

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di laurea in Scienze Psicologiche Sociali e
del Lavoro**

Tesi di laurea triennale

**Localizzazione di item multipli e
tagging inibitorio: il ruolo dei campi
oculari frontali**

**Multiple item localization and inhibitory tagging:
the role of frontal eye fields**

Relatore

Prof. Gianluca Campana

Laureanda: Miranda D'Onofrio

Matricola: 2056675

Anno accademico 2023/2024

INDICE

Abstract	4
1. Introduzione	6
1.1 Attenzione visuo-spaziale	6
1.2 Il ruolo dei campi oculari frontali: studi neurofisiologici	7
1.3 Il ruolo dei campi oculari frontali: studi con TMS	8
1.4 Multi item localization task (MILO).....	11
2. Metodologia	14
2.1 Partecipanti.....	14
2.2 Strumenti utilizzati	14
2.2.1 Stimolazione magnetica transcranica.....	15
2.2.2 Neuronavigazione	16
2.3 Stimoli e procedura sperimentale.....	17
3. Risultati.....	20
4. Conclusioni	25
5. Riferimenti bibliografici e sitografia.....	27

Abstract

Grazie ai molteplici studi condotti per comprendere meglio il funzionamento delle aree visive è stata scoperta l'esistenza di alcuni neuroni i quali sembrano avere funzioni di tagging inibitorio e, dunque, potrebbero contribuire alla selezione delle informazioni visive rilevanti discriminandole da quelle non rilevanti. Questo processo è fondamentale in quanto permette al nostro cervello di concentrarsi solo sulle caratteristiche salienti dell'ambiente visivo ignorando le informazioni superflue. A livello anatomico i neuroni adibiti a questo meccanismo sono stati analizzati nelle scimmie e localizzati nei campi visivi frontali.

Abbiamo deciso di indagare in modo più approfondito sul meccanismo di inibizione dei neuroni dei campi oculari frontali utilizzando il MILO task (multi-item-localization task). Il MILO task è un compito in cui viene richiesto ai partecipanti di cliccare su uno schermo delle palline da biliardo, numerate da 1 a 8, ordinandole in sequenza crescente nel minor tempo possibile, nel modo più accurato possibile e in due distinte condizioni (vanish e remain). Ad ogni partecipante è stato somministrato il compito due volte: una prima e una dopo la stimolazione magnetica transcranica, la quale viene somministrata a bassa frequenza (1Hz) per 25 minuti, in modo tale da ottenere un decremento dell'eccitabilità corticale nell'area stimolata.

Lo studio mira a comprendere meglio il funzionamento delle aree cerebrali coinvolte nell'attenzione visuo-spaziale e nell'inibizione. L'ipotesi è che i tempi di risposta agli item del secondo compito (somministrato post stimolazione) siano maggiori rispetto a quelli ottenuti prima della TMS a seconda dell'area stimolata (Cz, lFEF o rFEF) e dalla condizione in cui vengono presentati gli stimoli (vanish o remain). Inoltre, questa differenza nei tempi di risposta dovrebbe risultare più forte verso la fine della sequenza,

in quanto l'effetto di facilitazione è più evidente, e con una differenza ancora maggiore post stimolazione. Questo è dovuto all'inibizione dei neuroni adibiti al processo di tagging delle posizioni precedentemente occupate dagli stimoli già selezionati. Tuttavia, dai dati raccolti in questo studio è emersa una mancanza di effetti significativi della TMS su tutte le aree stimulate e in entrambe le condizioni (vanish e remain). Questi dati potrebbero validare l'ipotesi che il meccanismo di tagging inibitorio non risieda in una singola area, ma piuttosto essere il prodotto di una combinazione di aree (fronto-parietal attentional network).

1. Introduzione

1.1 Attenzione visuo-spaziale

L'attenzione è un processo cognitivo che permette di organizzare le informazioni provenienti dall'esterno, concentrando le proprie energie mentali su determinati stimoli a discapito di altri¹. Questa abilità implica tre processi distinti: lo stato di allerta, l'orientamento delle risorse mentali verso le informazioni rilevanti e il processo esecutivo (Fan et al., 2002). Dunque è fondamentale considerare l'attenzione come un insieme di processi che interagiscono tra loro. L'attenzione può essere selettiva (concentrazione su uno o più stimoli target ignorando gli altri), divisa (mantenere la concentrazione su più stimoli contemporaneamente), sostenuta (mantenere l'attenzione per un tempo prolungato), o alternata (alternare la concentrazione su stimoli diversi). L'attenzione selettiva può riguardare sia la vista che l'udito. La conseguenza che l'attenzione ha su quest'ultimo è stato verificato e spiegato sperimentalmente nell'effetto "*cocktail party*", elaborato da Cherry nel 1953, che è un meccanismo che ci permette di ridurre la quantità di informazioni necessarie affinché il nostro cervello possa elaborarle. Per quanto riguarda la vista, il metodo principale per dirigere la nostra concentrazione è rappresentato dai movimenti oculari.

L'attenzione visuo-spaziale è la capacità cognitiva di selezionare un determinato stimolo ambientale tramite movimenti del viso e degli occhi. In campo sperimentale l'attenzione è stata ampiamente studiata tramite il paradigma di ricerca visiva (*visual search*) (Wolfe, 2020). In questa tipologia di compito viene chiesto al partecipante di

¹ <https://www.stateofmind.it/attenzione-2/>

segnalare una determinata proprietà di uno dei target presentati (es. posizione) tra i vari elementi distrattori. In ogni trial, dunque, viene chiesto di selezionare un solo stimolo tra quelli presentati.

