



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale (DPG)

Corso di laurea in Scienze Psicologiche dello Sviluppo, della Personalità e delle Relazioni
Interpersonali

Elaborato finale

L'INIBIZIONE DI RITORNO NEI PRINCIPALI DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO

Relatore

Prof. Andrea Facoetti

Laureanda: Angela Meucci

Matricola: 2075100

Anno Accademico: 2025/2026

INDICE

INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1: IOR e schizofrenia.....	6
CAPITOLO 2: IOR e ADHD.....	12
CAPITOLO 3: IOR e disturbi dello spettro autistico.....	18
CAPITOLO 4: IOR e dislessia.....	24
CAPITOLO 5: IOR e difficoltà nella coordinazione motoria (DCD) e nello sviluppo del linguaggio (DLD).....	30
DISCUSSIONE e CONCLUSIONI.....	36
BIBLIOGRAFIA.....	38

INTRODUZIONE

L'inibizione, cioè la capacità di modulare l'attenzione, il comportamento, i pensieri e le emozioni contrastando gli stimoli interni o esterni, è una componente essenziale del controllo cognitivo con finalità adattiva in quanto, riducendo le interferenze, consente una risposta più orientata all'obiettivo. Le competenze inibitorie, anche se rudimentali, sono già presenti nei primi mesi di vita, migliorano significativamente tra i 3 e 5 anni per poi raggiungere un plateau verso i 9 anni e mantenersi stabili per tutta l'età adulta. Tale capacità assume un valore fondamentale nella regolazione flessibile della percezione: l'esposizione continuativa e massiva ad innumerevoli input sensoriali e rappresentazioni interne, ha reso necessario dal punto di vista filogenetico ed ontogenetico lo sviluppo di un meccanismo di selezione delle informazioni basato su criteri di priorità che dipendono dalle caratteristiche dello stimolo (attenzione esogena o automatica guidata dallo stimolo con processi bottom up) e dai nostri interessi, aspettative, obiettivi e desideri (attenzione endogena o volontaria guidata da processi top-down). Emerge dunque il concetto di attenzione selettiva che si basa su meccanismi di filtraggio, inibizione e competizione tra i diversi stimoli a cui siamo esposti allo scopo di ridurre il carico cognitivo: il controllo strategico dell'attenzione migliora progressivamente dai 4 ai 12 anni per poi restare costante durante l'adolescenza e nell'età adulta a meno che non intervengano psicopatologie o patologie neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson) che ne compromettano il funzionamento (*Langley et al., 2001*).

E' evidente come la capacità di orientare l'attenzione risulti fondamentale nelle attività quotidiane, influenzi altre funzioni cognitive (apprendimento, memoria e percezione) e sia a sua volta influenzata da molte variabili (salienza percettiva e informatività del target, numero dei distrattori, motivazioni e aspettative dell'individuo, stato emotivo, esperienze precedenti) tra cui spicca la presentazione preventiva di una informazione sensoriale (indizio o cue) che, orientando la percezione, ottimizza il campionamento della scena: in particolare la presentazione di un bersaglio (target) preceduto da un cue nella stessa posizione determina una risposta più rapida (effetto facilitatorio) rispetto a quando cue e target vengono presentati in posizioni non coincidenti. Questo vantaggio tuttavia scompare e si trasforma in uno svantaggio se l'intervallo temporale tra la presentazione del cue e del target (cue-target onset asynchrony CTOA) è superiore ai 200-300 ms: a questo fenomeno, evidenziato per la prima volta da *Posner e Cohen* nel 1984 è stato dato il nome di inibizione di ritorno (IOR) ed è il meccanismo grazie al quale è possibile inibire il ritorno dell'attenzione su posizioni o

elementi già ispezionati così da favorire l'esplorazione di nuove aree e rendere la ricerca più veloce ed efficace: l'orientamento dell'attenzione verso "novità" si ottiene grazie a due effetti distinti dell'IOR (*Hilchey, 2016*) che dipendono dallo stato di attivazione del sistema oculomotore riflesso nel momento in cui l'IOR si genera: avremo dunque l'inibizione di input (precoce e mediata dal collicolo superiore) o l'inibizione di output (più tardiva e mediata dalla corteccia parietale posteriore). Grazie a questi due effetti postumi inibitori le ispezioni di ritorno non necessarie risulteranno minimizzate (*Klein et al., 2023*) in quanto l'inibizione di input rallenta l'accumulo di informazioni e la inibizione di output agisce come un bias contro la risposta: questa duplice natura degli effetti dell'IOR è risultata però un fattore confondente responsabile di conclusioni contrastanti da parte dei ricercatori che nel tempo si sono occupati dell'argomento. *Rafal (1989)* dimostrò l'importanza dei movimenti oculomotori nel determinismo dell'effetto IOR: a riprova di ciò si segnala come le lesioni del mesencefalo, che inibiscono la generazione di saccadi, impediscono lo IOR. L'effetto IOR integra quindi l'attenzione con i movimenti oculari e media tra le esigenze esogene ed endogene per l'orientamento nel campo visivo, fungendo da arbitro nella continua competizione tra controllo automatico e volontario dell'apparato oculomotore consentendo l'esplorazione dell'ambiente in modo strategico, sotto controllo volontario, senza continue distrazioni dovute a ripetute stimolazioni esterne.

Il presupposto teorico alla base di tutti gli studi che utilizzano l'IOR come indicatore indiretto comportamentale dell'orientamento attentivo è che questo effetto inibitorio agisca nella fase di disancoraggio dell'attenzione dal cue (attività mediata dalla corteccia parietale) e in quella successiva del riorientamento verso un nuovo oggetto o posizione di fissazione (attività mediata dai collicoli superiori): si comprende quindi come sia ampio il numero di variabili che ne condizionano l'andamento. *Wang e Klein (2010)* in una review esaustiva sull'argomento hanno evidenziato come l'effetto IOR sia modulato dall'età del soggetto esaminato (la capacità di disimpegno e shift dell'attenzione visiva compaiono dopo il primo mese di vita, migliorano progressivamente fino all'età scolare e diventano stabili verso i 9-10 anni), dalla complessità e dalla natura del compito, dalla presenza/assenza della matrice di ricerca, dalla salienza percettiva dello stimolo, dalla presenza/assenza del target, dalle dimensioni del display utilizzato, dalla staticità o meno della scena. Altro fattore determinante è infine il modo con cui si ottiene lo spostamento dell'attenzione: si distinguono a questo proposito compiti ad indizio singolo in cui l'attenzione del soggetto passa in modo endogeno, volontario dal cue al target e compiti a doppio indizio in cui l'attenzione del partecipante viene "agevolata" nel suo disimpegno dal cue in modo esogeno, attraverso la

presentazione di un secondo stimolo (cue back). Da quanto detto è evidente la necessità di uniformare i paradigmi di ricerca per evitare che i risultati ottenuti correlino più con il disegno dello studio che con il reale funzionamento attentivo dei soggetti esaminati.

Tutti i lavori basati sull'IOR hanno inoltre un altro limite, rappresentato dal fatto che l'osservazione comportamentale (tempi di risposta) può risultare poco accurata e influenzata da molte variabili: soggettività delle misurazioni, differenze individuali nella selezione della risposta, nella preparazione/esecuzione motoria, nella decisione percettiva, fenomeni di fatica ecc. Poiché l'attenzione verso uno stimolo visivo si riflette nei movimenti oculari, la sequenza delle saccadi e le fissazioni nel tempo e nello spazio rilevabili con la ricerca eye-tracking rappresentano una metodica alternativa più sensibile ed accurata che indica il livello di attenzione e i suoi spostamenti durante l'osservazione di una scena (IOR oculare); analogamente, la registrazione dell'attività elettrica neurale in risposta a stimoli sensoriali o di altra natura (ERP) indica in modo più sensibile le varie fasi della elaborazione percettiva, la selezione attentiva e i processi di amplificazione e soppressione sensoriale dello stimolo rappresentando quindi, nelle sue componenti N1 e P1, il correlato neurale dell'IOR.

Obiettivo di questa tesi è una rassegna critica della letteratura internazionale sull'utilizzo dell'effetto IOR come indicatore indiretto dell'orientamento attentivo nello sviluppo neuroatipico con particolare riferimento alla schizofrenia, ADHD, disturbi dello spettro autistico, dislessia, disordini della coordinazione motoria (DCD) e del linguaggio (DLD), condizioni psicopatologiche in cui i meccanismi attentivi risultano variamente e significativamente compromessi. Ognuno dei 5 capitoli si apre con un breve paragrafo che riassume le conoscenze attuali relative ai pattern attentivi atipici che caratterizzano questi soggetti.

CAPITOLO 1: IOR e schizofrenia

1.1 Schizofrenia e disfunzione cognitiva

La schizofrenia è un disturbo psichiatrico caratterizzato da sintomi positivi (deliri, allucinazioni, disorganizzazione del linguaggio, del pensiero e del comportamento), negativi (appiattimento affettivo, alogia, avolizione, ritiro sociale, anedonia) e da una disfunzione neuro-cognitiva e socio-cognitiva che costituisce la caratteristica centrale e duratura della malattia condizionando un esito funzionale sfavorevole in questi pazienti e determinando un declino cognitivo significativo nel corso degli anni. Quello dell'attenzione è uno dei domini cognitivi più compromessi (*Sharma e Antonova, 2003*) sia nella sua componente sostenuta che selettiva e vede implicate anomalie nei circuiti ippocampali e nei lobi frontali responsabili del comportamento perseverativo e dell'incapacità di inibire le risposte: le ricerche in questo ambito hanno utilizzato gli effetti di facilitazione e inibizione presenti nei compiti di orientamento dell'attenzione non solo nei pazienti ma anche, a fini di screening, nelle popolazioni ad alto rischio (parenti di primo grado di schizofrenici) (v. *Cornblatt, 1985*).

E' in quest'ottica che l'effetto IOR ha assunto un ruolo significativo nella ricerca consentendo di definire le caratteristiche dell'orientamento dell'attenzione in questa tipologia di pazienti.

1.2 L'effetto IOR nei pazienti schizofrenici.

I numerosi studi che, in passato, hanno misurato l'effetto IOR nei pazienti schizofrenici hanno mostrato risultati contraddittori documentando di volta in volta un effetto IOR normale, assente, oppure presente ma attenuato in ampiezza e/o ritardato nella comparsa. Alcuni autori hanno ipotizzato che le differenze riscontrate nell'andamento dell'IOR dipendessero dal paradigma utilizzato (cue singolo vs. doppio indizio), dalla posologia del trattamento farmacologico e dalla gravità/durata della malattia. Già *Klein (2005)* aveva osservato che nei compiti a indizio singolo l'IOR degli schizofrenici era ritardato e di minore ampiezza rispetto ai controlli sani, segno di difficoltà a spostare l'attenzione dal cue in modo endogeno; al contrario l'IOR era pressoché normale nei compiti che prevedevano la presentazione di un secondo cue nella posizione di fissazione, segno che il controllo esogeno dell'attenzione in questi pazienti era adeguato.

