si aspetterebbe se la TMS modulasse il tagging inibitorio): tali differenze verificatesi nei primi elementi della serie non riflettono differenze dovute al tagging inibitorio.

Come definito in precedenza, dopo le ANOVA per ogni area cerebrale stimolata, sono state analizzate le pendenze delle rette che descrivono i SRT in funzione del numero di item. Tali pendenze riflettono la tendenza dei SRT medi a diminuire in funzione del numero di item selezionati: queste analisi permettono di valutare se la diminuzione dei SRT sia più veloce in alcune condizioni rispetto al altre. Dalle analisi dei dati nella condizione di stimolazione su Cz e nella condizione di stimolazione su IFEF, non emergono differenze significative né tra vanish vs remain, né tra pre e post stimolazione, né nella interazione tra questi due predittori ( $p > 0.05$ ) (Figura 26 e 27).

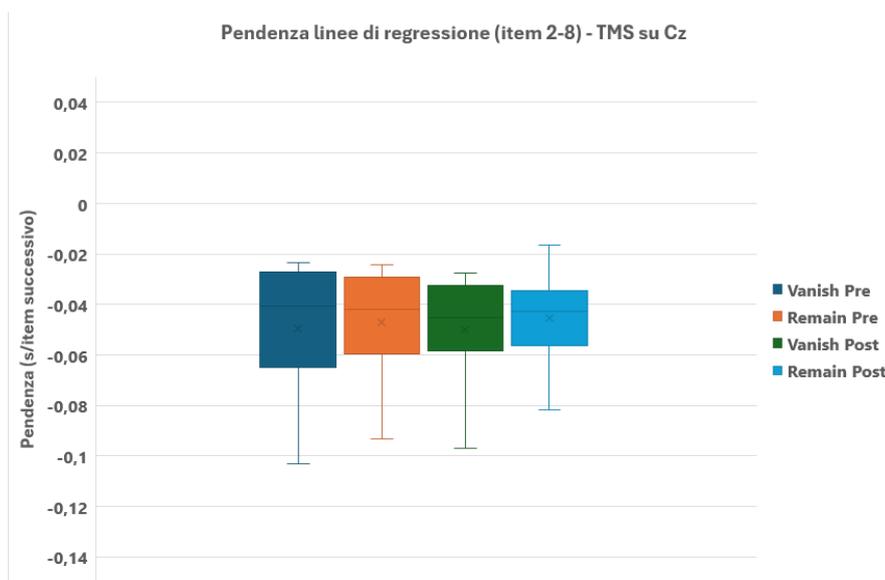


Figura 26: analisi delle pendenze della linea di regressione su Cz. L'asse y rappresenta la pendenza, mentre le scatole le condizioni vanish e remain pre e post stimolazione.

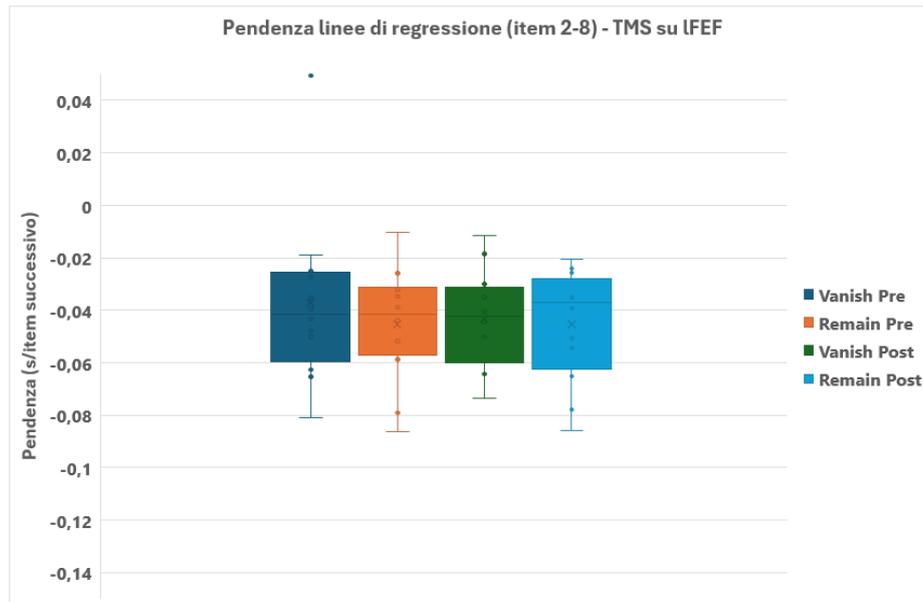


Figura 27: analisi delle pendenze della linea di regressione su lFEF. L'asse y rappresenta la pendenza, mentre le scatole le condizioni vanish e remain pre e post stimolazione.

Per rFEF non si sono osservate differenze significative nelle pendenze tra le condizioni vanish e remain ( $F(1, 11) = 0.046$ ,  $p = 0.834$ ), né nell'interazione con il tempo pre vs post stimolazione ( $F(1, 11) = 0.003$ ,  $p = 0.956$ ), ma si è trovata una differenza marginalmente significativa tra le condizioni pre vs post stimolazione ( $F(1, 11) = 3.724$ ,  $p = 0.080$ ) (Figura 28).

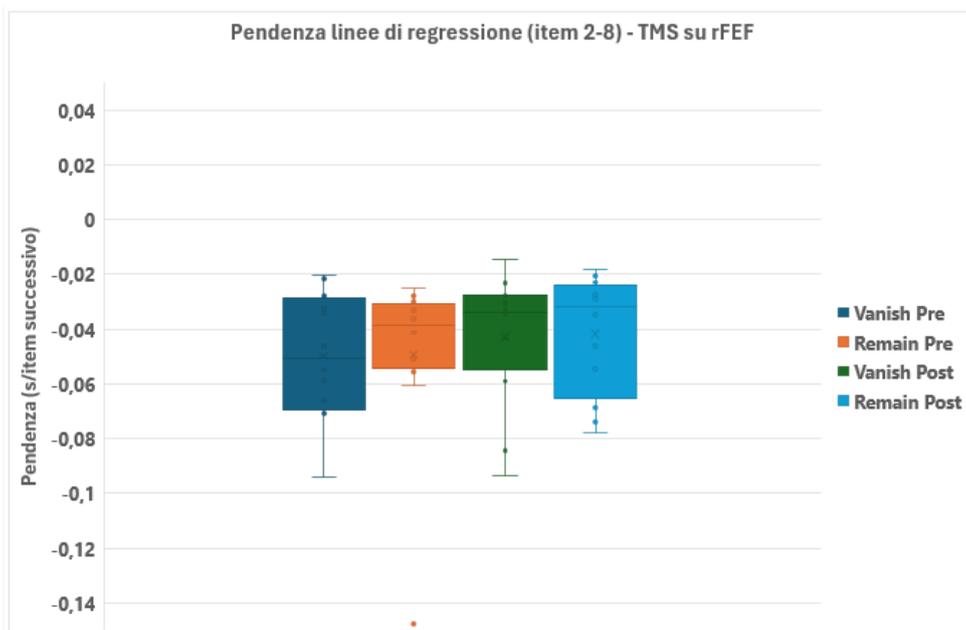


Figura 28: analisi delle pendenze della linea di regressione su rFEF. L'asse y rappresenta la pendenza, mentre le scatole le condizioni vanish e remain pre e post stimolazione.