Questo paradigma ha permesso la comprensione del processo di elaborazione delle informazioni visive e la sua relazione con l'attenzione (Thornton e Horowitz, 2004). La ricerca visiva si distingue tra ricerca pop-out (effortless) e ricerca con attenzione focalizzata (effortful). La prima è caratterizzata dall'abilità di riconoscere velocemente un target rispetto ad altri sulla base delle sue caratteristiche visive salienti. Invece, la ricerca con attenzione focalizzata necessita di un'analisi dettagliata e sequenziale del campo visivo e richiede un impegno cognitivo superiore in quanto il target non presenta delle caratteristiche visive salienti. In questo studio è stata presa in esame, tramite l'utilizzo del MILO, la ricerca effortful la quale è più lenta e comporta un aumento dei tempi di reazione rispetto alla ricerca effortless.

1.2 Il ruolo dei campi oculari frontali: studi neurofisiologici

I campi oculari frontali sono delle regioni corticali situate nelle vicinanze del solco frontale superiore adibiti alla pianificazione, al controllo ed all'esecuzione dei movimenti oculari nello spazio (Vernet, Quentin, Chanes, Mitsumasu e Valero-Cabrè, 2014). Il loro ruolo nei processi cognitivi associati all'orientamento selettivo e alla consapevolezza visiva è stato dimostrato sperimentalmente in uno studio di Vernet et al. (2014). In questo studio gli autori hanno utilizzato la TMS sui campi oculari frontali dei partecipanti durante un compito di discriminazione visiva. Dai risultati è emerso che la stimolazione influenzava significativamente la percezione visiva e l'orientamento dell'attenzione visuo spaziale i quali risultavano più accurati. Numerosi studi

neurofisiologici condotti su animali, in particolare sui macachi rhesus, hanno dimostrato che nei campi oculari frontali sono presenti neuroni essenziali per la pianificazione ed esecuzione dei movimenti oculari (Bruce e Godelberg, 1985; Mirpour, Bolandnazar e Bisley, 2019).

E' stato trovato che esiste un meccanismo per cui in un compito di ricerca visiva tendiamo a non guardare gli elementi in posizioni già analizzate a causa del tagging inibitorio (Klein, 1988). Studi successivi hanno dimostrato come questo processo di inibizione venga reso possibile grazie ad una risposta dei neuroni adibiti alla fissazione degli stimoli. Negli studi di Mirpour e colleghi è stata registrata l'attività di 231 neuroni dei campi oculari frontali (FEF) nei 2 macachi rhesus durante lo svolgimento di un compito di ricerca visiva. Gli autori hanno identificato 38 neuroni che durante il compito mostravano un'attività nettamente superiore quando lo stimolo veniva presentato in una posizione che era già stata occupata precedentemente da altri stimoli della medesima prova. Gli autori hanno dunque ipotizzato e dimostrato che questi neuroni tengano traccia di qualsiasi elemento che sia stato già selezionato durante il compito e che siano proprio questi neuroni ad essere la fonte del processo di tagging inibitorio elaborato da Klein (Mirpour et al., 2019).

1.3 Il ruolo dei campi oculari frontali: studi con TMS

Per capire e verificare sperimentalmente il ruolo dei campi oculari frontali si può ricorrere all'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica (transcranial magnetic stimulation - TMS). Questa può essere utile in quanto, eccitando o inibendo l'attività dei neuroni sottocorticali stimolati, permette di osservare la variazione di comportamento

durante lo svolgimento di un task, che si pensa esser legato a quelle aree corticali (es. compiti di ricerca visiva), e di capire dunque la funzione delle aree stimulate.

Uno studio di Campana et al. (2007) ha investigato sulla relazione tra i campi oculari frontali e la memoria a breve termine suggerendo che i neuroni FEF siano implicati nell'immagazzinamento nella memoria delle posizioni spaziali. Questo studio presenta due esperimenti diversi: nel primo, il task consisteva nel giudicare la posizione spaziale, nel secondo, la direzione del movimento del target. In questi esperimenti è stata applicata la TMS ripetitiva, che ha effetto inibitorio, sui campi oculari frontali (lFEF e rFEF) e sulla circonvoluzione angolare destra (rAG). Il primo task è quello di nostro interesse come punto di partenza per l'esperimento da noi condotto in quanto si focalizza sulla posizione spaziale. I risultati riguardanti il priming per il movimento hanno dimostrato come i partecipanti fossero più veloci nel rispondere al target quando la direzione di movimento era la stessa rispetto a quella del trial precedente. Inoltre, è risultato esserci una maggiore accuratezza nella risposta quando la posizione del target era la stessa del trial precedente nonché quando la posizione veniva ripetuta tra i vari trial, dimostrando quindi la presenza di priming per la posizione. La TMS non ha prodotto alcun cambiamento nei tempi di risposta, suggerendo dunque che quelle aree non sono rilevanti per il priming, e dunque per la memoria riguardo il movimento. Da questo studio è emerso che il lFEF è importante per l'immagazzinamento nella memoria a breve termine della posizione dello stimolo e non del suo movimento. Si può concludere che i campi oculari frontali destro e sinistro potrebbero essere adibiti a due funzioni distinte (Campana et al., 2007).