Una meta-analisi curata da *Mushquash et al. (2012)* ha rappresentato un punto di svolta sia per quanto riguarda la interpretazione delle incongruenze rilevate in passato sia per i suggerimenti metodologici da applicare alla ricerca futura: sono stati analizzati 15 studi pubblicati tra il 1994 e il 2010 che differivano tra loro per ampiezza del CTOA (66 ms-1500 ms) e tipo di compito somministrato: compito IOR a singolo segnale (8 studi), oppure a doppio segnale (5 studi) o entrambi (2 studi). Altre variabili non erano specificate in tutti i lavori (gravità del quadro clinico, posologia del trattamento farmacologico, durata di malattia) lasciando irrisolti pertanto alcuni aspetti che sono stati oggetto di studi successivi più rigorosi ed esaustivi. Dalla meta analisi è emerso che: a) nei pazienti schizofrenici l'IOR è presente ma compare più tardivamente rispetto ai controlli (punto di crossover medio 758 ms vs 293 ms); b) l'IOR nei pazienti è meno intenso ma aumenta con l'aumentare del CTOA; c) non ci sono differenze significative tra pazienti e controlli nel compito con doppio cue mentre nel compito a indizio singolo (che indica indirettamente il disancoraggio volontario dell'attenzione dal cue) i pazienti schizofrenici mostrano un IOR significativamente più debole rispetto ai controlli. Le diverse conclusioni a cui erano giunti gli studi precedenti vengono ricondotte fondamentalmente alla procedura IOR utilizzata per cui Mushquash suggerisce l'utilizzo di paradigmi con cue back per evitare che il lento disimpegno dell'attenzione endogena possa oscurare l'IOR. L'ipotesi conclusiva dunque che emerge da questa meta-analisi è che nei paz con schizofrenia l'effetto IOR sia presente ma ritardato e debole per un'anomalia nei processi di disancoraggio volontario (endogeno) dell'attenzione: clinicamente ciò si traduce in una tendenza a perseverare su dettagli (anche irrilevanti) con ipervigilanza e ad avere uno scarso controllo endogeno sui processi attentivi.

Hu et al. nel 2014 contestarono l'ipotesi interpretativa di Mushquash sostenendo che il deficit di IOR negli schizofrenici fosse da attribuire non a difficoltà nel disancoraggio dell'attenzione ma ad un deficit nel rilievo di nuove informazioni e ad un difetto nel meccanismo di abitudine nella risposta di orientamento. A questo scopo gli autori hanno utilizzato un compito ad indizio singolo e manipolato la valenza emotiva (volto minaccioso vs volto scomposto) del cue (esperimento 1) o del bersaglio (esperimento 2) per valutare se e come l'emotività (negativa) avesse un ruolo nel modulare l'effetto IOR: a differenza dei controlli, che mostravano un "effetto tetto" in entrambi gli esperimenti, nei pazienti schizofrenici si registrava una totale assenza di IOR con lo stimolo volto minaccioso indifferentemente che questo fosse presentato come cue o come target suggerendo che, oltre ad una difficoltà nel disengagement attentivo, lo stimolo a valenza emotiva negativa determina in questi pazienti

anche una ridotta assuefazione tale da annullare l'effetto IOR generato dal cue e compromettere il rilevamento/assuefazione di nuove informazioni.

Per valutare se gli stimoli emotivi a valenza positiva modulassero l'effetto IOR in modo analogo a quanto osservato con stimoli negativi *Yu et al. (2026)* hanno utilizzato stimoli visivi a valenza emotiva positiva con diverso livello di eccitazione (alto, basso, neutro) e valutato, tramite l'effetto IOR, le fasi di disimpegno e riorientamento dell'attenzione in 32 pazienti schizofrenici cronici: la manipolazione emotiva del cue ha generato un effetto IOR minore nella prova con stimolo ad elevata eccitazione positiva, segno di una difficoltà di disengagement dell'attenzione da stimoli emotivamente significativi che catturano e mantengono automaticamente l'attenzione spaziale ritardando il rilevamento di nuovi target; quando invece è stata manipolata la valenza emotiva del target i paz schizofrenici, a differenza dei controlli, hanno mostrato un effetto IOR pressochè uguale in tutte le condizioni di eccitazione emotiva suggerendo l'ipotesi di una asimmetria dipendente dalla fase di elaborazione attentiva: l'elevato livello di eccitazione emotiva positiva del cue rende difficile il disengagement dell'attenzione, mentre l'anedonia anticipatoria tipica di questi pazienti determina, nella fase di riorientamento dell'attenzione verso target a valenza emotiva positiva, una scarsa motivazione all'avvicinamento con assenza di modulazione dell'effetto IOR da parte dello stimolo emotivo. La conclusione cui si giunge dunque riassumendo i dati emersi dai due studi sopra illustrati è che nei paz schizofrenici la valenza emotiva degli stimoli visivi (positiva o negativa) modula l'effetto IOR in misura diversa in base alle fasi dell'orientamento attentivo: in particolare gli stimoli a valenza negativa catturano l'attenzione senza fenomeni di assuefazione, mentre quelli a valenza positiva non sono sufficienti a motivare il riorientamento dell'attenzione a causa dell'anedonia anticipatoria presente in questo tipo di pazienti, specie in quelli con elevati punteggi per i sintomi negativi.

Anche il contenuto sociale dello stimolo visivo influenza l'effetto IOR negli schizofrenici: *Nestor et al. (2010)* hanno infatti dimostrato che in questi pazienti l'utilizzo dello sguardo direzionale come indizio determina solo un effetto facilitatorio: l'assenza di effetto IOR per segnali sociali correla con una maggiore gravità dei sintomi della malattia e con un maggiore deterioramento neuropsicologico.

Coerentemente con quanto suggerito dalla meta-analisi di Mushquash la quasi totalità degli studi successivi al 2012 ha utilizzato compiti a doppio indizio contribuendo all'ampliamento delle conoscenze anche attraverso l'utilizzo concomitante di altre tecniche non comportamentali (ERP e eye tracking) che hanno migliorato la comprensione dell'effetto

IOR e dei suoi correlati neurobiologici. A questo proposito, la presenza di un effetto IOR nei pazienti schizofrenici è stata confermata da *Tang et al. (2015)* attraverso uno studio che ha messo a confronto l'effetto IOR con la tecnica ERP: utilizzando un compito a doppio indizio i pazienti schizofrenici avevano un effetto IOR del tutto sovrapponibile a quello dei controlli; la registrazione ERP mostrava invece un comportamento della componente N1 diverso nei due gruppi di partecipanti: negli schizofrenici infatti l'ampiezza di N1 nelle prove con indizi validi era simile a quella registrata nelle prove con indizi non validi, indicando quindi una scarsa differenza tra effetto facilitatorio ed inibitorio del cue e risultando perciò un indice più sensibile dei tempi di risposta nel tracciare l'IOR.

Anche la tecnica dell'eye tracking durante compiti di osservazione libera conferma la presenza dell'effetto IOR, seppur attenuato, in questa patologia: *Okada et al. (2021)* hanno analizzato i pattern spazio-temporali dei movimenti oculari di 122 pazienti schizofrenici cronici durante la visione libera di immagini di diverso contenuto monitorando il numero, l'ampiezza e la latenza delle prosaccadi e delle saccadi di ritorno e l'ampiezza dell'area esplorata ottenendo quindi informazioni indirette sulla efficacia della ricerca visiva in questo tipo di pazienti. Il lavoro di *Okada et al. (2021)* mostra una esplorazione visiva atipica con maggiore frequenza del numero e dell'ampiezza delle saccadi di ritorno (anti-saccadi 2-back o 3-back) che risultano anche meno ritardate rispetto ai controlli, confermando la presenza di un effetto IOR più debole; le saccadi in avanti sono risultate a loro volta meno frequenti e meno ampie comportando una significativa restrizione dell'esplorazione visiva rispetto ai controlli (8,4% vs. 31,3%). Gli autori hanno infine esaminato le correlazioni tra grado di compromissione dell'effetto IOR e alcune variabili cliniche concludendo che l'unico fattore significativo risultava essere il grado di declino cognitivo (differenza tra QI pre-morboso e QI attuale): ininfluenti i punteggi PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), la posologia degli antipsicotici e la durata di malattia. La compromissione del controllo dei movimenti oculari anche nella visione libera e il frequente e precoce ritorno dello sguardo a posizioni spaziali già esplorate, ostacola in questi pazienti la raccolta di informazioni dalle scene visive, influenza in modo significativo il loro comportamento quotidiano e può rappresentare un pratico biomarcatore per popolazioni cliniche e ad alto rischio (parenti di primo grado di soggetti schizofrenici).

Un recente lavoro di *Wu et al. (2025)* ha esaminato se anche nei paz schizofrenici fosse presente uno IOR basato sull'oggetto oltre che sulla posizione; nei paradigmi tradizionali di cueing spaziale indizio e target vengono presentati in contesti statici con oggetti che segnano la posizione (es. quadrato segnaposto che contiene il cue o il bersaglio): è evidente

dunque come l'IOR complessivo misurato possa considerarsi la sommatoria dell'effetto IOR basato sulla posizione e dell'IOR aggiuntivo basato sull'oggetto. In questo studio gli autori hanno separato le due componenti utilizzando un paradigma classico (condizione con oggetto presente) o un paradigma modificato in cui cue e target venivano presentati in uno spazio vuoto senza quadrato segnaposto (condizione senza oggetto). Nei pazienti schizofrenici l'IOR presentava le stesse caratteristiche di entità e latenza in entrambe le condizioni, cioè non si riscontrava IOR additivo basato sull'oggetto come se l'effetto del segnaposto fosse insignificante: questo dato concorda con altri presenti in letteratura che descrivono l'IOR basato sull'oggetto più piccolo, non obbligatorio e relativamente imprevedibile rispetto a quello più robusto basato sulla posizione.