Osservando i dati di Figura 25, questa differenza marginalmente significativa sembra riconducibile a fluttuazioni dei SRT medi al primo e al quarto item della serie, specialmente nella condizione vanish, piuttosto che ad un aumento dei tempi di risposta agli elementi successivi nella condizione remain. Tale tendenza, quindi, non sembra essere dovuta ad un effetto della stimolazione sul meccanismo di tagging inibitorio.

Se l'ipotesi di partenza dello studio fosse verificata, le pendenze nelle condizioni post stimolazione, soprattutto negli ultimi item della condizione remain, dovrebbero essere meno pendenti rispetto alle condizioni pre-stimolazione della stessa area. Osservando i grafici di IFEF, le pendenze sono simili nelle condizioni vanish e remain rispetto alle condizioni pre vs post stimolazione, non mostrando differenze apprezzabili nella condizione remain.

Concludendo, gli effetti appena riportati sembrerebbero essere dovuti ad un incremento di velocità dei tempi di risposta nei primi elementi.

## 8 – DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I risultati mostrano effetti significativi del numero di item e delle condizioni vanish vs remain sui tempi di risposta seriali dei partecipanti, ma nessuna interazione significativa.

In seguito, sono state analizzate le pendenze delle regressioni lineari che riflettono l'andamento dei SRT in funzione del numero di item per ciascuna area cerebrale e non è stato riscontrato alcuna differenza significativa.

L'ipotesi dell'attuale studio prevedeva che una riduzione dell'attività dei FEF avrebbe influito sulla prestazione dei partecipanti, misurata tramite SRT durante l'esecuzione del compito MILO. Nello specifico, l'inibizione dei FEF avrebbe comportato una minore efficienza del tagging inibitorio per cui, dopo la stimolazione, si sarebbero dovuti registrare SRT più lenti negli ultimi item della serie nella condizione remain.

All'aumentare del numero di item, il partecipante diventa più veloce registrando SRT progressivamente minori. Questo avviene sia nella condizione vanish, poiché gli elementi svaniscono dopo averli selezionati, sia nella condizione remain poiché, nonostante permanga lo stesso numero di elementi durante la prova, il sistema visivo inibisce le posizioni degli elementi già esaminati. Secondo la letteratura, i FEF sarebbero potuti essere responsabili del meccanismo di tagging inibitorio per cui si ipotizzava che la riduzione della loro funzionalità avrebbe ridotto il funzionamento del tagging inibitorio nella condizione remain post-stimolazione: se i risultati avessero confermato l'ipotesi dello studio, non si sarebbe dovuta registrare una diminuzione dei SRT all'aumentare del numero di item nella condizione remain post-stimolazione, con pendenze dei SRT più piatte. Inoltre, non si sarebbero dovute riscontrare differenze significative tra pre e post stimolazione per la condizione vanish poiché gli elementi selezionati svaniscono e questa condizione non richiede tagging inibitorio (e conseguentemente il coinvolgimento dei FEF).

I risultati mostrano che l'applicazione della TMS su Cz comporta una diminuzione dei SRT quando il compito è eseguito post stimolazione: essendo Cz un sito di controllo, i dati potrebbero riflettere un effetto pratica. Tuttavia, sui FEF non si osserva un decremento nei SRT nella condizione post stimolazione: si potrebbe ipotizzare che la TMS su lFEF o rFEF abbia comunque ridotto l'efficienza della ricerca visiva, non agendo

sul tagging inibitorio, ma probabilmente sull'efficienza dello spostamento dell'attenzione nello spazio in generale.

Le analisi mostrano effetti chiari del numero di item e della condizione vanish vs remain: rispettivamente, i SRT diminuiscono all'aumentare del numero di item, mentre l'assenza di significatività dell'interazione tra le condizioni vanish vs remain e il numero di item conferma la presenza del meccanismo di tagging inibitorio. L'interpretazione suggerita sostiene che, applicando la TMS su Cz, vi sia un generale miglioramento nella prestazione registrando SRT più veloci.

Tuttavia, non si osserva tale miglioramento applicando la TMS sui FEF: i dati non mostrano alcun effetto significativo della TMS sui FEF specifico per la condizione remain prima e dopo la stimolazione, non permettendo di dimostrare che l'inibizione dei FEF comporti un decremento della funzionalità del tagging inibitorio. Questo potrebbe suggerire un ruolo dei FEF nell'attenzione visuo-spaziale, ma non specifico per il tagging inibitorio.

Nello studio condotto è necessario considerare che i risultati potrebbero essere dovuti ad una difficoltà nella localizzazione dei FEF: considerando l'elevata variabilità interindividuale, in futuro ci si potrebbe fornire di una MRI per ogni partecipante in modo da favorire un'individuazione maggiormente precisa dei FEF. Inoltre, una spiegazione alternativa che non bisogna escludere sostiene che i FEF non siano l'unica area responsabile del meccanismo di tagging inibitorio, ma si potrebbe studiare l'esistenza di un network più esteso la cui attività permetterebbe una comprensione più profonda di tale meccanismo. Le basi neurali del tagging inibitorio potrebbero non essere localizzate in una singola area, visto l'esiguo numero di neuroni nei FEF, ma il meccanismo potrebbe essere una proprietà del network attentivo fronto-parietale.

Nonostante i risultati non confermino un effetto della TMS sui FEF, si suggerisce un approfondimento e una riproduzione dello studio per una maggiore comprensione del sistema percettivo.