Anche O'Shea e colleghi (2007) hanno voluto indagare sul ruolo dei neuroni FEF nel "*Priming of pop-out*", ossia una forma di memoria implicita che facilita la rilevazione

di un target già precedentemente posto sotto attenzione. Questa rilevazione è stata presa in considerazione sia per quanto riguarda la posizione del target che per le sue caratteristiche (es. colore). In questo studio è stata utilizzata la TMS inibitoria che ha dimostrato come sul IFEF provocasse un'inibizione del priming spaziale, ma non del priming delle caratteristiche dello stimolo (O'Shea, Muggleton, Cowey e Walsh, 2007). Uno studio successivo ha riconfermato un'effetto della TMS inibitoria sul IFEF. I partecipanti venivano chiamati a svolgere, con o senza stimolazione in base al gruppo di appartenenza, un compito di risposta agli stimoli che consisteva in diverse fasi. In primis veniva presentato il punto di fissazione il quale veniva poi seguito dalla presentazione dello stimolo target, rappresentato da un punto bianco (posto a sinistra o a destra dello schermo). A questo punto i partecipanti potevano trovarsi davanti due condizioni di risposta: "go trials" e "stop trials". Nella prima veniva chiesto di premere un tasto corrispondente alla posizione del target precedentemente presentato, nella seconda veniva semplicemente ripresentato il punto di fissazione e i partecipanti dovevano astenersi dal rispondere. In questo studio è stato registrato, post stimolazione, un aumento dei tempi di risposta, segnalando un processo di tagging inibitorio alterato rispetto alla condizione pre stimolazione (Muggleton, Chen, Tzeng, Hung e Juan, 2010).

Questi studi sostengono che, nonostante i FEF siano conosciuti per il loro ruolo nel controllo dei movimenti oculari, questi hanno evidentemente anche un ruolo nel controllo inibitorio degli stimoli visivi (Muggleton, Chen, Tzeng, Hung e Juan, 2010).

1.4 Multi item localization task (MILO)

Il MILO (multi item localization) task è un compito di ricerca visiva di target multipli e in sequenza introdotto nel 2004 da Iann M. Thornton e Todd S. Horowitz nell'articolo "*The multi-item localization (MILO) task: Measuring the spatiotemporal context of vision for action*". Il MILO trova le sue basi teoriche nel paradigma di ricerca visiva (*visual search*) ma diversamente da quello, il compito proposto da Thornton e Horowitz consiste nella ricerca sequenziale di più elementi bersaglio ponendo l'attenzione sia sugli aspetti temporali che spaziali del comportamento. E' proprio nella componente temporale che troviamo l'originalità di questo compito di ricerca visiva. Il compito nella variante presentata dagli autori consiste nell'individuare 4 target (lettere alfabetiche) e selezionarli con il mouse in ordine alfabetico (si possono utilizzare target di natura diversa e con diverse lunghezze di sequenze). Dunque il MILO task richiede una risposta diretta e immediata proprio perché gli autori vogliono studiare come il soggetto si relaziona in modo diretto con gli stimoli ambientali. Il compito si articola in diversi trial e per ognuno di questi viene misurato il tempo di reazione in due condizioni sperimentali distinte: *vanish* e *remain*. Nella prima gli stimoli presentati scompaiono dallo schermo dopo che sono stati cliccati dai partecipanti invece, nella condizione *remain* tutti gli stimoli rimangono sullo schermo per l'intera durata del trial. I partecipanti dovrebbero avere tempi di reazione più corti nella condizione *vanish* soprattutto verso la fine della sequenza di target poiché ci sono progressivamente meno stimoli da esaminare nel campo visivo. I risultati, tuttavia, hanno dimostrato che le azioni di selezione del target passato influenzano la risposta del target corrente anche nella condizione *remain*, per il processo di "*inhibitory tagging*" elaborato da Klein (Thornton e Horowitz, 2004). Il processo di tagging inibitorio consiste in un processo

cognitivo per cui, in un compito di ricerca visiva, dopo aver rilevato uno stimolo, si tende a mettere un “tag” su quella posizione così da impedire all’attenzione di ritornare sullo stimolo precedentemente selezionato e dunque risparmiare tempo ed energie cognitive (Klein, 1988). In studi successivi Thornton e Horowitz hanno riproposto il MILO task ma presentando target in movimento. Dai risultati è emerso anche che la memoria per i target precedenti a quello corrente veniva progressivamente eliminata, suggerendo quindi che, nello studio del 2004, era la posizione del target ad essere soggetta al processo di tagging inibitorio e non il target in sé (Thornton e Horowitz, 2008). Il MILO task è stato utilizzato anche in ambito diagnostico con pazienti affetti da deterioramento cognitivo vascolare (VCI). Dallo studio è emerso che, in base alla manipolazione delle condizioni del compito (vanish vs remain), vi era una sostanziale differenza nei tempi di reazione tra soggetti anziani sani e soggetti anziani con VCI. Poiché i cambiamenti patologici nella materia bianca spesso non sono visibili nelle neuroimmagini, il MILO è stato valutato come uno strumento interessante per identificare se fossero presenti, nella popolazione, deficit del VCI che non fossero legati al processo di invecchiamento cognitivo (Richards, Thornton, Bayer e Tales, 2021).

Il MILO è stato sviluppato sia come applicazione per iPad sia in versione online (Thornton e Horowitz, 2020). Nello studio che si propone di presentare questa tesi è stata utilizzata la versione online, avviata su un monitor, utilizzando come target una sequenza di 8 numeri rappresentati su delle palle da biliardo (Figura 1) che i partecipanti dovevano selezionare in ordine crescente il più velocemente possibile e con la massima accuratezza possibile in due condizioni sperimentali distinte (vanish e remain, che verranno approfondite più avanti in questo elaborato).