Un altro campo di utilizzo dell'effetto IOR nei pazienti schizofrenici è quello di valutare l'orientamento dell'attenzione non visuo-spaziale: a questo proposito *Abbott et al. (2012)* hanno valutato se il deficit dell'IOR nei pazienti schizofrenici fosse di natura sovramodale utilizzando un paradigma di cueing uditivo e osservando che essi presentavano un IOR ritardato con pattern simile a quello evidenziato nei compiti visivi (difficoltà nel disimpegno attentivo). I risultati non erano influenzati dalla posologia della terapia (olanzapina) ma correlavano con la qualità delle prestazioni cognitive: a prestazioni peggiori corrispondeva un IOR più ritardato e ridotto in entità. A conferma della stretta correlazione tra deficit dello IOR e declino cognitivo in questi pazienti indipendentemente da altre variabili, *Liu et al. (2010)* hanno misurato l'effetto IOR di paziente con schizofrenia al primo episodio con quello di schizofrenici cronici (durata di malattia > 5 anni) omogenei per assenza di trattamento con antipsicotici, livello di istruzione, età di esordio della malattia, punteggio PANSS totale e CGI (Clinical Global Impression): da questo studio è emerso che nei pazienti al primo episodio l'effetto IOR era intatto per latenza ed entità (sovrapponibile a quello rilevato nei controlli sani) mentre negli schizofrenici cronici era ritardato e attenuato suggerendo una progressione del deficit di IOR nel corso della malattia direttamente proporzionale al numero di episodi psicotici e al declino cognitivo.

Concludiamo questa rassegna critica della letteratura citando il lavoro di *Schnell et al. (2019)* che hanno valutato gli apparenti effetti "protettivi" dell'uso di cannabis in paziente schizofrenici: è noto come l'uso cronico della cannabis produca danni permanenti a livello della memoria, attenzione visuo-spaziale, problem solving, flessibilità cognitiva (specie se assunta in giovane età) e rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di psicosi (*Gallinat et al., 2012*): sorprendentemente però i paz schizofrenici che usano cannabis da un tempo precedente l'esordio della malattia presentano minori deficit cognitivi rispetto agli

schizofrenici non consumatori. Attraverso la misurazione dell'effetto IOR in questi due gruppi gli autori sono riusciti a spiegare questa apparente contraddizione: l'effetto inibitorio, ritardato in entrambi i gruppi, era molto più robusto nei pazienti che avevano fatto uso di cannabis confermando dunque la minore compromissione delle funzioni cognitive in questo gruppo: gli autori ipotizzano che ciò sia dovuto non ad un ipotetico ed improbabile "effetto neuroprotettivo" del cannabinoide bensì a una minore vulnerabilità neurobiologica alle psicosi tanto che la malattia in questi paz era esordita solo dopo la carica additiva della cannabis e probabilmente non sarebbe mai comparsa senza la presenza del suo effetto facilitatorio. In definitiva gli autori concludono che il gruppo che aveva fatto uso di cannabis aveva di partenza un funzionamento più elevato (maggiore robustezza dell'effetto IOR) e una vulnerabilità minore alle psicosi rispetto al gruppo SCH che, avendo sviluppato la malattia spontaneamente, evidentemente si caratterizzava per una maggiore vulnerabilità alle psicosi e un peggiore funzionamento cognitivo iniziali che ne condizionavano negativamente la prognosi.

In sintesi:

- a) nella schizofrenia è presente un effetto IOR anche se ritardato e di minore entità rispetto ai controlli;
- b) i paradigmi di cueing spaziale a doppio indizio e con CTOA sufficientemente ampi (almeno 800 ms) appaiono i più indicati per ottenere misurazioni valide dell'effetto IOR;
- c) le tecniche di eye tracking e di ERP rappresentano una metodica più affidabile dell'IOR nel tracciare l'effetto inibitorio verso posizioni già ispezionate perché meno influenzate da variabili confondenti e capaci di fornire prove quantitative di una ricerca visiva inefficiente in questi pazienti;
- d) l'effetto IOR è modulato in modo diverso da stimoli a valenza emotiva negativa o positiva suggerendo la presenza di una asimmetria dipendente dalla fase di elaborazione attentiva con deficit sia di disengagement sia dei meccanismi di assuefazione e rilevamento di nuove informazioni;
- e) nel decorso della malattia l'effetto IOR si riduce progressivamente in relazione al declino cognitivo e al numero di episodi psicotici; altre variabili sembrano ininfluenti;
- f) la natura sopramodale dell'IOR suggerisce la presenza in questi pazienti di più deficit attentivi anche se i risultati di neuroimaging (fRMN) non hanno dimostrato alcuna differenza di attività nella rete fronto-parietale rispetto ai controlli sani (*Abbott et al., 2012*)

CAPITOLO 2: IOR e ADHD

2.1 ADHD e deficit attentivi.

L'ADHD (acronimo di attention deficit hyperactivity disorder) è uno dei disturbi più comuni del neurosviluppo caratterizzato da distrazione, dimenticanze, impulsività ed irrequietezza motoria. La prevalenza stimata è del 3-5% nella popolazione infantile e del 2,5% nella popolazione adulta (con rapporto M:F = 3:1) senza differenze significative di etnia, area geografica e status socio-economico suggerendo quindi una vulnerabilità genetica, neurobiologica e neuropsicologica (*Posner et al., 2020*) alla base di un comportamento che si evidenzia in modo particolare a fronte delle richieste scolastiche (il contesto culturale slantizza la componente neurobiologica). All'interno di questa etichetta diagnostica troviamo una popolazione estremamente eterogenea per manifestazioni sintomatologiche, grado di funzionamento, decorso clinico e risposta al trattamento farmacologico, per cui definiamo l'ADHD come un disturbo dimensionale in cui la prospettiva evolutiva ha un ruolo fondamentale. Sebbene l'ADHD sia considerato un disturbo neurologicamente eterogeneo causato da molteplici disfunzioni neuroevolutive, i processi attentivi risultano centrali nella spiegazione dei vari deficit: tra i domini funzionali compromessi, quelli dell'attenzione selettiva e dell'attenzione sostenuta occupano un ruolo centrale nel determinismo dei sintomi. In particolare la attenzione visuo-spaziale appare disfunzionale nei bambini con ADHD, con riscontro di deficit di orientamento lateralizzati o globali (*Swanson, 1991; Carter, 1995; Perchet, 2001*) parzialmente confermati da ampie meta-analisi (*Huang-Pollock, 2003; Hokken MJ, 2023*) che, pur senza giungere a dati conclusivi, rilevano un deficit del controllo attentivo endogeno, l'integrità dell'orientamento attentivo esogeno, prestazioni peggiori in termini di accuratezza e velocità di risposta nei compiti di ricerca seriale rispetto a quelli in parallelo e una lateralizzazione nei tempi di reazione (con ritardi di risposta quando gli stimoli sono presentati nel campo visivo sinistro) suggerendo l'ipotesi un deficit dell'emisfero dx. *Klein et al. (2025)* sostengono però che i deficit di ricerca visiva nell'ADHD non dipendono da una compromissione primaria dell'attenzione selettiva ma da una difficoltà nella regolazione dei livelli di eccitazione che riducono la capacità di controllare le interferenze e quindi compromettono la elaborazione del segnale sia nel tempo che nello spazio: ciò si traduce in risposte comportamentali più lente e meno accurate nelle prove che testano l'attenzione bottom up nonostante le pendenze della ricerca (*Mason et al., 2003*) risultino sovrapponibili ai controlli, suggerendo quindi un'attenzione intatta ad un target visivamente

saliente. Per quanto riguarda le prove che testano il controllo endogeno dell'attenzione i risultati dipendono da alcune variabili: a) difficoltà del compito (*Mullane e Klein, 2008*) in quanto capace di condizionare lo stato di eccitazione emotiva dei soggetti che in caso di noia (per compiti troppo facili) o stress (per compiti troppo difficili) risultano meno efficienti, mentre in compiti con livelli ottimali di stimolazione le loro difficoltà scompaiono; b) durata del controllo attentivo (*Olivers e Humphreys, 2003*): sia nelle prove di ricerca visiva con anteprima diversa dal bersaglio (set negativo) sia in quelle con set positivo (stimolo visivo presentato nell'anteprima uguale al target) i bambini con ADHD hanno tempi di reazione più lunghi come se faticassero a "trasferire" la marcatura visiva (inibitoria o facilitatoria) dalla anteprima alla scena finale, segno appunto di difficoltà a gestire efficacemente il controllo top down nel tempo.

Le considerazioni precedenti sono state confermate anche dall'analisi combinata dei dati comportamentali ed elettrofisiologici ottenuti con la tecnica ERP (ampiezza ridotta delle componenti N1 e CNV e ampiezza maggiore della componente P2) che conferma l'integrità dell'orientamento esogeno dell'attenzione (*Perchet, 2001*) e attribuisce la lentezza e l'imprecisione delle prestazioni di questi soggetti ad un deficit di pianificazione strategica e di "aspettativa attiva" degli stimoli con difficoltà nel mantenere le informazioni rilevanti ottenute nella fase precoce fino alla fine del processo di elaborazione del compito (*Ortega, 2013*).

2.2 L'IOR nell'ADHD

La misurazione dell'effetto IOR si è rivelata di grande aiuto nel comprendere il ruolo dei deficit attentivi nei soggetti affetti da ADHD: già *Swanson (1991)* utilizzando varianti del paradigma di orientamento spaziale di Posner, aveva dimostrato il coinvolgimento di sistemi neurali diversi nell'orientamento dell'attenzione in questi pazienti riscontrando una sostanziale integrità dell'attenzione esogena e un deficit del controllo endogeno. Tuttavia bisogna attendere il 2003 per avere la prova oggettiva di tali risultati: il primo studio basato sull'effetto IOR si deve a *Li et al. (2003)* che hanno somministrato un compito IOR oculare con indizio singolo ad un piccolo campione di bambini con ADHD (11 soggetti affetti da ADHD sottotipo combinato) dimostrando con tecnica di eye tracking che le saccadi dirette verso il bersaglio cued venivano inizialmente facilitate e successivamente inibite a mano a mano che aumentava l'asincronia cue-target evidenziando la presenza del tipico profilo bifasico (facilitazione-inibizione) dell'IOR anche se di entità ridotta rispetto ai controlli: veniva

dunque dimostrato un deficit parziale dell'attenzione endogena senza alcun effetto direzionale (asimmetria destra-sinistra) in contrasto con quanto riportato in altri studi.