## 9 – BIBLIOGRAFIA

- Abrams, R. A., & Dobkin, R. S. (1994). Inhibition of Return: Effects of Attentional Cuing on Eye Movement Latencies. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 20(3), 467–477. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.20.3.467>
- Adam, J. J., Nieuwenstein, J. H., Huys, R., Paas, F. G. W. C., Kingma, H., Willems, P., & Werry, M. (2000). Control of rapid aimed hand movements: The one-target advantage. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 26(1), 295–312. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.26.1.295>
- Amiez, C., & Petrides, M. (2009). Anatomical organization of the eye fields in the human and non-human primate frontal cortex. *Progress in Neurobiology*, 89(2), 220–230. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.07.010>
- Andersen, R. A., Essick, G. K., & Siegel, R. M. (1985). Encoding of Spatial Location by Posterior Parietal Neurons. *Science*, 230(4724), 456–458.
- Anderson, B. A., Laurent, P. A., & Yantis, S. (2011). Learned value magnifies salience-based attentional capture. *PLoS ONE*, 6(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027926>
- Arbuthnott, K., & Frank, J. (2000). Trail Making Test, Part B as a measure of executive control: Validation using a set-switching paradigm. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(4), 518–528. [https://doi.org/10.1076/1380-3395\(200008\)22:4;1-0;FT518](https://doi.org/10.1076/1380-3395(200008)22:4;1-0;FT518)
- Awh, E., Belopolsky, A. V., & Theeuwes, J. (2012). Top-down versus bottom-up attentional control: A failed theoretical dichotomy. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(8), 437–443. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.06.010>
- Baker, J. T., Patel, G. H., Corbetta, M., & Snyder, L. H. (2006). Distribution of activity across the monkey cerebral cortical surface, thalamus and midbrain during rapid, visually guided saccades. *Cerebral Cortex*, 16(4), 447–459. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi124>
- Barone, P., Batardiere, A., Knoblauch, K., & Kennedy, H. (2000). Laminar distribution of neurons in extrastriate areas projecting to visual areas V1 and V4 correlates with the hierarchical rank and indicates the operation of a distance rule. *The Journal of Neuroscience*, 20(9), 3263–3281.
- Bartolomeo, P., & Chokron, S. (2002). Orienting of attention in left unilateral neglect. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(2), 217–234. [www.elsevier.com/locate/neubiorev](http://www.elsevier.com/locate/neubiorev)

- Bastos Leite, A. J., Van Der Flier, W. M., Van Straaten, E. C. W., Scheltens, P., & Barkhof, F. (2006). Infratentorial abnormalities in vascular dementia. *Stroke*, *37*(1), 105–110. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000196984.90718.8a>
- Bichot, N. P., & Schall, J. D. (2002). Priming in Macaque Frontal Cortex during Popout Visual Search: Feature-Based Facilitation and Location-Based Inhibition of Return. *Journal of Neuroscience*, *22*(11), 4675–4685.
- Bichot, N. P., Schall, J. D., & Thompson, K. G. (1996). Visual feature selectivity in frontal eye fields induced by experience in mature macaques. *Nature*, *381*(6584), 697–699.
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature Protocols*, *1*(5), 2277–2281. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.390>
- Bruce, C. J., & Goldberg, M. E. (1985). Primate Frontal Eye Fields. I. Single Neurons Discharging Before Saccades. *Journal of Neurophysiology*, *53*(3), 603–635.
- 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>
- Campana, G., Cowey, A., & Walsh, V. (2006). Visual area V5/MT remembers “what” but not “where.” *Cerebral Cortex*, *16*(12), 1766–1770. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj111>
- Cavada, C., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Posterior Parietal Cortex in Rhesus Monkey: 111. Evidence for Segregated Corticocortical Networks Linking Sensory and Limbic Areas With the Frontal Lobe. *Journal of Comparative Neurology*, *287*(4), 422–445.
- Cavanagh, P., & Alvarez, G. A. (2005). Tracking multiple targets with multifocal attention. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(7), 349–354. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.05.009>
- Cave, K. R., & Wolfe, J. M. (1990). Modeling the role of parallel processing in visual search. *Cognitive Psychology*, *22*(2), 225–271. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(90\)90017-X](https://doi.org/10.1016/0010-0285(90)90017-X)
- Cees De Groot, J., De Leeuw, F.-E., Oudkerk, M., Van Gijn, J., Hofman, A., Jolles, J., & Breteler, M. M. B. (2000). Cerebral White Matter Lesions and Cognitive Function: The Rotterdam Scan Study. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *47*(2), 145–151.
- Chan, L. K. H., & Hayward, W. G. (2013). Visual search. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, *4*(4), 415–429. <https://doi.org/10.1002/wcs.1235>
- Chanes, L., Chica, A. B., Quentin, R., & Valero-Cabré, A. (2012). Manipulation of pre-target activity on the right frontal eye field enhances conscious visual perception in humans. *PLoS One*, *7*(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036232>

- Chun, M. M., & Jiang, Y. (1998). Contextual Cueing: Implicit Learning and Memory of Visual Context Guides Spatial Attention. *Cognitive Psychology*, *36*(1), 28–71.
- Corbetta, M., Miezin, F. M., Shulman, G. L., & Petersen, S. E. (1993). A PET Study of Visuospatial Attention. *The Journal of Neuroscience*, *13*(3), 1202–1226.
- Cremers, L. G. M., de Groot, M., Hofman, A., Krestin, G. P., van der Lugt, A., Niessen, W. J., Vernooij, M. W., & Ikram, M. A. (2016). Altered tract-specific white matter microstructure is related to poorer cognitive performance: The Rotterdam Study. *Neurobiology of Aging*, *39*, 108–117. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.021>
- De Jager, C. A. (2004). Changes over time in memory, processing speed and clock drawing tests help to discriminate between vascular cognitive impairment, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurological Research*, *26*(5), 481–487. <https://doi.org/10.1179/016164104225016209>
- Desimone, R., & Duncan, J. (1995a). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annual Review of Neuroscience*, *18*(1), 193–222. [www.annualreviews.org/aronline](http://www.annualreviews.org/aronline)
- Desimone, R., & Duncan, J. (1995b). NEURAL MECHANISMS OF SELECTIVE VISUAL ATTENTION. *Annu. Rev. Neurosci.*, *18*, 193–222. [www.annualreviews.org/aronline](http://www.annualreviews.org/aronline)
- Dichgans, M., & Leys, D. (2017). Vascular Cognitive Impairment. *Circulation Research*, *120*(3), 573–591. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308426>
- Donner, T., Kettermann, A., Diesch, E., Ostendorf, F., Villringer, A., & Brandt, S. A. (2000). Involvement of the human frontal eye field and multiple parietal areas in covert visual selection during conjunction search. *European Journal of Neuroscience*, *12*(9), 3407–3414.
- Duering, M., Gonik, M., Malik, R., Zieren, N., Reyes, S., Jouvent, E., Hervé, D., Gschwendtner, A., Opherk, C., Chabriat, H., & Dichgans, M. (2013). Identification of a strategic brain network underlying processing speed deficits in vascular cognitive impairment. *NeuroImage*, *66*, 177–183. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.084>
- Duncan, J., & Humphreys, G. (1992). Beyond the Search Surface: Visual Search and Attentional Engagement. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *18*(2), 578–588.
- Duncan, J., & Humphreys, G. W. (1989). Visual Search and Stimulus Similarity The Efficiency of Visual Selection. *Psychological Review*, *96*(3), 433–458.
- Egeth, H. E., Virzi, R. A., & Garbart, H. (1984). Searching for Conjunctionally Dened Targets. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *10*(1), 32–39.