Abbiamo considerato questo compito di ricerca visiva interessante per validare la nostra ipotesi di ricerca poichè, consentendo di misurare il tempo di reazione tra un target e l'altro all'interno dello stesso trial, è possibile verificare se, dopo la TMS e quindi dopo l'inibizione dei neuroni FEF adibiti al processo di tagging inibitorio, vi è una differenza evidente nei tempi di reazione tra la condizione vanish e quella remain.

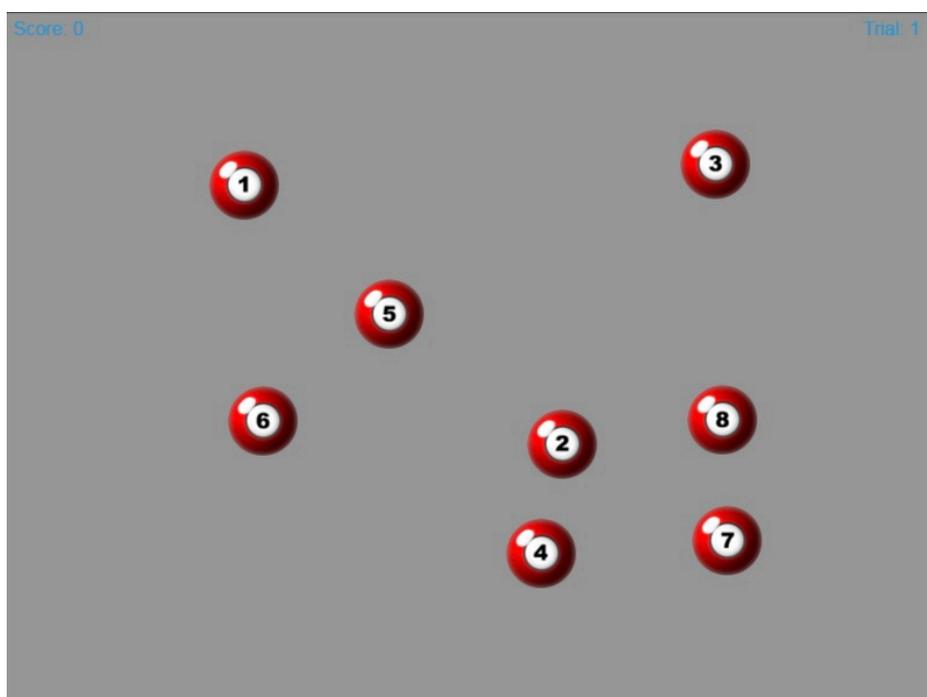


Figura 1. Milo task somministrato in questo studio con stimoli da 1 a 8 presentati sia in condizione vanish che remain.

2. Metodologia

2.1 Partecipanti

In questo studio, sono stati testati un totale di 12 soggetti volontari, di età compresa tra i 19 e i 25 anni (per una media di 22 anni) selezionati tra gli studenti della facoltà di Psicologia dell'Università di Padova. Il suddetto campione è composto da 5 partecipanti di sesso maschile (pari al 42%) e 7 di sesso femminile (pari al 58%). I soggetti sono stati selezionati in modo da avere un campione formato in modo misto tra destrimani e mancini, con perfetta acutezza visiva e in uno stato di salute ottimale. A tutti i partecipanti, previo inizio dell'esperimento, è stato fatto leggere e firmare un modulo informativo e di consenso alla partecipazione e al trattamento dei dati, nonché un questionario per assicurarsi che nessun soggetto presentasse patologie o traumi che avrebbero potuto aumentare i rischi legati all'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica (TMS). L'intera procedura è stata precedentemente approvata dal Comitato Etico della Ricerca Psicologica. Per l'intera durata dell'esperimento i partecipanti sono stati tenuti all'oscuro dello scopo dello studio e solo alla fine dell'ultima sessione sperimentale sono state date loro delucidazioni sulla nostra ipotesi sperimentale e sul ruolo della stimolazione magnetica transcranica.

2.2 Strumenti utilizzati

Per verificare la nostra ipotesi sperimentale, sono stati utilizzati diversi strumenti: la TMS e la neuronavigazione stereotassica (mediante il programma *Brainsight*, la telecamera a raggi infrarossi *Polaris*). Il programma per la neuronavigazione era stato installato su un computer Apple fisso, mentre per la somministrazione del MILO task,

sia pre che post stimolazione, è stato usato un altro computer con schermo di grandezza pari a 53x32 cm. Per permettere ai partecipanti di avere una posizione salda durante la stimolazione e per mantenere stabile il punto di fissazione durante il compito, ci siamo serviti di un poggia-mento fissato sul tavolo di fronte al computer. Infine, per sostenere il *coil* durante la stimolazione abbiamo utilizzato un braccio meccanico che garantisca la stabilità e la precisione della stimolazione.

2.2.1 Stimolazione magnetica transcranica

La TMS è un metodo di neuromodulazione non invasivo che, grazie alla produzione di un campo magnetico, è in grado aumentare o ridurre l'eccitabilità corticale di specifiche aree del cervello. Questa stimolazione è in grado, dunque, di interferire con la normale attività dei neuroni e per questo viene utilizzata sia in ambito terapeutico che in campo di ricerca.