Alcuni anni dopo *Fillmore (2009)* ha nuovamente utilizzato l'effetto IOR e la tecnica di eye tracking allo scopo di valutare l'eventuale presenza di pattern attentivi diversi nelle diverse tipologie cliniche di ADHD. Sono stati reclutati 50 bambini affetti da ADHD (9-12 anni) suddivisi in base ai 3 sottotipi clinici: prevalentemente inattenti (ADHD/PI), combinati (ADHD/C) e combinati con disturbo oppositivo provocatorio (ADHD/C/ODD). Ad ogni partecipante sono stati somministrati 2 compiti: un compito IOR a doppio indizio (orientamento esogeno dell'attenzione) e un compito di controcomando (con segnale di stop uditivo) per valutare la capacità di inibizione volontaria della risposta oculare. Il compito visuo-spaziale prevedeva una risposta manuale e solo i bambini con ADHD/PI mostrarono un effetto IOR simile ai controlli, a differenza degli altri 2 sottotipi in cui l'effetto IOR era assente per qualunque CTOA. Nel compito di contro-comando si misurava l'inibizione volontaria delle saccadi e tutti i bambini con ADHD mostravano tempi di inibizione della saccade più lunghi rispetto ai controlli, indipendentemente dal sottotipo clinico. In conclusione lo studio di *Fillmore (2009)* conferma l'indipendenza delle due reti attentive e la notevole variabilità individuale nel controllo dell'attenzione in questa tipologia di pazienti: mentre tutti i sottotipi clinici presentano infatti un deficit nel controllo volontario, il controllo esogeno appare conservato nei soggetti con ADHD/PI coerentemente con un quadro clinico caratterizzato da minore distraibilità rispetto agli altri sottotipi; la difficoltà ad inibire le saccadi, a produrre antisaccadi e saccadi rapide, i tempi di risposta più lenti verso bersagli uncued, la tendenza ad eseguire un numero eccessivo di saccadi verso bersagli visivi suggeriscono l'ipotesi di un coinvolgimento del collicolo superiore che risulterebbe iperreattivo (*Overton, 2008*).

Oltre al deficit del controllo endogeno dell'attenzione visiva, i soggetti affetti da ADHD presentano anche problematiche a carico dell'attenzione uditiva (*Lin, 2017*) e dell'integrazione audiovisiva di stimoli complessi (*Molholm, 2020*): *Zhang (2024)* ha verificato quest'ultimo dato utilizzando un compito IOR e basandosi sul presupposto teorico che gli stimoli audiovisivi ne riducano l'entità in quanto migliorano la salienza percettiva del bersaglio contrastando l'efficacia dell'effetto inibitorio; per questo motivo è stato somministrato un compito IOR a doppio indizio in cui i target erano stimoli visivi, uditivi e audiovisivi: come atteso, per tutti i 3 tipi di bersaglio fu evidenziato un effetto IOR la cui entità differiva in base alla natura del target (maggiore per quelli visivi, intermedia per quelli audiovisivi, minore per quelli uditivi). Tuttavia nei bambini ADHD la differenza tra IOR visivo

e audiovisivo era minore rispetto ai controlli: lo studio conferma quindi in modo indiretto le difficoltà di integrazione audiovisiva tipiche di questi pazienti che, non riuscendo ad aumentare efficacemente la salienza percettiva del bersaglio rispondono basandosi sulla modalità dominante (quella visiva) riducendo così la differenza tra l'IOR unimodale e IOR bimodale.

Un recente studio di *Wang J. et al. (2025)* ha confermato il deficit di integrazione di stimoli audiovisivi in questi pazienti aggiungendo la valutazione di una ulteriore variabile (valenza emotiva del target): in questa condizione sperimentale si confermava la presenza di un effetto IOR minore per lo stimolo multimodale rispetto a quello visivo isolato e nel caso di valenza emotiva negativa del target (volto e voce impaurita), a differenza di quanto osservato nel gruppo di controllo in cui la condizione di emozione era ininfluente: evidentemente nei soggetti ADHD l'ulteriore indebolimento dell'effetto IOR è dovuto al bias attentivo che le emozioni negative provocano in questi soggetti inducendoli ad attribuire allo stimolo una elevata priorità di elaborazione. Questo studio conferma quindi le difficoltà dei bambini con ADHD ad elaborare gli stimoli visivi emotivi, a riconoscere le emozioni facciali (*Yuill, 2007*) e, in definitiva a percepire e rispondere adeguatamente ai segnali sociali provenienti dagli altri: *Wang (2026)* in uno studio successivo conferma questo funzionamento socio-cognitivo atipico manipolando la valenza sociale del cue: per il suo studio ha arruolato 31 bambini ADHD e utilizzato come primo cue la fotografia di un volto reale con sguardo deviato verso destra oppure verso sinistra seguito da un cue back ed infine da un bersaglio in posizione cued o uncued con 3 CTOA diversi (500 ms, 1200 ms e 2400 ms). I risultati mostrarono nei bambini ADHD l'assenza di effetto IOR per qualunque valore di CTOA, mentre nei controlli tale effetto, seppur debole, compariva per CTOA lunghi (2400 ms). In un secondo esperimento, uguale al precedente per design, veniva però presentato come cue iniziale un volto invertito (ruotato di 180°) con lo sguardo diretto a destra o a sinistra: in questo caso anche i bambini con ADHD mostravano un effetto IOR come i controlli. Il risultato complessivo dei due esperimenti suggerisce dunque che nei pazienti ADHD è evidente una difficoltà di orientamento attentivo esogeno verso lo sguardo sociale, particolarmente significativa verso il volto integro e minore verso il volto artefatto in quanto quest'ultimo possiede una minore componente "sociale" e quindi interferisce meno con l'orientamento dell'attenzione.

Infine illustriamo lo studio di *White (2007)* che ha indagato tramite un compito IOR spaziale e semantico la capacità degli adulti ADHD di inibire le interferenze proattive che ostacolano

la preparazione attentiva anticipatoria innescata dal segnale contestuale comportando un notevole dispendio di risorse cognitive e riducendo la velocità e l'accuratezza della risposta. A questo scopo sono stati reclutati 32 adulti con ADHD a cui è stato somministrato un compito di ricerca visuo-spaziale classico e un compito semantico in cui i due indizi erano costituiti da parole semanticamente non correlate (interferenze proattive) che precedevano il target (parola reale o non senso) presentato in posizione cued o uncued. I risultati mostrarono che nel compito spaziale i pazienti ADHD generavano un effetto IOR del tutto uguale ai controlli; nel compito semantico invece i soggetti ADHD, a differenza dei controlli, non mostrano effetto IOR ma solo un effetto facilitatorio quando la parola target era semanticamente congruente al primo cue e presentata nell'emicampo visivo sin: si conclude quindi che questi pazienti non sono in grado di inibire la interferenza proattiva derivante da categorie semantiche precedentemente suggerite: ciò impedisce loro di "dimenticare" le informazioni irrilevanti, sovraccarica la memoria di lavoro e compromette l'elaborazione delle nuove informazioni riducendo le prestazioni di questi pazienti. Tali risultati sono stati confermati anche da un lavoro di *Sidlauskaite et al. (2020)* che ha combinato la misurazione dell'effetto IOR e la tecnica ERP in cambi di compito: nei soggetti ADHD i tempi di risposta sono più lenti con evidenza di un controllo proattivo alterato e di una generale incapacità di utilizzare efficacemente le informazioni di cue con una attività preparatoria anomala riconducibili ad un deficit fronto-parietale oppure ad un eccessivo sforzo cognitivo oppure a una avversione per l'attesa, tipica in questo disturbo.

In sintesi la misurazione dell'effetto IOR nei soggetti affetti da ADHD ha permesso di chiarire alcuni aspetti del loro funzionamento attentivo dando ragione delle difficoltà riscontrate nell'apprendimento e nelle interazioni sociali. In particolare:

- a) gli studi che hanno utilizzato l'effetto IOR associato anche a tecniche di eye tracking e di ERP mostrano una sostanziale integrità del controllo bottom-up ed una compromissione del controllo top-down verosimilmente legato a sforzo cognitivo;
- b) il controllo cognitivo proattivo risulta compromesso negli adulti ADHD con conseguenze negative sull'apprendimento, sulle prestazioni accademiche ed in generale sulle performances in cui sono richiesti processi inibitori delle interferenze;
- c) la ridotta differenza tra effetto IOR per target unimodali (visivi) e bimodali (audiovisivi) conferma la presenza di deficit nell'integrazione audiovisiva di questi pazienti che riduce la salienza percettiva dello stimolo rispetto all'atteso;

- d) l'assenza di effetto IOR nei compiti in cui lo stimolo visivo ha una valenza socio-emotiva rilevante correla con le difficoltà di interpretazione dei segnali non verbali e con le problematiche socio-cognitive rilevate in questi pazienti;
- e) I risultati contraddittori presenti in letteratura relativi ai deficit attentivi nei soggetti ADHD sono in gran parte attribuibili alla notevole diversità nella sensibilità e validità delle valutazioni comportamentali utilizzate, alla variabilità delle prestazioni dovuta all'età (aspetto evolutivo della psicopatologia) e all'influenza di fattori emozionali (stato di arousal) e motivazionali (avversione per l'attesa).

CAPITOLO 3: IOR e disturbi dello spettro autistico (ASD)

3.1 Autismo e deficit attentivi.

L'ASD è un disturbo del neurosviluppo caratterizzato dalla compromissione della comunicazione e interazione sociale reciproche e da pattern di comportamento, attività o interessi ripetitivi e ristretti con compromissione più o meno marcata del funzionamento. Sebbene le atipie attentive non siano una caratteristica diagnostica di questa patologia, esse contribuiscono ai deficit nelle abilità sociali in quanto compromettono la capacità di prestare attenzione alle persone e alle loro attività e di estrarre informazioni significative dai segnali sociali (sguardo, espressione emotiva) verosimilmente a causa di anomalie di sviluppo del sistema amigdala corteccia fusiforme. Le atipie attentive di interesse nell'ASD emergono nel primo anno di vita, persistono anche se ridotte nell'età adulta, interessano vari ambiti (Sacrey *et al.*, 2014) e possono essere così riassunte:

a) una anomalia di disancoraggio dell'attenzione dimostrabile con compiti gap-overlap (Landry & Bryson, 2004) e con registrazioni ERP (Kawakubo *et al.*, 2007) che dipende dal tipo di cue (esogeno, endogeno o sguardo), dall'entità del CTOA, dalla difficoltà del compito, dall'età e dal QI dei partecipanti, dai metodi utilizzati per misurare il tempo di reazione (saccadico o manuale). Una meta-analisi curata da Landry e Parker (2013) evidenzia come il disengagement dell'attenzione in questi pazienti sia atipico in quanto anticipato per gli stimoli sociali e rallentato per gli stimoli non sociali con un impatto significativo sull'attenzione congiunta e su altri comportamenti socialmente appropriati. Il disengagement atipico è un indicatore precoce dell'autismo e si ritrova anche nei fratelli/sorelle neonati di bambini con ASD (Elsabbagh *et al.*, 2009) suggerendo un suo ruolo come fattore predisponente necessario (ma non sufficiente) allo sviluppo dell'ASD.