- Eriksen, B., & Eriksen, C. W. (1974). Effetti delle lettere di rumore sull'identificazione di una lettera target in un compito non di ricerca. *Perception & Psychophysics*, *16*(1), 143–149.
- Farah, M., Brunn, J., Wong, A., Wallace, M., & Carpenter, P. (1990). Quadri di riferimento per l'assegnazione dell'attenzione allo spazio: prove dalla sindrome di neglect. *Neuropsychologia*, *28*(4), 335–347.
- Fellows, R. P., Dahmen, J., Cook, D., & Schmitter-Edgecombe, M. (2017). Multicomponent analysis of a digital Trail Making Test. *Clinical Neuropsychologist*, *31*(1), 154–167. <https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1238510>
- Galati, G., Lobel, E., Vallar, G., Berthoz, A., Pizzamiglio, L., & Bihan, D. Le. (2000). The neural basis of egocentric and allocentric coding of space in humans: A functional magnetic resonance study. *Experimental Brain Research*, *133*(2), 156–164. <https://doi.org/10.1007/s002210000375>
- Gibson, B. S., & Egeth, H. (1994). Inhibition of return to object-based and environment-based locations. *Perception & Psychophysics*, *55*(3), 323–339.
- Gibson, B. S., Li, L., Skow, E., Brown, K., & Cooke, L. (1998a). Searching for one versus two identical targets: When Visual Search Has a Memory. *Psychological Science*, *11*(4), 324–327.
- Gibson, B. S., Li, L., Skow, E., Brown, K., & Cooke, L. (1998b). Searching for one versus two identical targets: when visual search has a memory. *Psychological Science*, *11*(4), 324–327.
- Gitelman, D. R., Nobre, A. C., Parrish, T. B., Labar, K. S., Kim, Y.-H., Meyer, J. R., & Mesulam, M.-M. (1999). A large-scale distributed network for covert spatial attention Further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls. *Brain*, *122*(6), 1093–1106. <https://academic.oup.com/brain/article/122/6/1093/387956>
- Grosbras, M. H., & Paus, T. (2002). Transcranial magnetic stimulation of the human frontal eye field: effects on visual perception and attention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(7), 1109–1120. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.03055.x>
- Grosbras, M.-H., & Paus, T. (2003). Transcranial magnetic stimulation of the human frontal eye field facilitates visual awareness. *European Journal of Neuroscience*, *18*(11), 3121–3126. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.03055.x>
- Hasegawa, R. P., Peterson, B. W., & Goldberg, M. E. (2004). Prefrontal Neurons Coding Suppression of Specific Saccades) in mon. *Neuron*, *43*(3), 415–425.
- Heil, M., Rösler, F., & Hennighausen, E. (1997). Topography of brain electrical activity dissociates the retrieval of spatial versus verbal information from episodic long-term memory in humans. *Neuroscience Letters*, *222*(1), 45–48.

- Heinen, R., Vlegels, N., de Bresser, J., Leemans, A., Biessels, G. J., & Reijmer, Y. D. (2018). The cumulative effect of small vessel disease lesions is reflected in structural brain networks of memory clinic patients. *NeuroImage: Clinical*, *19*, 963–969. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.06.025>
- Heinke, D., & Humphreys, G. (2003). Attention, spatial representation and visual neglect: Simulating emergent attention and spatial memory in the Selective Attention for Identification Model (SAIM). *Psychological Review*, *110*(1), 29.
- Henderson, J. M., & Hayes, T. R. (2017). Meaning-based guidance of attention in scenes as revealed by meaning maps. *Nature Human Behaviour*, *1*(10), 743–747. <https://doi.org/10.1038/s41562-017-0208-0>
- 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>
- Horowitz, T. S., & Wolfe, J. M. (2001). Search for multiple targets: remember the targets, forget the search. *Perception & Psychophysics*, *63*(2), 272–285.
- Horowitz, T. S., & Wolfe, J. M. (2003). Memory for rejected distractors in visual search? *Visual Cognition*, *10*(3), 257–298. <https://doi.org/10.1080/13506280143000005>
- Horowitz, T., & Wolfe, J. (1998). La ricerca visiva non ha memoria. *Nature*, *394* (6693), 575–577.
- Horsley, V., & Clarke, R. (1908). The Structure and Function of the Cerebellum Examined by a New Method. *Brain*, *31*, 124–154.
- Huerta, M. F., Krubitzer, L. A., & Kaas, J. H. (1987). Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys II. cortical connections. *Journal of Comparative Neurology*, *265*(3), 332–361. <https://doi.org/10.1002/cne.902650304>
- Hulleman, J. (2009). No need for inhibitory tagging of locations in visual search. *Psychonomic Bulletin and Review*, *16*(1), 116–120. <https://doi.org/10.3758/PBR.16.1.116>
- Hulleman, J. (2010). Inhibitory tagging in visual search: Only in difficult search are items tagged individually. *Vision Research*, *50*(20), 2069–2079. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.07.017>
- Ioannides, A. A., Corsi-Cabrera, M., Fenwick, P. B. C., Del Rio Portilla, Y., Laskaris, N. A., Khurshudyan, A., Theofilou, D., Shibata, T., Uchida, S., Nakabayashi, T., & Kostopoulos, G. K. (2004). MEG Tomography of Human Cortex and Brainstem Activity in Waking and REM Sleep Saccades. *Cerebral Cortex*, *14*(1), 56–72. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg091>
- Itti, L., & Koch, C. (2000). A saliency-based search mechanism for overt and covert shifts of visual attention. *Vision Research*, *40*(10–12), 1489–1506. [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)