Il funzionamento della stimolazione magnetica transcranica si basa sulla legge di Faraday-Neumann-Lenz sull'elettromagnetismo. Per stimolare l'area corticale, la TMS manda dei brevi impulsi elettrici verso il *coil*, i quali a loro volta generano un breve impulso magnetico che si sviluppa perpendicolarmente rispetto al precedente impulso elettrico. Il campo magnetico appena generato a questo punto libera un impulso temporaneo di corrente elettrica sulla superficie sottostante, stimolando l'area in esame sulla corteccia cerebrale. La TMS può essere utilizzata con diverse modalità: impulsi singoli, doppio impulso, TMS ripetitiva, e theta burst (Parkin et al.,2015). L'inibizione e/o l'attivazione dell'area che si decide di stimolare si ottiene in base alla modalità e frequenza che si sceglie di adoperare: ad esempio la TMS ripetitiva a bassa frequenza (1Hz) per 1500 secondi, utilizzata in questo studio, genera un'inibizione dell'area

stimolata per circa metà del tempo di stimolazione (dunque per i successivi 12-13 minuti).

Nello studio qui presentato, è stata utilizzata l'apparecchiatura di modello Magstim Rapid2, in grado di riprodurre ogni tipologia di impulso (eccetto il theta burst) con una bobina (*coil*) a raffreddamento dinamico a forma di otto. Il *coil* è stato collegato tramite un tubo ad un sistema di ventilazione che gli ha permesso di non surriscaldarsi per l'intera durata della stimolazione.

Con la TMS, dunque, è possibile stimolare o inibire con grande accuratezza una specifica area cerebrale. Tuttavia, non è possibile vedere direttamente l'area sottostante e, proprio per questo, è necessario far uso di altri strumenti che sono in grado di localizzare e mappare il cervello in modo preciso. Per la localizzazione si possono utilizzare diversi metodi: landmark anatomici esterni, metodi funzionali, oppure la neuronavigazione. Quest'ultima è stata la metodologia scelta per il nostro esperimento.

2.2.2 Neuronavigazione

Con il termine “neuronavigazione” si intende tutto l'insieme di strumenti (hardware e software) in grado di ricostruire tridimensionalmente delle immagini neuro-anatomiche del cervello. In questo studio, per la neuronavigazione è stato utilizzato il programma *Brainsight TMS* (versione 2.3.8), introdotto sul mercato negli anni 2000. Questo software ci ha permesso di effettuare una neuronavigazione basata su immagini attraverso la ricostruzione curvilinea. *Brainsight* utilizza il template dell'*International Consortium for Brain Mapping del Montreal Neurological Institute (MNI152)* che è stato creato attraverso una media delle scansioni dei cervelli di 152 soggetti in stato di salute, ed è ad oggi il sistema più diffuso in questo ambito.

Come hardware invece, è stata utilizzata una telecamera ad infrarossi (*Polaris*), in grado di rilevare la localizzazione di sfere raggruppate a tre e di riportare la loro posizione sul software *Brainsight TMS*.

Il gruppo di sfere è stato posizionato strategicamente su una fascetta, posta sulla testa del soggetto (*subject tracker*), e su un pointer (*navigation pointer*) con il quale, nella fase di set up, sono state indicati i vari punti sul soggetto corrispondenti alle coordinate del template. Grazie alla triangolazione tra la posizione delle sferette sulla fascia, i landmark anatomici (che sono stati identificati sia sul cranio dei partecipanti che sul template MNI152) e la telecamera, il programma adatta automaticamente le coordinate del template MNI a forma e dimensioni del cranio del soggetto, permettendo dunque di localizzare il punto sul cranio corrispondente all' area desiderata per la stimolazione.

2.3 Stimoli e procedura sperimentale

La procedura sperimentale è stata adattata partendo dallo studio di Ian M. Thornton e Todd S. Horowitz "*Searching Through Alternating Sequences: Working Memory and Inhibitory Tagging Mechanisms Revealed Using the MILO Task*" (Thornton e Horowitz, 2020) che si proponeva di esaminare il meccanismo di tagging inibitorio attraverso un compito di ricerca visiva. Venivano presentati una sequenza di numeri e lettere in due diverse condizioni sperimentali: seguendo una sequenza precisa e in ordine misto, entrambe sono state presentate sia in condizione vanish che in condizione remain. Nella condizione vanish gli stimoli scomparivano dallo schermo una volta cliccati, mentre nella condizione remain gli stimoli rimanevano sullo schermo anche dopo esser stati cliccati.

Come prima cosa con una procedura mista craniometrica e funzionale, è stata trovata

l'area adibita al controllo del movimento della mano (posta a circa 3cm di distanza da CZ nell'emisfero controlaterale alla mano dominante di ogni soggetto). Una volta trovato il sito che elicitava la maggiore risposta di movimento della mano che fosse il più possibile localizzato in prossimità del first dorsal interosseus muscle, sono stati mandati singoli impulsi magnetici partendo con un'intensità di protocollo pari al 65% e modulando l'intensità in base alla sensibilità individuale (una sorta di staircase modificata) fino a trovare la soglia motoria a riposo (intensità per la quale viene elicitata una risposta visibile – ovvero un movimento della mano - nel 50% dei casi).

Successivamente, il partecipante è stato fatto accomodare di fronte al monitor, dove era stato precedentemente avviato il MILO task e gli è stato chiesto di appoggiare il mento sul rispettivo sostegno (regolabile manualmente in altezza) posto ad una distanza di 68.5 cm dallo schermo. A questo punto il partecipante ha potuto iniziare lo svolgimento del compito partendo da 4 trial di prova. Una volta assicuratosi che il compito fosse stato correttamente compreso, è iniziata la somministrazione dei trial sperimentali. Il compito è composto da 2 blocchi ognuno con 32 trial in due condizioni sperimentali: vanish e remain, presentate in ordine casuale, per una durata complessiva di circa 13-15 minuti.