b) una specifica compromissione del riconoscimento degli stimoli visivi sociali ed un vantaggio per stimoli non sociali complessi (Chawarska, 2010; Bradshaw *et al.*, 2011).

d) un deficit di modulazione del focus attentivo, con difficoltà ad ampliare il numero di elementi o la porzione di spazio da sottoporre ad una elaborazione potenziata (Ronconi *et al.*, 2013) con conseguente fissazione protratta di una porzione ristretta del campo visivo ed un hyperfocusing su aspetti dettagliati dello stimolo (Sasson *et al.*, 2008)

Individuare precocemente queste anomalie attentive può consentire interventi tempestivi e dunque condizionare favorevolmente il decorso clinico in questi pazienti (*Ronconi et al., 2024*)

3.2 L' IOR nei disturbi dello spettro autistico.

La maggior parte dei ricercatori che hanno utilizzato l'effetto IOR in questa patologia del neurosviluppo si sono proposti l'obiettivo di valutare la presenza di eventuali deficit dell'orientamento visivo, di spiegare le cause delle contrastanti performances nei compiti di ricerca visiva (maggiore attenzione ai dettagli, migliore elaborazione delle caratteristiche locali degli stimoli, maggiore capacità discriminativa ma difficoltà ad elaborare la scena nel suo complesso) e di comprendere i meccanismi neuropsicologici che stanno alla base delle ben note difficoltà socio-emozionali di questi pazienti.

Casey (1993) ed *Harris (1999)* hanno studiato l'orientamento esogeno rispettivamente di adulti e di bambini con ASD utilizzando un paradigma di Posner con singolo indizio: entrambi gli studi evidenziarono in questi pazienti un effetto facilitatorio del cue, che aumentava con l'aumentare del CTOA, e nessun effetto IOR per i target cued, risultato interpretato come prova di un deficit dell'orientamento esogeno. Tuttavia entrambi i lavori presentavano notevoli limiti metodologici: il QI dei pazienti ASD era significativamente diverso rispetto a quello dei rispettivi gruppi di controllo e il cue rimaneva sullo schermo per tutta la durata della prova inficiando dunque l'interpretazione della dinamica del disengagement dell'attenzione. Studi successivi (*Pruett, 2011*), eliminati i fattori confondenti degli studi iniziali, non riscontravano infatti atipie nell'orientamento attentivo esogeno, con evidenza della normale modalità bifasica dei tempi di reazione (effetto facilitatorio per CTOA brevi ed effetto inibitorio per CTOA lunghi). Inoltre *Pruett* ha ampliato il disegno dello studio arruolando bambini con ASD e tipici ed adulti tipici (variabile età), utilizzando 3 diversi tipi di cue (esogeno, endogeno e a contenuto sociale (sguardo) e misurando non solo le risposte comportamentali ma anche i movimenti oculari tramite elettro-oculogramma. I risultati mostrarono un effetto IOR simile nei bambini tipici e nei bambini con ASD ad alto funzionamento sia con il cue esogeno che endogeno. Per quanto riguarda invece lo sguardo si osservò IOR solo negli adulti tipici. L'importanza di questo studio risiede nell'aver focalizzato uno dei temi centrali dell'ASD: il ruolo della componente evolutiva (fattore età) negli effetti di segnalazione dello sguardo, che diventano sempre più significativi con l'età riflettendo la maturazione di processi attentivi specifici che si affinano grazie all'esperienza

con lo sguardo altrui. Pruett confermò dunque le conclusioni di *Landry & Burack (2009)* e cioè che l'orientamento visivo esogeno, endogeno e sociale nei bambini autistici ad alto funzionamento è simile a quello dei bambini tipici attribuendo le atipie riscontrate nei compiti di ricerca visiva alla compromissione del controllo strategico dell'attenzione visiva e dei processi di selezione della risposta appropriata.

Wang W. et al. (2025) ha recentemente e definitivamente chiarito come il ritardo dell'IOR derivi non da un difetto di generazione ma da un difetto di disimpegno dell'attenzione dal cue. A questo scopo ha arruolato 30 bambini con ASD in età prescolare (5 anni) ed utilizzato un paradigma di Posner ad indizio singolo con 3 diversi CTOA (100-300-700 ms): gli ASD hanno mostrato tempi di risposta più lunghi e un effetto IOR più debole rispetto ai controlli; l'effetto facilitatorio invece era precoce ed uguale per tutti. Questi dati indicano che la minore ampiezza dell'IOR osservata nei bambini ASD è riconducibile ad un deficit di disimpegno già rilevabile in tenera età e che questo viene parzialmente compensato con la crescita tanto da rendere l'orientamento attentivo degli adulti ASD sovrapponibile ai controlli. Il limite di questo studio è l'utilizzo di un compito ad indizio singolo: l'assenza di cue back infatti indebolisce l'effetto IOR perché misura solo lo spostamento endogeno dell'attenzione.

Un altro aspetto chiarito grazie all'utilizzo di compiti IOR è quello relativo alla scarsa efficacia degli stimoli socio-emozionali nell'orientamento dell'attenzione in questi pazienti: *Ristic et al. (2005)* avevano utilizzato un paradigma di Posner in 24 adulti autistici ad alto funzionamento per valutare se la direzione dello sguardo rappresentasse in questi pazienti una informazione utile ai fini dell'orientamento dell'attenzione visiva. Se la direzione dello sguardo era predittiva si evidenziava un normale effetto facilitatorio per CTOA brevi ed un effetto IOR per CTOA lunghi: ciò indicava che anche gli ASD percepiscono ed utilizzano la direzione dello sguardo come indizio attentivo ed hanno un orientamento esogeno intatto; tuttavia quando la direzione dello sguardo non era predittiva della successiva posizione del target, gli autistici mostravano tempi di risposta uguali per il bersaglio cued e uncued (assenza di effetto IOR) dimostrando di non utilizzare l'indizio ai fini dell'orientamento attentivo. Ristic concluse che i bambini con ASD hanno un normale orientamento visivo allo sguardo solo quando c'è corrispondenza di caratteristiche (direzione dello sguardo e posizione del bersaglio coincidono) dimostrando così di essere più sensibili ai cambiamenti di probabilità degli eventi nel loro ambiente, piuttosto che agli occhi come fonte di informazione socialmente rilevante.

A conferma della integrità dell'effetto IOR quando vengono utilizzati stimoli visivi esogeni ed endogeni privi di significato socio-biologico e di un ridotto orientamento in risposta ad informazioni socialmente rilevanti, *Marotta et al. (2013)* hanno utilizzato il paradigma di cueing spaziale sviluppato da *Frischen e Tipper (2004)* in cui il cue è rappresentato da uno sguardo direzionale presentato centralmente e predittivo della posizione in cui verrà presentato il bersaglio. Tale indizio si differenzia dagli stimoli visivi esogeni classici per indurre una facilitazione prolungata ed una maggiore difficoltà di disimpegno attentivo (effetto IOR a 2400 ms) che necessita di un secondo indizio per potersi realizzare (*Frischen et al., 2007*). Utilizzando questo paradigma gli autori hanno misurato l'effetto IOR in 14 adulti Asperger a cui venivano presentati due compiti IOR: uno standard con cue periferico e un compito IOR basato sullo sguardo in cui il punto di fissazione era costituito da un volto con le pupille centrate e il cue era rappresentato dal movimento degli occhi in una delle due direzioni: dopo questo primo indizio, un secondo cue riportava l'attenzione al centro e dopo un intervallo complessivo di 2400 ms veniva presentato il target che doveva essere rilevato con risposta manuale. L'esperimento ha mostrato la presenza di un effetto IOR quando è stato utilizzato l'indizio periferico, mentre nella prova in cui è stato utilizzato lo sguardo direzionale l'effetto IOR è risultato assente negli Asperger confermando quindi una specifica compromissione dell'attenzione sociale in questi pazienti.

Anche *Zalla et al. (2016)* confermano i risultati di Marotta del 2013 attraverso la misurazione dell'IOR saccadico e utilizzando lo sguardo direzionale non predittivo come cue visivo. La scena iniziale era costituita da due fotografie di volti adulti emotivamente neutri ai lati di una croce centrale: il cue era rappresentato dallo spostamento dello sguardo di uno dei due volti che passava da deviato a dritto risultando quindi non predittivo della successiva posizione in cui sarebbe stato presentato il target, un quadrato grigio verso il quale i partecipanti dovevano eseguire una saccade orizzontale. I volti sono stati presentati sia in posizione verticale che invertita riducendone così la valenza sociale. I risultati hanno confermato che nei pazienti ASD si registrava un effetto IOR saccadico solo nella condizione sperimentale "volto invertito" mentre era assente nella condizione "volto dritto" suggerendo quindi una insensibilità allo spostamento dello sguardo legata a deficit nei percorsi corticali specializzati (i.e. aree temporali e parietali, e area fusiforme dell'emisfero destro).

Pieron et al. (2015) hanno indagato le capacità di ricerca visiva di pazienti adulti affetti da ASD mediante un compito di orientamento spaziale utilizzando la tecnica dell'eye tracking e misurando l'IOR saccadico. E' stato somministrato un compito ad indizio singolo esogeno

con 5 diversi CTOA (100, 200, 300, 500 e 700 ms) ad un campione di 15 adulti affetti da ASD: si conferma una dinamica IOR preservata anche se anticipata (200 ms vs 300 ms) e più robusta rispetto ai controlli. Gli autori concludono che l'accelerazione temporale dell'effetto IOR può costituire uno dei motivi che migliorano le prestazioni di questi pazienti nei compiti di ricerca visiva e che il maggior numero di errori saccadici (correlato positivamente ai comportamenti stereotipati e ripetitivi) sia indicativo di una difficoltà nel controllo inibitorio dei movimenti oculari riconducibile a disfunzione del circuito frontale.