- Itti, L., & Koch, C. (2001). Computational modelling of visual attention. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(3), 194–203.
- Jacobs, H. I. L., Leritz, E. C., Williams, V. J., Van Boxtel, M. P. J., Elst, W. Van Der, Jolles, J., Verhey, F. R. J., McGlinchey, R. E., Milberg, W. P., & Salat, D. H. (2013). Association between white matter microstructure, executive functions, and processing speed in older adults: The impact of vascular health. *Human Brain Mapping*, 34(1), 77–95. <https://doi.org/10.1002/hbm.21412>
- Jordanand, H., & Tipper, S. P. (1998). Object-based inhibition of return in static displays. *Psychonomic Bulletin & Review*, 998(3), 504–509.
- Kahneman, D., Treisman, A., & Gibbs, B. J. (1992). The Reviewing of Object Files: Object-Specific Integration of Information. *Cognitive Psychology*, 24(2), 175–219.
- Kanheman D. (1984). Changing views of attention and automaticity. In: Parasuraman R, Davies DR, Eds. *Varieties of Attention*. NewYork:AcademicPress, 29–61.
- Kawashimá, R., Tanjí, J., Okada, K., Sugiurá, M., Sató, K., Kinomura, S., Inoué, K., Ogawá, A., Fukuda, H., Kawashima, R., Okadá, ' K, Sugiurá, M., Sato, K., Kinomurá, S., Inoué, K., Fukuda, H., Kawashimá, R., Tanji, J., & Ogawa, A. (1998). Oculomotor sequence learning: a positron emission tomography study. In *Exp Brain Res* (Vol. 122). Springer-Verlag.
- Keulen, R. F., Adam, J. J., Fischer, M. H., Kuipers, H., & Jolles, J. (2002). Selective reaching: Evidence for multiple frames of reference. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 28(3), 515–526. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.28.3.515>
- Klein, R. (1988). Inhibitory tagging system facilitates visual search. *Nature*, 334, 430–431.
- Klein, R. M., & Macinnes, W. J. (1999). Inhibition of Return is a Foraging Facilitator in Visual Search. *Psychological Science*, 10(4), 346–352.
- Klusman, L. E., Cripe, L. I., & Dodrill, C. B. (1989). Analysis of errors on the Trail Making Test. *Perceptual and Motor Skills*, 68(3), 1199–1204.
- Kopp, B., Rösser, N., Tabelaing, S., Stürenburg, H. J., De Haan, B., Karnath, H. O., & Wessel, K. (2015). Errors on the trail making test are associated with right hemispheric frontal lobe damage in stroke patients. *Behavioural Neurology*, 309235. <https://doi.org/10.1155/2015/309235>
- Kortte, K. B., Horner, M. D., & Windham, W. K. (2002). The trail making test, Part B: Cognitive flexibility or ability to maintain set? *Applied Neuropsychology*, 9(2), 106–109. [https://doi.org/10.1207/S15324826AN0902\\_5](https://doi.org/10.1207/S15324826AN0902_5)
- Kosovicheva, A., Alaoui-Soce, A., & Wolfe, J. M. (2020). Looking ahead: When do you find the next item in foraging visual search. *Journal of Vision*, 20(2), 1–24. <https://doi.org/10.1167/JOV.20.2.3>

- Koyama, M., Hasegawa, I., Osada, T., Adachi, Y., Nakahara, K., & Miyashita, Y. (2004). Functional Magnetic Resonance Imaging of Macaque Monkeys Performing Visually Guided Saccade Tasks: Comparison of Cortical Eye Fields with Humans whereas the monkey. In *Neuron* (Vol. 41).
- Lane, A. R., Ball, K., Smith, D. T., Schenk, T., & Ellison, A. (2013). Near and far space: Understanding the neural mechanisms of spatial attention. *Human Brain Mapping*, *34*(2), 356–366. <https://doi.org/10.1002/hbm.21433>
- Lane, A. R., Smith, D. T., Schenk, T., & Ellison, A. (2012). The involvement of Posterior Parietal Cortex and Frontal Eye Fields in Spatially Primed Visual Search. *Brain Stimulation*, *5*(1), 11–17.
- Lange, R. T., Iverson, G. L., Zakrzewski, M. J., Ethel-King, P. E., & Franzen, M. D. (2005). Interpreting the Trail Making Test following traumatic brain injury: Comparison of traditional time scores and derived indices. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *27*(7), 897–906. <https://doi.org/10.1080/1380339049091290>
- Lavrysen, A., Helsen, W. F., Elliott, D. J., & Adam, J. J. (2002). The one-target advantage: advanced preparation or online processing? *Motor Control*, *6*(3), 230–245. <https://doi.org/10.1123/mcj.6.3.230>
- Leichnetz, G. R., Smith, D. J., & Spencer, R. F. (1984). Cortical Projections to the Paramedian Tegmental and Basilar Pons in the Monkey. *Journal of Comparative Neurology*, *228*(3), 388–408.
- Li, Z. (2002). A saliency map in primary visual cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*(1), 9–16.
- Luna, B. , Thulborn, K. R. , Strojwas, M. H. , McCurtain, B. J. , Berman, R. A. , & Genovese, C. R. (1998). Dorsal cortical regions subserving visually guided saccades in humans: an fMRI study. *Cereb. Cortex* , *8*, 40–47.
- Lynch, J. C., Hoover, J. E., & Strick, P. L. (1994). Input to the primate frontal eye field from the substantia nigra, superior colliculus, and dentate nucleus demonstrated by transneuronal transport. *Exp Brain Res*, *100*, 181–186.
- MacPherson, S. E., Cox, S. R., Dickie, D. A., Karama, S., Starr, J. M., Evans, A. C., Bastin, M. E., Wardlaw, J. M., & Deary, I. J. (2017). Processing speed and the relationship between Trail Making Test-B performance, cortical thinning and white matter microstructure in older adults. *Cortex*, *95*, 92–103. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.07.021>
- Magnussen, S., & Greenlee, M. W. (1999). The psychophysics of perceptual memory. *Ricerca Psicologica*, *62*(2), 81–92.
- Mcauliffe, J. , P. J., & O'Donnell, C. (2001). Examining location-based and object-based components of inhibition of return in static displays. *Perception & Psychophysics*, *63*, 1072–1082.

- McPeck, R. M., Skavenski, A. A., & Nakayama, K. (2000). Concurrent processing of saccades in visual search. *Vision Research*, *40*(18), 2499–2516. [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)
- McSorley, E., Gilchrist, I. D., & McCloy, R. (2019). The programming of sequences of saccades. *Experimental Brain Research*, *237*(4), 1009–1018. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05481-7>
- Mesulam, M.-M. (1981). A Cortical Network for Directed Attention and Unilateral Neglect. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *10*(4), 309–325.
- 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>
- Muggleton, N. G., Juan, C. H., Cowey, A., & Walsh, V. (2003). Human frontal eye fields and visual search. *Journal of Neurophysiology*, *89*(6), 3340–3343. <https://doi.org/10.1152/jn.01086.2002>
- Muggleton, N. G., Juan, C. H., Cowey, A., Walsh, V., & O’Breathnach, U. (2010). Human frontal eye fields and target switching. *Cortex*, *46*(2), 178–184. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.01.011>
- Müri, R. M., & Nyffeler, T. (2008). Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades as revealed by lesion studies with neurological patients and transcranial magnetic stimulation (TMS). *Brain and Cognition*, *68*(3), 284–292. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.018>
- Nakayama K, & Silverman GH. (1986). Serial and parallel processing of visual feature conjunctions. *Nature*, *320*(2), 264–265.
- Neggers, S. F. W., Huijbers, W., Vrijlandt, C. M., Vlaskamp, B. N. S., Schutter, D. J. L. G., & Kenemans, J. L. (2007). TMS pulses on the frontal eye fields break coupling between visuospatial attention and eye movements. *Journal of Neurophysiology*, *98*(5), 2765–2778. <https://doi.org/10.1152/jn.00357.2007>
- Neisser U. (1967). *Cognitive Psychology*. New York: *Appleton-Century-Crofts*.
- Nothdurft, H. C., Gallant, J. L., & Van Essen, D. C. (1999). Response modulation by texture surround in primate area V1: Correlates of “popout” under anesthesia. *Visual Neuroscience*, *16*(1), 15–34. <https://doi.org/10.1017/S0952523899156189>
- Ogawa, H., Takeda, Y., & Yagi, A. (2002). Inhibitory Tagging on Randomly Moving Objects. *Psychological Science*, *13*(2), 125–129.
- O’Shea, J., Muggleton, N. G., Cowey, A., & Walsh, V. (2004). Timing of Target Discrimination in Human Frontal Eye Fields. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*(6), 1060–1067.