Dopo la prima somministrazione del task, è stata condotta la neuronavigazione e, successivamente, la stimolazione magnetica. L'utilizzo del *coil* raffreddato ci ha permesso di poter continuare la stimolazione per 25 minuti senza interruzione. I partecipanti sono stati forniti di tappi per le orecchie al fine di non creare eccessivo disturbo con il rumore del sistema di raffreddamento. Una volta terminata la stimolazione, è stato somministrato nuovamente il MILO task, con le medesime procedure della prima somministrazione. Le tre sessioni venivano somministrate con almeno due giorni di distanza le une dalle altre per evitare qualsiasi tipo di interferenza

prolungata nel tempo della TMS.

Le uniche sessioni escluse dalla neuronavigazione sono state quelle dove siamo andati a stimolare l'area Cz. In questo caso abbiamo trovato il punto tramite landmark anatomici esterni.

Tutti i soggetti sono stati chiamati a svolgere tre sessioni sperimentali e le aree stimulate sono state rFEF (right frontal eye field), lFEF (left frontal eye field) e Cz. Ognuna di queste è stata stimolata in ogni partecipante in una sessione diversa, seguendo un ordine randomizzato a blocchi deciso durante la fase di costruzione dell'esperimento. Durante l'ultima sessione, è stato fatto compilare al partecipante il modulo per il compenso per la partecipazione al progetto sperimentale e sono state date delucidazioni sull'ipotesi di ricerca.

3. Risultati

Abbiamo analizzato le differenze dei tempi di risposta tra item successivi nella sequenza (SRT) utilizzando 3 ANOVA a misure ripetute, una per ciascuna delle aree stimolate con TMS (Cz, lFEF e rFEF). Abbiamo utilizzato i seguenti predittori: il numero di item, la condizione vanish vs remain e il momento della somministrazione del compito rispetto alla TMS (tempo: pre- vs post- stimolazione).

Abbiamo riscontrato alcuni risultati comuni in tutte le aree cerebrali prese sotto esame in questo studio. In primo luogo, la variabile numero di item è risultata sempre significativa ($p < 0.001$); infatti i tempi diminuiscono all'aumentare del numero di item. Per quanto riguarda invece la condizione vanish-remain e il numero di item non è stata riscontrata alcuna significatività ($p > 0.05$); questo potrebbe indicare la presenza del processo di tagging inibitorio. Infatti, la presenza di un meccanismo che inibisce le porzioni di spazio già analizzate è supportata dal non aumento dei tempi di risposta nella condizione remain rispetto a quella vanish. Questo dato avvalorava di conseguenza la letteratura di riferimento esaminata nel primo capitolo.

Entrando nel dettaglio, nell'area Cz è risultata significativa la variabile vanish-remain ($F_{2,9}=10.732$; $p=0.007$; $\eta^2=0.012$), e sembra che la condizione vanish sia sempre mediamente più veloce. È significativa anche la differenza di tempo tra il pre- e post-stimolazione TMS ($F_{2,9}=5.489$; $p=0.039$; $\eta^2=0.006$) dove il post è leggermente più

veloce, andando ad indicare un possibile effetto di apprendimento del compito dovuto alla pratica (Figura 2).

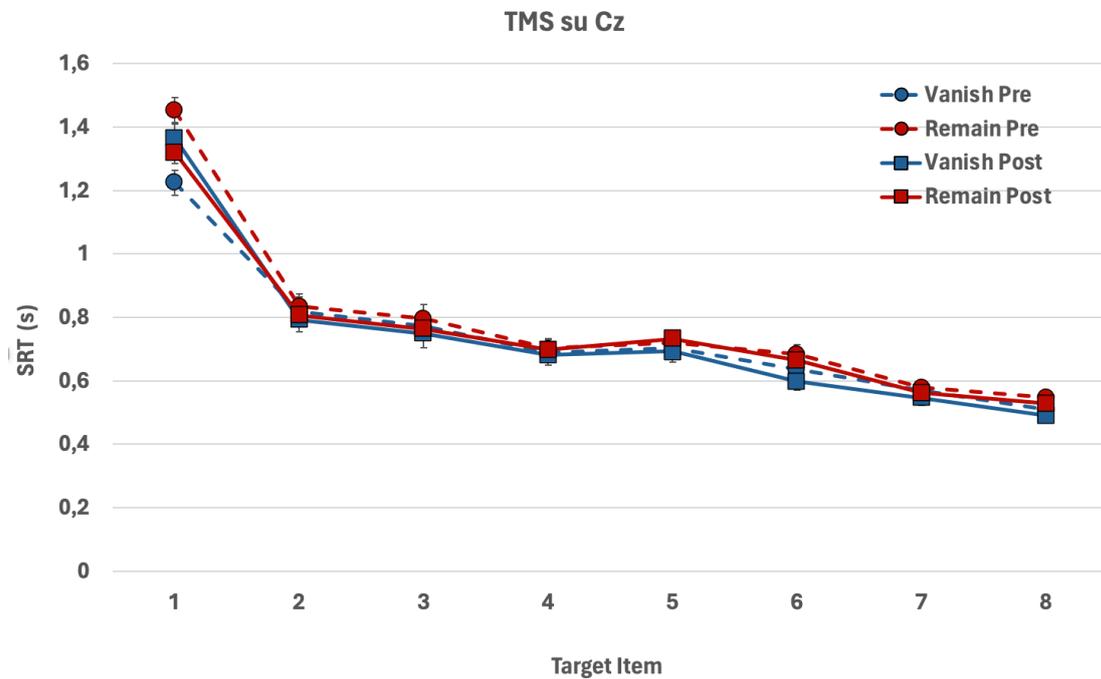


Figura 2. Medie su Cz dei tempi di reazione (SRT) tra item successivi nella sequenza indicati nelle condizioni: vanish pre-stimolazione, vanish post-stimolazione, remain pre-stimolazione, remain post-stimolazione.