Antezana et al. (2016) hanno esplorato l'effetto di stimoli visivi a valenza emotiva sulla capacità di orientamento esogeno dell'attenzione nell'autismo (41 pazienti di età compresa tra 8 e 17 anni) utilizzando l'effetto IOR: è noto come le espressioni facciali di rabbia o minaccia e i tratti di ansia riducano l'effetto IOR nei soggetti con sviluppo tipico per una difficoltà di disengagement; gli autori hanno somministrato un compito a doppio indizio utilizzando come cue visivi una fotografia di volto neutro o di un volto arrabbiato: tutti i partecipanti hanno mostrato un effetto IOR con entrambi i tipi di volto ma l'entità dell'IOR è risultata costantemente maggiore (quasi doppio) nei pazienti ASD rispetto ai controlli. La presenza un IOR atipicamente robusto in questa tipologia di pazienti suggerisce una mancanza di prioritizzazione delle informazioni socio-emotive che vengono elaborate in modo indifferente (stessa modalità di risposta per volto neutro e volto arrabbiato).

Anche l'elaborazione degli stimoli uditivi, come quelli visivi, risulta atipica in questi pazienti: i dati in letteratura non sono numerosi ma concordano nell'affermare che nell'ASD è presente una elaborazione sensoriale superiore per gli stimoli uditivi semplici ed una iposensibilità a stimoli complessi: *Song et al. (2020)* hanno utilizzato per la prima volta un compito di orientamento spaziale uditivo per valutare se il potenziamento dell'elaborazione degli stimoli uditivi semplici sia dovuto ad un minor effetto IOR in questi pazienti. Allo scopo sono stati arruolati 16 bambini con ASD e somministrato loro un paradigma di cueing spaziale visivo classico e un paradigma uditivo di IOR (*Mayer et al., 2007*): si sono evidenziati, come nei controlli, tempi di reazione più lunghi nell'elaborazione uditiva rispetto all'elaborazione visiva, e un effetto IOR presente, anche se più ritardato nel compito uditivo. I dati raccolti non sono risultati sufficienti a evidenziare una correlazione significativa tra effetto IOR indebolito ed alterata elaborazione degli stimoli uditivi semplici.

In sintesi:

- a) La diagnosi di ASD accomuna soggetti molto diversi tra loro per grado di funzionamento, QI, comorbidità, età e trattamento farmacologico: tale eterogeneità si traduce in una difficoltà nell'interpretazione dei risultati della ricerca scientifica e rende ragione di conclusioni teoriche discordanti, spesso opposte;
- b) I pazienti con ASD con alto funzionamento e gli Asperger (le due sottopopolazioni più studiate) mostrano un orientamento visivo esogeno ed endogeno sostanzialmente intatto con effetto IOR conservato anche se differente nella latenza e nell'entità rispetto ai controlli. Le loro prestazioni di ricerca visiva risultano superiori ai controlli per velocità di esecuzione sia nei compiti congiunti sia in quelli di ricerca seriale: ciò può essere legato alla presenza di un effetto IOR anticipato e più robusto;
- c) La difficoltà di elaborazione degli stimoli a valenza socio-cognitiva ed emotiva (ritardo nell'elaborazione dello sguardo, scansione atipica dei volti con scarsa specificità di fissazione verso occhi, fissazione prevalente su bocca e oggetti), si estende anche ad altre aree di elaborazione sensoriale, come quella uditiva, e indica una compromissione dell'attenzione sociale;
- d) Le atipie riscontrate nella ricerca visiva sono riconducibili ad un problema nel controllo dell'attenzione visiva (difficoltà di disengagement) che risulta più evidente in caso di stimoli altamente salienti (in movimento, di forma astratta e di colore deciso) o multisensoriali che catturano maggiormente l'interesse del soggetto. Il deficit di disimpegno attentivo rappresenta un deficit primario nell'ASD, è riconducibile a fattori bottom-up (legati alla salienza dello stimolo) e top-down (basse risorse cognitive disponibili e iporeattività), è meno evidente nei pazienti con QI più elevato e di età maggiore ed ha effetti a cascata sullo sviluppo di abilità successive;
- e) Il cambiamento evolutivo è un elemento fondamentale nell'ASD per cui è auspicabile che la ricerca si orienti verso studi longitudinali che potranno distinguere meglio tra deficit neurocognitivi ed elementi co-attivi che nel corso del tempo modificano le prestazioni in questo disturbo del neurosviluppo.

CAPITOLO 4: IOR E DISLESSIA EVOLUTIVA

4.1: dislessia evolutiva (DD), attenzione visuo-spaziale e temporale

Il termine dislessia fu coniato da Berlin alla fine del 1800 per indicare individui che, a causa di eventi cerebrovascolari, avevano perso la capacità di leggere e scrivere ma non quella di parlare e comprendere il linguaggio (dislessia acquisita); successivamente Morgan individuò l'esistenza di una forma evolutiva di dislessia basata su fattori genetici (alta familiarità). La prevalenza complessiva in tutto il mondo è stimata intorno al 7% dei bambini in età scolare, con oscillazioni molto ampie (tra il 5% e il 17%) legate alle caratteristiche ortografiche della lingua, cioè alla corrispondenza, più o meno stretta, tra grafema e fonema: le lingue opache, come l'inglese, comportano infatti maggiori difficoltà nel processo di acquisizione della lettura per cui la dislessia nei paesi anglofoni ha una prevalenza maggiore.

Le principali teorie sulle cause di questo disturbo del neurosviluppo puntano il focus su problematiche di tipo neuropsicologico (e.g., teoria fonologica, deficit nella denominazione rapida, riduzione della attenzione visiva selettiva, stress visivo), di elaborazione del segnale durante la lettura (difficoltà discriminatoria tra segnale e "rumore", deficit di elaborazione temporale dello stimolo visivo e uditivo) e neurologico (inadeguato sviluppo dei circuiti visivi specializzati nella lettura e nell'ortografia per cause genetiche ed ambientali con alterazione delle connessioni a livello dell'emisfero sinistro, alterazioni della funzionalità del cervelletto). Recentemente (*Stein, 2023*) alle teorie unicasali del deficit fonologico (deficit di elaborazione, memorizzazione e consapevolezza dei suoni nel linguaggio) e del deficit visivo (disfunzione della via visiva dorsale-magnocellulare che elabora il movimento e le informazioni spaziali, deficit dello span di attenzione visiva) si è aggiunta quella del deficit dell'attenzione temporale che appare alla base di tutte le manifestazioni della dislessia perché responsabile di un sequenziamento non corretto delle lettere e dei suoni che compongono una parola: tale disfunzione appare correlata alla compromissione di più sistemi magnocellulari presenti nel SNC. Studi di coorte e di intervento dimostrano che i deficit di elaborazione sensoriale precedono e predicano i problemi di lettura successivi e che il loro miglioramento porta a progressi considerevoli nella abilità di lettura (*Franceschini et al., 2012; 2013*).

L'acquisizione della lettura si basa non solo sulla segmentazione del parlato ma anche sull'orientamento attentivo seriale di sequenze di lettere in cui la durata e la direzione dei movimenti oculari assumono un'importanza rilevante: in quest'ottica appare evidente come l'effetto IOR può giocare un ruolo nell'evitare che il lettore torni a re-ispezionare parole già considerate, evitando così movimenti oculomotori regressivi inutili.

Di particolare interesse ai fini della presente rassegna è il ruolo dell'attenzione visuo-spaziale (si veda l'originale rassegna di *Stein & Walsh, 1997*): un difetto nel funzionamento della via visiva dorsale-magnocellulare compromette infatti la capacità di risoluzione spaziale per cui questi soggetti faticano a discriminare stimoli visivi molto vicini tra loro (*Martelli et al., 2009*) e ad effettuare una scansione seriale delle lettere durante la lettura con difficoltà nel riconoscimento visivo dei grafemi, nella loro conversione in fonemi e più in generale nello sviluppo della consapevolezza fonemica. Inoltre la corteccia parietale posteriore (dove sembra terminare la via magnocellulare) è coinvolta nel controllo dei movimenti oculari, nella attenzione visuo-spaziale (soprattutto il lobo parietale dx) e nella visione periferica, tutte componenti essenziali nella lettura: per leggere infatti è necessario orientare l'attenzione visiva sul target (sillaba o parola), disancorarla e riallocarla sul target successivo, schema tipico di ogni orientamento visuo-spaziale. E' in quest'ottica che l'effetto IOR è risultato di grande utilità nella comprensione dei deficit che sottendono alla dislessia.

4.2: L'IOR nella DD

I bambini con DD presentano un orientamento visuo-spaziale inefficiente e lateralizzato con compromissione del controllo esogeno dell'attenzione: *Facoetti et al. (2000)* nel loro studio documentano come la presentazione di un cue esogeno in un compito di orientamento spaziale visivo abbia un effetto facilitatorio atipico sulla detezione successiva del bersaglio perché risulta assente per CTOA brevi ed aumenta all'aumentare dell'asincronia suggerendo un lento orientamento dell'attenzione. Il controllo endogeno invece risulta sufficientemente integro. Tali evidenze sono state confermate anche per l'attenzione non spaziale di questi pazienti (*Facoetti et al., 2008*). Il rallentamento dell'allocazione attentiva appare asimmetrico, come dimostra lo studio di *Facoetti et al. (2001)* che hanno condotto due esperimenti di orientamento implicito dell'attenzione visuo-spaziale in 20 bambini con DD utilizzando un indizio esogeno ed uno endogeno. Con l'indizio esogeno si evidenziava

nei dislessici un effetto facilitatorio maggiore nell'emicampo visivo destro e un notevole ritardo nei tempi di risposta nell'emicampo visivo sinistro, come da inattenzione per lo stimolo presentato a sinistra e perdita della inibizione per lo stimolo presentato a destra; questa lateralizzazione non è presente nei bambini di controllo con sviluppo tipico senza DD. Con l'indizio endogeno questa differenza legata all'emicampo visivo persiste ma in misura ridotta. Tali evidenze potrebbero spiegare i frequenti errori dei bambini con DD (anticipazione di lettere, errori nella parte finale della parola, posizione sbagliata delle lettere dentro una parola ecc.).

Ding et al. (2016) hanno confermato il deficit del disimpegno attentivo analizzando le risposte saccadiche in compiti covert ed overt e dimostrando che il deficit di disimpegno dei bambini con DD si evidenzia solo nei compiti covert ed è presente anche nei compiti di non-lettura. Hanno arruolato 15 bambini dislessici cinesi ai quali è stato somministrato: a) un compito covert di cueing spaziale (indizio singolo) e b) un compito di ricerca visiva overt ("dove è Waldo?"). In entrambi i casi sono stati monitorati i movimenti oculari: nel compito covert i bambini con DD, a differenza dei controlli, non mostravano effetto IOR; nel secondo caso invece l'analisi delle saccadi 1-back e 2-back mostrò risultati identici a quelli osservati nei controlli (effetto IOR saccadico a 600 ms). I risultati confermano che anche nel sistema di scrittura logografico i dislessici presentano le stesse difficoltà di disengagement dell'attenzione implicita.