- O'shea, J., Muggleton, N. G., Cowey, A., & Walsh, V. (2007). Human Frontal Eye Fields and Spatial Priming of Pop-out. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(7), 1140–1151.
- Palmer, J. (1995). Attention in Visual Search: Distinguishing Four Causes of a Set-Size Effect. *Curr Dir Psychol Sci*, *4*, 118–123.
- Palmer, J., Verghese, P., & Pavel, M. (2000). The psychophysics of visual search. *Vision Research*, *40*, 1227–1268. [www.elsevier.com/locate/visres](http://www.elsevier.com/locate/visres)
- Pantsiou, K., Sfakianaki, O., Papaliagkas, V., Savvoulidou, D., Costa, V., Papantoniou, G., & Moraitou, D. (2018). Inhibitory control, task/rule switching, and cognitive planning in vascular dementia: Are there any differences from vascular aging? *Frontiers in Aging Neuroscience*, *10*(OCT). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00330>
- Paus, T. (1996). Location and function of the human frontal eye-field: A selective review. *Neuropsychologia*, *34*(6), 475–483. <https://www.researchgate.net/publication/262950811>
- Paxinos, G., & Watson, C. (1998). The rat brain in stereotaxic coordinates. *4th Ed.*,.
- Pedziwiatr, M. A., Wallis, T. S. A., Kümmerer, M., & Teufel, C. (2019). Meaning maps and deep neural networks are insensitive to meaning when predicting human fixations. *Journal of Vision*, *19*(10), 253c–253c. <https://doi.org/10.1167/19.10.253C>
- Peter McLeod, Jon Driver, & Jennie Crisp. (1988). Visual search for con junctions of movement and form is parallel. *Nature*, *332*, 154–155.
- Petit, L., & Haxby, J. V. (1999). Functional Anatomy of Pursuit Eye Movements in Humans as Revealed by fMRI. *Neurophysiol*, *82*, 463–471.
- Pierrot-Deseilligny, C., Milea, D., Mü ri, R. M., & Williams, L. (2004). Eye movement control by the cerebral cortex. *Current Opinion in Neurology*, *17*, 17–25. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000113942.12823.e0>
- Pierrot-Deseilligny, C., Ploner, C. J., Müri, R. M., Gaymard, B., & Rivaud-Péchoux, S. (2002). Effects of cortical lesions on saccadic eye movements in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *956*, 216–229. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02821.x>
- Posner, M., & Cohen, Y. (1984). Components of visual orienting. *Attenzione e Performance X: Controllo Dei Processi Linguistici*, *32*, 531–556. <https://www.researchgate.net/publication/203918232>
- Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *32*(1), 3–25. <https://doi.org/10.1080/00335558008248231>
- Posner, M. I. , & C. Y. (1984). *Components of visual orienting*. <https://www.researchgate.net/publication/203918232>

- Pratt, J., & Abrams, R. A. (1995). Inhibition of Return to Successively Cued Spatial Locations. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 21(6), 1343–1353. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.21.6.1343>
- Pylyshyn, Z. (1989). The role of location indexes in spatial perception: A sketch of the FINST spatial-index model. *Cognition*, 32(1), 65–97.
- Pylyshyn, Z. W., & Storm, R. W. (1988a). Tracking multiple independent targets: Evidence for a parallel tracking mechanism. *Spatial Vision*, 3(3), 179–197.
- Pylyshyn, Z. W., & Storm, R. W. (1988b). Tracking multiple independent targets: Evidence for a parallel tracking mechanism\*. *Spatial Vision*, 3(3), 179–197.
- Quentin, R., Chanes, L., Migliaccio, R., Valabrègue, R., & Valero-Cabré, A. (2013). Fronto-tectal white matter connectivity mediates facilitatory effects of non-invasive neurostimulation on visual detection. *NeuroImage*, 82, 344–354. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.083>
- Rabin, L. A., Burton, L. A., & Barr, W. B. (2007). Utilization rates of ecologically oriented instruments among clinical neuropsychologists. *Clinical Neuropsychologist*, 21(5), 727–743. <https://doi.org/10.1080/13854040600888776>
- Ran Lepsien, J., & Pollmann, S. (2002). Covert Reorienting and Inhibition of Return: An Event-Related fMRI Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(2), 127–144.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276.
- Richards, E., Bayer, A., Hanley, C., Norris, J. E., Tree, J. J., & Tales, A. (2019). Reaction Time and Visible White Matter Lesions in Subcortical Ischemic Vascular Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 72(3), 859–865. <https://doi.org/10.3233/JAD-190823>
- Richards, E., Bayer, A., Tree, J. J., Hanley, C., Norris, J. E., & Tales, A. (2019). Subcortical Ischemic Vascular Cognitive Impairment: Insights from Reaction Time Measures. *Journal of Alzheimer's Disease*, 72(3), 845–857. <https://doi.org/10.3233/JAD-190889>
- Richards, E., Thornton, I. M., Bayer, A., & Tales, A. (2021). Inhibitory control deficits in vascular cognitive impairment revealed using the MILO task. *Neuropsychologia*, 107794, 155.
- Rizzolatti, G., Riggio, L., Dascola, I., & Umiltà, C. (1987). Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: evidence in favor of a premotor theory of attention. *Neuropsychologia*, 25(1), 31–40.
- Rni Kristjánsson, A. ' . (2000). In search of remembrance: evidence for Memory in Visual Search. *Psychological Science*, 11(4), 328–332.