Nell'area IFEF non risulta significativa la differenza di tempo tra il pre e post TMS ($F_{2,9}=0.013$; $p=0.911$), al contrario abbiamo trovato significatività nella variabile vanish-remain ($F_{2,9}=28.401$; $p<0.001$; $\eta^2=0.025$). In questo caso, i tempi di risposta (SRT) nella condizione vanish risultano più piccoli rispetto ai tempi della condizione remain in quanto quest'ultima è mediamente più lenta (Figura 3).

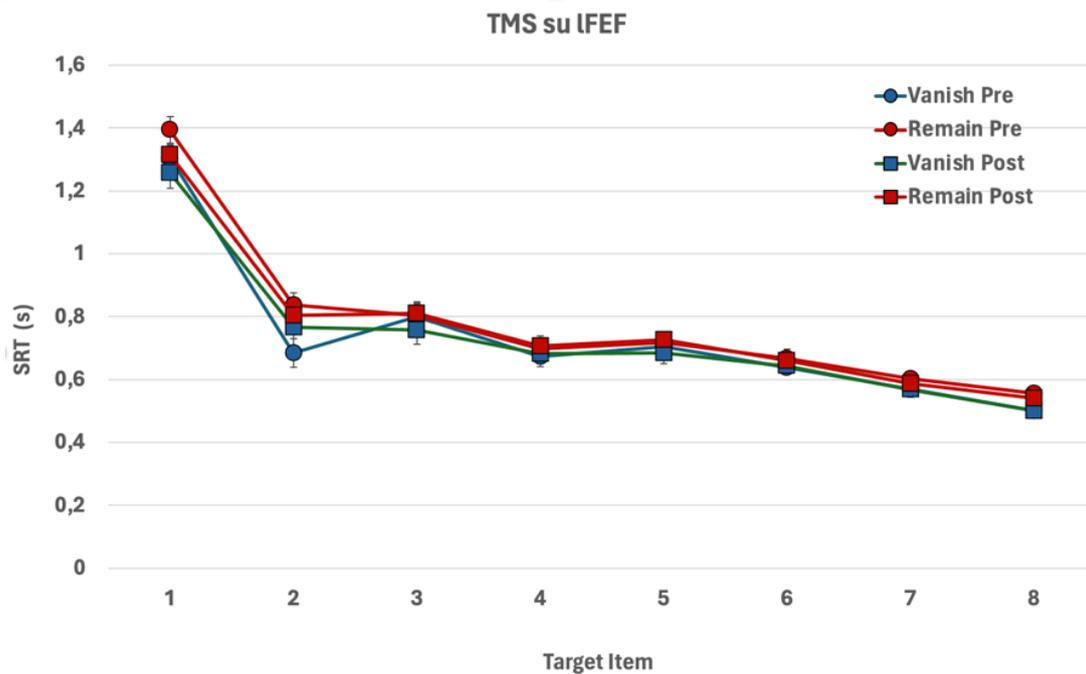


Figura 3. Medie su IFEF dei tempi di reazione (SRT) tra item successivi nella sequenza indicati nelle condizioni: vanish pre-stimolazione, vanish post-stimolazione, remain pre-stimolazione, remain post-stimolazione.

Infine, nell'area rFEF abbiamo trovato soltanto una tendenza alla significatività nella differenza tra vanish e remain ($F_{2,9}=4.487$; $p=0.058$; $\eta^2=0.003$) mentre la relazione tra pre e post stimolazione non presenta risultati significativi ($F_{2,9}=0.951$; $p=0.350$) (Figura 4).

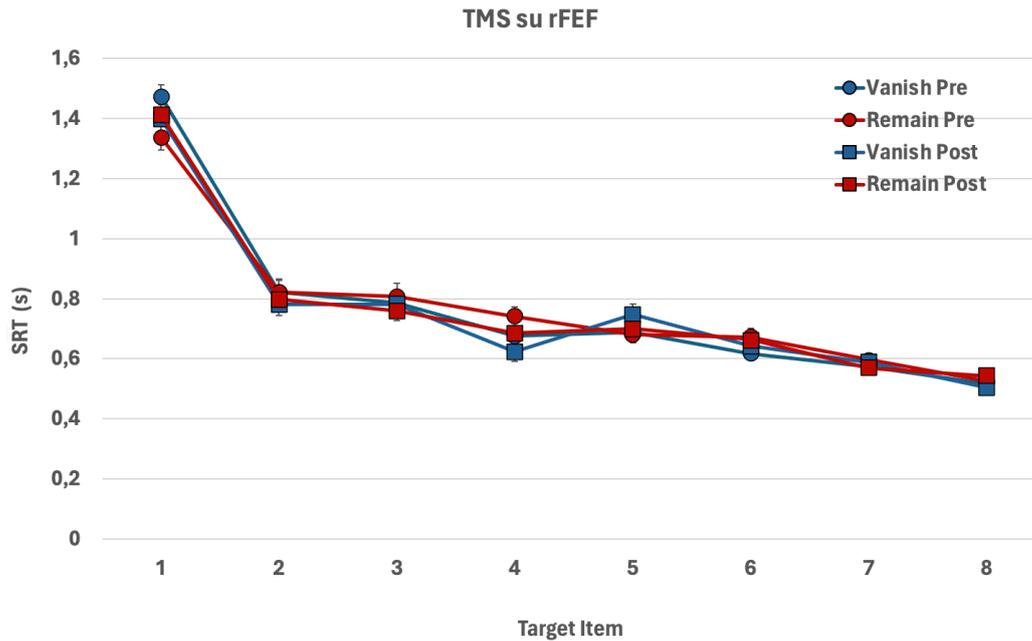


Figura 4. Medie su rFEF dei tempi di reazione (SRT) tra item successivi nella sequenza nelle condizioni: vanish pre-stimolazione, vanish post-stimolazione, remain pre-stimolazione, remain post-stimolazione.