Anche l'orientamento spaziale uditivo è alterato nei dislessici: *Facoetti et al. (2003a)* hanno indagato il pattern di orientamento attentivo spaziale sopramodale somministrando un compito esogeno di attenzione spaziale uditiva e visiva con modalità covert a 17 bambini dislessici: in entrambi i compiti essi mostravano tempi di risposta manuale più lunghi dei controlli e in particolare presentavano un effetto facilitatorio verso il bersaglio cued che aumentava all'aumentare del CTOA senza alcuna evidenza di effetto IOR neppure per CTOA lungo (450 ms); gli autori confermano pertanto anche nella modalità uditiva un deficit dell'orientamento attentivo esogeno sovrapponibile a quanto osservato per gli stimoli visivi (scarsa facilitazione precoce e lento disimpegno dell'attenzione) attribuibile ad una disfunzione della corteccia parietale posteriore. Nel 2005 ancora *Facoetti et al.* confermano il deficit multimodale dell'orientamento attentivo spaziale nei bambini dislessici utilizzando un cue esogeno visivo e uditivo con CTOA diversi e modalità covert: i controlli mostravano la tipica modalità bifasica della risposta manuale (effetto facilitatorio precoce per il target in posizione cued seguito da un effetto IOR per CTOA 250-350 ms); nei dislessici invece si confermava con entrambi gli stimoli esogeni la comparsa ritardata dall'effetto facilitatorio

(evidenziabile per CTOA 250 ms anzichè 100 ms) e quindi una lenta focalizzazione attentiva imputabile ad un deficit della corteccia parietale posteriore dx. I dati neuroelettrofisiologici degli ERP confortano l'ipotesi di una elaborazione precoce deficitaria dello stimolo mostrando una componente N1 di minore ampiezza nelle aree corrispondenti al lobo parietale dx (*Wimmer et al., 2002*).

La scarsa sensibilità al cue esogeno è confermata da *Franceschini et al. (2012)* e potrebbe essere utilizzata come elemento predittivo di futura difficoltà nell'apprendimento della lettura in bambini in età prescolare allo scopo di identificare e trattare precocemente la DD. Infine si è valutato se l'andamento temporale dei tempi di reazione correlasse con i diversi fenotipi cognitivi di DD: in uno studio del 2010, *Facoetti A. et al.* hanno valutato l'attenzione spaziale con stimoli esogeni non predittivi visivi ed uditivi in 22 bambini affetti da dislessia (suddivisi in buoni e cattivi lettori di pseudo-parole) e confrontati con controlli tipici utilizzando CTOA brevi (100 e 250 ms) ed hanno osservato con entrambi i tipi di stimolo un effetto facilitatorio per il target cued che nei controlli e nei bambini con dislessia senza difficoltà nella decodifica fonologica si riduceva nettamente all'aumentare del CTOA mentre aveva una dinamica opposta nel sottogruppo di bambini con DD con difficoltà nella codifica fonologica (cattivi lettori di pseudo-parole) dato suggestivo che il difetto attentivo esogeno multisensoriale riguardava solo quest'ultimo gruppo: questo era l'unico dato che differenziava i cattivi lettori di pseudo-parole dagli altri, omogenei per età, QI e competenze fonologiche, fornendo quindi una prova indiretta che è il deficit attentivo e non quello fonologico il centro del problema (*Vidyasagar & Pammer, 2010*).

Fu et al. (2019), contraddicendo i dati della letteratura, non hanno rilevato difetti di elaborazione precoce dello stimolo evidenziando come in un compito di ricerca visiva ad indizio singolo e CTOA crescenti (100, 300 e 700 ms) i bambini dislessici mostravano un normale effetto facilitatorio e un effetto IOR ritardato e di minore entità rispetto ai controlli (700 ms vs 300 ms) che si normalizzava se veniva presentato un cue back (effetto IOR presente a 300 ms come i controlli): i dati indicavano dunque la presenza di una normale elaborazione dello stimolo visivo e una difficoltà di disancoraggio endogeno dell'attenzione che viene compensata dalla presentazione di un cue back.

Ruffino et al. (2010) hanno valutato gli effetti del lento disengagement attentivo sulla distribuzione spazio-temporale dell'attenzione in 28 bambini dislessici utilizzando un compito di mascheramento attentivo: la prossimità spazio-temporale tra le lettere riduce l'accuratezza della loro identificazione e ogni ritardo nel disimpegno attentivo peggiora sia il

mascheramento temporale che laterale per cui nei bambini con DD, come atteso, l'identificazione del primo oggetto risultò compromessa soprattutto se il CTOA era breve e la posizione dei due oggetti era la stessa.

Citiamo anche uno studio condotto su adulti con DD a cui è stato somministrato un compito di decisione lessicale per studiare l'attenzione visuo-spaziale durante l'elaborazione ortografica, elemento predittivo indipendente delle capacità di lettura (*Franceschini et al., 2018*): gli autori hanno somministrato un compito di decisione lessicale (800 ms dopo la presentazione di un cue esogeno ed un cue-back compariva un bersaglio costituito da una stringa di 4-6 lettere che formava una parola o una pseudo-parola all'interno di uno di 4 box posizionati ai 4 punti cardinali rispetto ad punto di fissazione centrale: i partecipanti dovevano segnalare manualmente se la stringa target era una parola o una pseudo-parola). I risultati mostrarono che i partecipanti adulti con DD presentavano un effetto IOR minimo per le parole e nessun effetto IOR per le non parole, diversamente dai lettori tipici che mostravano IOR in entrambi i casi anche se di entità diversa (IOR più robusto per le parole): tali dati confermavano la presenza di un difetto di disancoraggio attentivo che compromette la fluidità di lettura. Questi con DD presentavano anche deficit specifico del sistema dorsale-magnocellulare, suggerendo il possibile legame di disfunzioni nell'IOR e l'efficienza del sistema dorsale visivo (*Franceschini et al., 2018*).

Concludiamo questa rassegna con lo studio di *Facoetti et al. (2003b)* che hanno documentato con l'effetto IOR i miglioramenti ottenuti nell'accuratezza e velocità di lettura da 24 bambini dislessici sottoposti per 4 mesi a due procedure riabilitative diverse: un gruppo venne trattato con addestramento linguistico tradizionale (logopedico) e l'altro con stimolazione specifica dell'emisfero visivo (modello della stimolazione visiva emisfero specifica di Bakker VHSS): partendo da una condizione (attesa) di assenza di effetto IOR in entrambi i gruppi, dopo 4 mesi di riabilitazione si somministrò nuovamente lo stesso compito di orientamento attentivo visuo-spaziale iniziale e si osservò che il gruppo trattato con VHSS mostrava la comparsa di un effetto IOR significativo (68 ms) a differenza del gruppo trattato tradizionalmente che continuava a non presentare alcun effetto inibitorio. Anche i dati clinici confermavano la maggiore efficacia riabilitativa del trattamento di stimolazione visiva emisfero specifica (minore tasso di errori sulle sillabe, maggiore velocità di lettura del testo e delle singole sillabe) a dimostrazione che l'effetto IOR è un indice fedele dei processi attentivi di basso livello e che può essere modulato da processi cognitivi di ordine superiore.

In sintesi:

- a) La DD ha una dimensione multifattoriale in cui al deficit fonologico si associano un deficit dell'attenzione visuo-spaziale e temporale che appaiono preminenti sul primo;
- b) Nei soggetti con DD lo spostamento attentivo lento amodale comporta una lenta cattura dell'attenzione (facilitazione ritardata) e un prolungato tempo di permanenza dell'attenzione (effetto IOR assente) compromettendo l'elaborazione degli stimoli a rapida sequenza (*Hari & Renvall, 2001*): i sistemi attentivi automatici non riescono a disimpegnarsi e riallocarsi in modo efficiente, con difficoltà nel passaggio da un grafema all'altro compromettendo la velocità e l'accuratezza della lettura. L'intensità degli stimoli, l'intervallo interstimolo e l'orientamento volontario dell'attenzione possono compensare il deficit esogeno. Il training nell'orientamento attentivo (e.g., videogiochi e VHSS) migliora le performances di lettura in questi bambini (*Facoetti, 2012; Franceschini et al., 2015; Lawton et al., 2016*);
- c) I soggetti con DD presentano maggiori difficoltà nell'esplorazione visiva dell'emicampo sinistro (minineglect del lato sinistro) compatibile con una disfunzione della corteccia parietale posteriore destra (*Facoetti & Turatto, 2000; Facoetti et al., 2001; Facoetti et al., 2003c*).

CAPITOLO 5: IOR e difficoltà nella coordinazione motoria (DCD) e nel linguaggio (DLD)

5.1 Il disturbo della coordinazione dello sviluppo motorio (DCD) e le funzioni attentive.

Il DCD, ex disprassia o sindrome del “bambino maldestro” (clumsy child syndrome) è un disturbo del neurosviluppo che si caratterizza per difficoltà nell’acquisizione ed esecuzione dei movimenti con prestazioni motorie nettamente inferiori all’età cronologica che interferiscono significativamente con le attività quotidiane, i risultati accademici e professionali. Questi bambini sono goffi, lenti ed imprecisi nell’esecuzione dei movimenti e tali elementi non sono riconducibili a disabilità intellettiva o patologie neurologiche o disabilità visiva. Le difficoltà motorie insorgono nell’età prescolare (4-11 anni) con una prevalenza stimata del 5-6% dei bambini, sono evolutive e persistono nell’adolescenza e nell’età adulta. La patologia è riconducibile ad un disturbo cognitivo-motorio che comprende deficit a vari livelli: visuo-percettivo (difetto di elaborazione delle informazioni visive), visuospaziale (difetto di rappresentazione mentale del movimento e di codifica dei parametri spazio-temporali) e visuo-motorio (incapacità di correggere il movimento in base al feedback sensomotorio). Spesso (30-50% dei casi) concomitano altri disturbi del neurosviluppo come ADHD, DD, disturbi specifici del linguaggio (DLD), ASD. I bambini con DCD hanno problemi nel controllo inibitorio e dell’attenzione: nel 2021 *Lachambre et al.* hanno pubblicato una meta-analisi che ha analizzato 41 articoli pubblicati tra il 1980 e il 2020 relativi alle funzioni attentive ed esecutive in questi soggetti: di questi rientrano nel presente ambito di interesse 7 studi sull’orientamento attentivo esogeno e 6 su quello endogeno. I risultati mostrano una compromissione dell’orientamento endogeno e una sostanziale integrità di quello esogeno: tale pattern attentivo è attribuibile al DCD puro e non ad eventuali altri disturbi associati, migliora con l’età senza però normalizzarsi. Diversi studi di neuroimaging funzionale mostrano minore attività cerebrale nella corteccia parietale posteriore, nel giro post centrale sinistro ed una atipica lateralizzazione emisferica per l’attenzione (*Kashiwagi, 2009*).