- Ro, T., Farnè, A., & Chang, E. (2003). Inhibition of return and the human frontal eye fields. *Experimental Brain Research*, *150*(3), 290–296. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1470-0>
- Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmüller, J., Carpenter, L. L., Cincotta, M., Chen, R., Daskalakis, J. D., Di Lazzaro, V., Fox, M. D., George, M. S., Gilbert, D., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Ilmoniemi, R. J., Pascal Lefaucheur, J., Leocani, L., ... Hallett, M. (2021). Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. In *Clinical Neurophysiology* (Vol. 132, Issue 1, pp. 269–306). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
- Salthouse, T. A. (2011). What cognitive abilities are involved in trail-making performance? *Intelligence*, *39*(4), 222–232. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2011.03.001>
- Salthouse, T. A., & Fristoe, N. M. (1995). Process analysis of adult age effects on a computer-administered Trail Making Test. *Neuropsychology*, *9*(4), 518.
- Sánchez-Cubillo, I., Periáñez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodríguez-Sánchez, J. M., Ríos-Lago, M., Tirapu, J., & Barceló, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(3), 438–450. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090626>
- Sapir, A., Hayes, A., Henik, A., Danziger, S., & Rafal, R. (2004). Parietal Lobe Lesions Disrupt Saccadic Remapping of Inhibitory Location Tagging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*(4), 503–509.
- Sato, T. R., Watanabe, K., Thompson, K. G., & Schall, J. D. (2003). Effect of target-distractor similarity on FEF visual selection in the absence of the target. *Experimental Brain Research*, *151*(3), 356–363. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1461-1>
- Schall, J. D., & Bichot, N. P. (1998). Neural correlates of visual and motor decision processes. *Current Opinion in Neurobiology*, *8*, 211–217. <http://biomednet.com/elecref/0959438800800211>
- Schall, J. D., & Hanes, D. P. (1993). Neural basis of saccade target selection in frontal eye field during visual search. *Nature*, *366*(6454), 467–469. <https://doi.org/10.1038/366467a0>
- Schlag-Rey, M., Schlag, J., & Dassonville, P. (1992). How the Frontal Eye Field Can Impose a Saccade Goal on Superior Colliculus Neurons. *Journal of Neurophysiology*, *67*(4), 1003–1005. [www.physiology.org/journal/jn](http://www.physiology.org/journal/jn)
- Schmolesky, M. T., Wang, Y., Hanes, D. P., Thompson, K. G., Leutgeb, S., Schall, J. D., & Leventhal, A. G. (1998). Signal Timing Across the Macaque Visual System. *Journal of Neurophysiology*, *79*(6), 3272–3278.

- Segraves, M. A. (1992). Activity of Monkey Frontal Eye Field Neurons Projecting to Oculomotor Regions of the Pons. *Journal of Neurophysiology*, 68(6), 1967–1985. <http://jn.physiology.org/>
- Shapiro, K. L., & Loughlin, C. (1993). The Locus of Inhibition in the Priming of Static Objects: Object Token Versus Location. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 19(2), 352–363.
- Shore, D. I., & Klein, R. M. (2000). On the manifestations of memory in visual search. *Spatial Vision*, 14(1), 59–75.
- Skrobot, O. A., Black, S. E., Chen, C., Decarli, C., Erkinjuntti, T., Ford, G. A., Kalaria, R. N., O'Brien, J., Pantoni, L., Pasquier, F., Roman, G. C., Wallin, A., Sachdev, P., Skoog, I., Group S, V., Ben-Shlomo, Y., Passmore, A. P., Love, S., Kehoe, P. G., ... Head, G. (2018). Progress towards standardised diagnosis of vascular cognitive impairment: guidelines from the vascular impairment of cognition classification consensus study. *Alzheimer's & Dementia*, 14(3), 280–292.
- Smith, D. T., Jackson, S. R., & Rorden, C. (2005). Transcranial magnetic stimulation of the left human frontal eye fields eliminates the cost of invalid endogenous cues. *Neuropsychologia*, 43(9), 1288–1296. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.003>
- Snyder, J., & Kingstone, A. (2000). Inibizione del ritorno e della ricerca visiva: quanti loci separati sono inibiti? *Perception & Psychophysics*, 62(3), 452–458.
- Sommer, M. A., & Wurtz, R. H. (2006). Influence of the thalamus on spatial visual processing in frontal cortex. *Nature*, 444(7117), 374–377. <https://doi.org/10.1038/nature05279>
- Spiegel, E., & Wycis, H. (1952). *Stereoencephalotomy, Thalamotomy and Related Procedures. I. Methods and Stereotaxic Atlas of the Human Brain* (Grune & Stratton, Eds.).
- Spiegel, E., & Wycis, H. (1962). *Stereoencephalotomy. II. Clinical and Physiological Applications* (Grune & Stratton, Eds.).
- Stanton, G. B., Bruce, C. J., & Goldberg, M. E. (1993). Topography of Projections to the Frontal Lobe From the Macaque Frontal Eye Fields. *Journal of Comparative Neurology*, 330(2), 286–301.
- Stanton, G. B., Bruce, C. J., & Goldberg, M. E. (1995). Topography of projections to posterior cortical areas from the macaque frontal eye fields. *Journal of Comparative Neurology*, 353(2), 291–305. <https://doi.org/10.1002/cne.903530210>
- Stanton, G. B., Goldberg, M. E., & Bruce, C. J. (1988). Frontal Eye Field Efferents in the Macaque Monkey: 11. Topography of Terminal Fields in Midbrain and Pons. *Journal of Comparative Neurology*, 27(1), 493–506.

- Sudo, F. K., Amado, P., Alves, G. S., Laks, J., & Engelhardt, E. (2017). A continuum of executive function deficits in early subcortical vascular cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Dementia e Neuropsychologia*, *11*(4), 371–380. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-040006>
- Sung, Y. H., Park, K. H., Lee, Y. B., Park, H. M., Shin, D. J., Park, J. S., Oh, M. S., Ma, H. Il, Yu, K. H., Kang, S. Y., Kim, Y. J., & Lee, B. C. (2009). Midbrain atrophy in subcortical ischemic vascular dementia. *Journal of Neurology*, *256*(12), 1997–2002. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5226-z>
- Takeda, Y., & Yagi, A. (2000). Inhibitory tagging in visual search can be found if search stimuli remain visible. *Perception & Psychophysics*, *62*(5), 927–934.
- Tehovnik, E. J., Sommer, M. A., Chou, I.-H., Slocum, W. M., & Schiller, P. H. (2000). Eye fields in the frontal lobes of primates. In *Brain Research Reviews* (Vol. 32). [www.elsevier.com/locate/bres](http://www.elsevier.com/locate/bres) Full-length review
- Thompson, K. G., & Bichot, N. P. (2005). A visual salience map in the primate frontal eye field. *Progress in Brain Research*, *147*, 249–262.
- Thompson, K. G., Bichot, N. P., & Schall, J. D. (1997). Dissociation of Visual Discrimination From Saccade Programming in Macaque Frontal Eye Field. *Journal of Neurophysiology*, *77*(2), 1046–1050.
- Thompson, K. G., Hanes, D. P., Bichot, N. P., & Schall, J. D. (1996). Perceptual and Motor Processing Stages Identified in the Activity of Macaque Frontal Eye Field Neurons During Visual Search. *Journal of Neurophysiology*, *76*(6), 4040–4055.
- Thornton, I. M., & Horowitz, T. S. (2004). The multi-item localization (MILO) task: Measuring the spatiotemporal context of vision for action. *Perception & Psychophysics*, *66*, 38–50.
- 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). <https://doi.org/10.1177/2041669520958018>
- Tian, J.-R., & Lynch, J. C. (1996). Corticocortical Input to the Smooth and Saccadic Eye Movement Subregions of the Frontal Eye Field in Cebus Monkeys. *Journal of Neurophysiology*, *76*(4), 2754–2771. [www.physiology.org/journal/jn](http://www.physiology.org/journal/jn)
- Tipper, S. P. (1992). Selection for action: The role of inhibitory mechanisms. *Current Directions in Psychological Science*, *1*(3), 105–109.
- Tipper, S. P., Driver, J., & Weaver, B. (1991). Short Report: Object-centred Inhibition of Return of Visual Attention. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, *43*(2), 289–298. <https://doi.org/10.1080/14640749108400971>
- Tipper, S. P., & Jordan, H. (1999). Scene-based and object-entered inhibition of return: Evidence for dual orienting mechanisms. *Perception & Psychophysics*, *61*(1), 50–60.