Oltre alle ANOVA abbiamo ulteriormente indagato i dati ottenuti analizzando le slope della regressione lineare che descrive il decremento dei SRT in funzione del numero di item selezionato, le quali ci permettono di verificare se la diminuzione dei SRT è più rapida in alcune condizioni rispetto ad altre. Vista la grande differenza di tempi di risposta per il primo item, le slope sono state calcolate prendendo in considerazione gli item da 2 a 8. Slope meno inclinate richiederebbero, nella condizione remain, un meccanismo di tagging inibitorio meno efficace. Tramite queste analisi abbiamo visto che non è presente alcun dato significativo in nessuna delle aree stimolate, ma abbiamo rilevato una tendenza alla significatività di rFEF ($F_{2,9}=3.724$; $p=0.080$; $\eta^2=0.095$) nella variabile tempo (pre- vs post- stimolazione), indipendentemente dalla condizione vanish vs remain. Questo risultato però, sembra essere dovuto più ad una riduzione dei SRT ai

primi item, più che ad un aumento dei SRT negli ultimi item. Inoltre, la mancanza di una interazione con la condizione vanish vs remain non sembra suggerire la presenza di un tagging inibitorio meno efficace, che dovrebbe agire solo nella condizione remain.

4. Conclusioni

L'ipotesi dello studio era che il graduale decremento dei tempi di risposta (SRT) all'aumentare del numero di item nel compito somministrato post-stimolazione fosse inferiore (o nullo) rispetto a quelli ottenuti prima della stimolazione, a seconda dell'area stimolata e della condizione (vanish vs remain). In particolare, riducendo l'eccitabilità corticale e dunque la responsività dell'area responsabile per il tagging inibitorio, avremmo dovuto trovare un decremento meno marcato, o assenza di decremento, nei SRT all'aumentare del numero di item, solo per la condizione remain post-stimolazione, in cui tutti gli item restavano visibili per tutto il trial, mentre nessun effetto avremmo dovuto trovare tra pre- e post- stimolazione per la condizione vanish, in cui il tagging inibitorio non è necessario in quanto gli item spariscono fisicamente una volta selezionati.

Tuttavia, l'analisi dei dati raccolti nel corso delle sessioni sperimentali ha evidenziato la mancanza di effetti significativi della TMS su tutte le aree stimolate (Cz, rFEF, lFEF) in entrambe le condizioni (vanish vs remain). L'unico dato interessante è la tendenza alla significatività trovata in rFEF per quanto riguarda la variabile vanish-remain che andrebbe indagata ulteriormente, magari con un campione più ampio.

La mancanza di effetto della TMS potrebbe essere dovuta alla non accurata stimolazione delle aree corticali; dunque, potrebbe essere utile in futuro servirsi di MRI specifiche per ogni soggetto aumentando, in questo modo, l'accuratezza della localizzazione. Inoltre, potrebbe essere che i FEF non sono responsabili del tagging inibitorio, o ancora che questo meccanismo è distribuito su un network in cui l'attività di altre aree sopperisce alla ridotta funzionalità dei FEF.

In conclusione, i risultati trovati potrebbero sostenere l'ipotesi secondo cui il meccanismo di tagging inibitorio non risieda in una singola area, ma piuttosto essere il prodotto di una combinazione di aree (fronto-parietal attentional network) e dunque la mancanza di significatività emersa in questo studio sia dovuta alla mancata inibizione di tutte le aree possibilmente adibite al processo di tagging inibitorio.

5. Riferimenti bibliografici e sitografia

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.

Cherry, E. C. (1953). Some Experiments on the Recognition of Speech, with One and with Two Ears. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 25(5), 975–979.

Fan, J., McCandliss, B. D., Sommer, T., Raz, A., Posner, M. I. (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(3), 340–347.

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.

Klein, R. (1988). Inhibitory tagging system facilitates visual search. *Nature* 334, 430–431.

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. *The Journal of Neuroscience*, 39(11), 2114–2124.

Muggleton, N. G., Chen, C., Tzeng, O. J. L., Hung, D. L., Juan, C. (2010). Inhibitory control and the frontal eye fields. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(12), 2804–2812.

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.

Parkin, B. L., Ekhtiari, H., Walsh, V. F. (2015). Non-invasive Human Brain Stimulation in Cognitive Neuroscience: A Primer. *Neuron*, 87(5), 932–945.

Richards, E., Thornton, I. M., Bayer, A., Tales, A. (2021). Inhibitory control deficits in vascular cognitive impairment revealed using the MILO task. *Neuropsychologia*, 155(107794), 1-9.

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), 1-12.

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

Vernet, M., Quentin, R., Chanes, L., Mitsumasu, M. A., Valero-Cabre, 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), 1-24.

Wolfe, J. M. (2020). Visual Search: How do we find what we are looking for? *Annual Review of Vision Science*, 6(1), 539–562.

Sitografia

Attenzione. State of Mind. <https://www.stateofmind.it/attenzione-2/>