- Tipper, S. P., Weaver, B., Jerreat, L. M., & Burak, A. L. (1994). Object-Based and Environment-Based Inhibition of Return of Visual Attention. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 20(3), 478.
- Townsend, J. (1971). A note on the identifiability of parallel and serial processes. *Percept Psychophys*, 10, 161–163.
- Treisman, A. M., & Gelade, G. (1980). A Feature-Integration Theory of Attention. *Cognitive Psychology*, 12, 97–136.
- Tulving, E. , & Schacter, D. (1990). Priming and Human Memory Systems. *Science*, 247(4940), 301–306.
- Van Ettinger-Veenstra, H. M., Huijbers, W., Gutteling, T. P., Vink, M., Kenemans, J. L., & Neggers, S. F. W. (2009). fMRI-guided TMS on cortical eye fields: The frontal but not intraparietal eye fields regulate the coupling between visuospatial attention and eye movements. *Journal of Neurophysiology*, 102(6), 3469–3480. <https://doi.org/10.1152/jn.00350.2009>
- Vasquez, B. P., & Zakzanis, K. K. (2015). The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: A meta-analysis. *Journal of Neuropsychology*, 9(1), 109–136. <https://doi.org/10.1111/jnp.12039>
- Vergheze, P. (2001). Visual Search and Attention: Review A Signal Detection Theory Approach. *Neuron*, 31, 523–535.
- Vernet, M., Quentin, R., Chanes, L., Mitsumasu, A., & Valero-Cabré, A. (2014). Frontal eye field, where art thou? Anatomy, function, and non-invasive manipulation of frontal regions involved in eye movements and associated cognitive operations. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 8, 66. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00066>
- Vernet, M., Yang, Q., Gruselle, M., Trams, M., & Kapoula, Z. (2009). Switching between gap and overlap pro-saccades: cost or benefit? *Experimental Brain Research*, 197(1), 49–58. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1887-1>
- Vindras, P., & Viviani, P. (2005). Planning short pointing sequences. *Experimental Brain Research*, 160(2), 141–153. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-1995-x>
- Von Muhlenen, A., & Muller, H. J. (2000). Perceptual integration of motion and form information: Evidence of parallel-continuous processing. *Perception & Psychophysics*, 62(3), 5–7.
- Walker, R., & McSorley, E. (2006). The parallel programming of voluntary and reflexive saccades. *Vision Research*, 46(13), 2082–2093. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2005.12.009>
- Wallin, A., Román, G. C., Esiri, M., Kettunen, P., Svensson, J., Paraskevas, G. P., & Kapaki, E. (2018). Update on vascular cognitive impairment associated with

- subcortical small-vessel disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(3), 1417–1441. <https://doi.org/10.3233/JAD-170803>
- Wang, Z., & Klein, R. M. (2010). Searching for inhibition of return in visual search: A review. *Vision Research*, 50(2), 220–228. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2009.11.013>
- Watson, D. G., & Humphreys, G. W. (1997). Visual Marking: Prioritizing Selection for New Objects by Top-Down Attentional Inhibition of Old Objects. *Psychological Review*, 104(1), 90–122.
- Weaver, B., Lupranetz, J., & Watson, F. L. (1998). The effects of practice on object-based, location-based, and static-display inhibition of return. *Perception & Psychophysics*, 60(6), 993–1003.
- Wiggins, M. E., Tanner, J., Schwab, N., Crowley, S. J., Schmalfuss, I., Brumback, B., Libon, D. J., Heilman, K., & Price, C. C. (2019). Regional leukoaraiosis and cognition in non-demented older adults. *Brain Imaging and Behavior*, 13(5), 1246–1254. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9938-5>
- Wolfe, J. M. (1994). Guided Search 2.0 A revised model of visual search. *Psychonomic Bulletin & Review*, 1(2), 202–238.
- Wolfe, J. M. (1998). For example, I. In *PSYCHOLOGICAL SCIENCE* (Vol. 9, Issue 1). Wolfe & Gancarz.
- Wolfe, J. M. (2021). Guided Search 6.0: An updated model of visual search. *Psychonomic Bulletin & Review*, 28(4), 1060–1092. <https://doi.org/10.3758/s13423-020-01859-9> /Published
- Wolfe, J. M., Cave, K. R., & Franzel, S. L. (1989a). Guided Search: An Alternative to the Feature Integration Model for Visual Search. In *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* (Vol. 15, Issue 3).
- Wolfe, J. M., Cave, K. R., & Franzel, S. L. (1989b). Guided Search: An Alternative to the Feature Integration Model for Visual Search. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 15(3), 419–433.
- Wolfe, J. M., Klempen, N., & Dahlen, K. (2000). Postattentive vision. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 26(2), 693–716. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.26.2.693>
- Wolfe, J. M., & Pokorny, C. W. (1990). Inhibitory tagging in visual search: A failure to replicate. *Perception & Psychophysics*, 48(4), 357–362.
- Wolfe JM, & Horowitz TS. (2004). What attributes guide the deployment of visual attention and how do they do it? *Nat Rev Neurosci*, 5, 1–7.
- Woods, D. L., Wyma, J. M., Herron, T. J., & Yund, E. W. (2015). The effects of aging, malingering, and traumatic brain injury on computerized trail-making test performance. *PLoS ONE*, 10(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124345>

- Wurtz, R. I.-I., & Mohler, C. W. (1976). Enhancement of Visual Responses in Monkey Striate Cortex and Frontal Eye Fields. *Journal of Neurophysiology*, 39(4), 766–772.  
[www.physiology.org/journal/jn](http://www.physiology.org/journal/jn)
- Yang, Y., Bender, A. R., & Raz, N. (2015). Age related differences in reaction time components and diffusion properties of normal-appearing white matter in healthy adults. *Neuropsychologia*, 66, 246–258.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.11.020>