5.2: L’IOR nei DCD

Riassumiamo qui i principali lavori pubblicati sull'orientamento attentivo nei pazienti affetti da DCD che hanno utilizzato l'effetto IOR come indicatore di eventuali deficit: nonostante i diversi disegni sperimentali c'è ampia concordanza nel ritenere intatto il controllo esogeno dell'attenzione e compromessi quello endogeno e quello indotto dallo sguardo.

I primi ad utilizzare l'effetto IOR per valutare l'attenzione in questi pazienti sono stati *Wilson e Maruff (1997)* che hanno somministrato due diversi compiti COVAT a 20 bambini con DCD e ad altrettanti controlli senza DCD (compito a indizio singolo, CTOA 150 e 350 ms, risposta manuale). Nel primo esperimento il cue era periferico e non predittivo ed entrambi i gruppi mostrarono un effetto facilitatorio che diminuiva tipicamente all'aumentare del CTOA. Nel secondo esperimento il cue era centrale (freccia) e predittivo per cui esplorava l'orientamento attentivo endogeno. In questo secondo compito COVAT il pattern di risposta dei DCD era atipico in quanto l'effetto facilitatorio aumentava con l'aumentare del CTOA indicando un deficit di disengagement dell'attenzione dalla posizione segnalata.

Successivamente gli stessi autori (*Wilson e Maruff 1999*) hanno utilizzato lo stesso modello sperimentale aumentando però il CTOA (da 350 ad 850 ms) per valutare l'eventuale comparsa dell'effetto IOR: come prevedibile dai risultati ottenuti nel 1997, nel caso del cue esogeno periferico compariva con CTOA lungo un effetto IOR di entità simile nei DCD che nei controlli; viceversa nella prova COVAT con cue endogeno centrale persisteva a CTOA 850 ms un effetto facilitatorio per il target cued che comunque andava riducendosi. Questo secondo studio confermava quindi l'integrità dell'orientamento esogeno con comparsa di IOR per CTOA adeguatamente lunghi, e la difficoltà a disimpegnare l'attenzione dal cue endogeno anche con un intervallo aggiuntivo di 500 ms.

Tsai et al. (2009) hanno correlato le prestazioni comportamentali nei compiti di ricerca visiva endogeni con i potenziali evento-relati dimostrando atipie delle componenti N1 e P3 suggestive di una alterazione della tempistica di elaborazione dello stimolo visivo. In particolare hanno somministrato un paradigma orientamento implicito di Posner con concomitante registrazione EEG ed EOG a 28 bambini DCD: dopo la presentazione di un cue centrale endogeno compariva un target (cued o uncued) con un ritardo di 350 ms ed i partecipanti dovevano fornire una risposta manuale alla comparsa del bersaglio. Le risposte comportamentali hanno mostrato un effetto facilitatorio del cue (maggiore nei DCD) con N1 precoce tipica; al contrario la componente P3 (associata all'allocazione dell'attenzione e alla categorizzazione dello stimolo) risultava ritardata nei DCD: tali dati confermano che non ci sono differenze significative tra DCD e bambini tipici per quanto riguarda l'elaborazione

attentiva precoce dello stimolo visivo (componente N1) ma che i DCD impiegano più tempo per l'orientamento spaziale (ritardo della comparsa del componente P3). Questi dati elettrofisiologici correlano con il deficit di disengagement attentivo dal cue endogeno già dimostrato dalle ricerche precedenti.

L'entità del deficit di orientamento attentivo endogeno correla con la severità della patologia, misurata con il test MABC (Movement Assessment Battery for Children) *Chen et al. (2012)* hanno somministrato un compito COVAT endogeno a 51 bambini con DCD moderato, a 24 bambini con DCD grave e a 38 bambini tipici. Sono stati utilizzati due CTOA diversi (350 e 800 ms) con evidenza di un effetto facilitatorio per il target cued che si annullava per CTOA 800 ms nei bambini tipici mentre nei due gruppi DCD si assisteva ad una medesima parziale riduzione della facilitazione per CTOA 800 ms. I risultati rilevati in questo studio suggeriscono dunque che la difficoltà di disancoraggio dell'attenzione dal cue non correla con la gravità della patologia e questo contrasta con le conclusioni di altri ricercatori (*Wilmot, 2007, Fong, 2016*).

Infine l'effetto IOR ha chiarito anche il pattern dell'orientamento visivo quando viene utilizzato lo sguardo come indizio: lo sguardo può essere considerato come uno stimolo misto, comprendente una componente esogena (che orienta in modo riflesso ed automatico l'attenzione) ed una endogena (quando è predittivo della posizione del target) perché prevede una elaborazione cognitiva della probabilità. *Tsai et al. (2010)* hanno reclutato 30 bambini con DCD e 30 con sviluppo tipico a cui è stato somministrato un test COVAT in cui il bersaglio era preceduto da uno stimolo oculare direzionale non predittivo presentato al centro del display: in questo disegno sperimentale dunque si andava a valutare la componente esogena dello sguardo. I partecipanti dovevano fornire una risposta motoria al rilevamento del target (premere un pedale con i piedi) che compariva in posizione cued o uncued dopo 500 ms; contemporaneamente venivano registrati gli ERP cerebrali. Le prestazioni comportamentali risultavano differenti nei due gruppi: i bambini con DCD erano più lenti nella risposta e dopo 500 ms mostravano ancora un significativo effetto facilitatorio per il target cued a differenza dei controlli. I risultati ERP mostravano una componente N1 simile nei due gruppi, mentre la componente P3 nei bambini con DCD risultava ritardata e di minore ampiezza. Questi dati elettrofisiologici indicano ancora una volta una normale elaborazione precoce dello stimolo (componente N1), ma una ridotta velocità nell'orientamento dell'attenzione (atipie della componente P3), suggestiva di un deficit del controllo cognitivo (top-down) nell'orientamento attentivo riflesso indotto dallo sguardo: lo studio conferma quindi che lo sguardo agisce sull'orientamento attentivo attraverso

entrambe le vie di attenzione visiva (dorsale e ventrale) per cui deve essere considerato a tutti gli effetti uno stimolo a sé stante, capace di determinare una facilitazione prolungata ed un ritardo nella inibizione che si evidenzia solo per CTOA > 2000 ms (*Frischen e Tipper, 2004*).

5.3: Disturbi dello sviluppo del linguaggio (DLD) e funzioni attentive

Il DLD è una disabilità permanente che colpisce il 7-10% della popolazione e si caratterizza per difficoltà nell'apprendimento del linguaggio orale senza una causa apparente e che ha un impatto negativo sull'alfabetizzazione, sul rendimento scolastico e sulle prospettive lavorative. La gravità del DLD viene misurata tramite un indice di abilità linguistica basato su 3 misure (ripetizione di frasi, uso della morfologia flessiva e vocabolario ricettivo). Le difficoltà di questi pazienti si estendono anche alle funzioni esecutive e al controllo dell'attenzione per cui i bambini DLD presentano anche problematiche comportamentali e difficoltà di comprensione della lettura (presente nella metà dei casi anche DD). Secondo l'approccio neurocostruttivista, alla base del DLD, come per la DD, potrebbe esserci una disfunzione multimodale dell'attenzione che ostacola il campionamento temporale degli stimoli rilevanti. Per apprendere il linguaggio infatti i neonati devono elaborare gli stimoli uditivi che si presentano in rapida successione selezionando quelli di interesse tra i rumori del parlato in corso: un deficit attentivo può compromettere l'inibizione di tali interferenze e rendere "invisibile" lo stimolo di interesse simulando un deficit primario di elaborazione del segnale. Numerosi studi che hanno registrato i ERP confermano che in questi bambini le fasi sensoriali precoci indicizzate dalla componente N1 sono simili ai bambini tipici mentre la latenza e l'ampiezza della componente P3 risultano anomale, a conferma che la compromissione della percezione uditiva riguarda una fase più avanzata (*Ors., 2002*). A questo proposito questi bambini (come i bambini con DD) mostrano un deficit nella elaborazione di sequenze sonore rapide sia per difetto di inibizione delle interferenze (deficit di attenzione selettiva) sia per la difficoltà a distribuire le risorse attentive nel tempo, con incapacità a percepire più stimoli uditivi presentati in successione rapida (deficit dell'attenzione temporale): ne consegue che il deficit dell'attenzione uditiva selettiva e sostenuta risulta più evidente in condizioni di elevato carico attentivo (*Noterdaeme, 2001*).

Anche l'elaborazione visiva è compromessa in questi pazienti che hanno prestazioni scarse nei compiti di discriminazione visiva se gli oggetti vengono presentati rapidamente a fronte di un orientamento visivo paragonabile a quelli dei bambini con sviluppo tipico (medesimo

effetto facilitatorio del cue per CTOA 800 ms: *Schul, 2004*). A conferma dell'impatto negativo che il rallentamento dell'attenzione temporale ha sulle prestazioni visive, *Dispaldro et al. (2013)* hanno utilizzato compiti di mascheramento attentivo e misurato l'andamento temporale dell'attenzione che si conferma atipico: i bambini DLD in questa condizione sperimentale infatti mostrano un impegno attentivo debole verso il primo oggetto se un secondo oggetto viene presentato rapidamente; se invece l'intervallo è più lungo l'identificazione del primo oggetto è simile a quanto rilevato nei controlli: questi risultati confermano la presenza di un deficit di giudizio sull'ordine temporale degli stimoli sia visivi che uditivi legato ad un lento disancoraggio dell'attenzione temporale verosimilmente imputabile ad una disfunzione della corteccia parietale inferiore destra.

Come negli altri disturbi del neurosviluppo le prestazioni dei bambini con DLD migliorano parzialmente nel tempo: *Blom & Boerma (2020)* in uno studio longitudinale hanno esaminato i controlli delle interferenze, la memoria visuo-spaziale e l'attenzione selettiva in 78 bambini con DLD a partire dall'età di 5-6 anni e successivamente una volta l'anno per 3 anni consecutivi: la gravità del DLD è stata classificata in base alle capacità linguistiche dei soggetti e la persistenza del disturbo in base alla stabilità della diagnosi è stata riconfermata ogni anno. Rispetto ai bambini di pari età con sviluppo tipico, lo studio ha rilevato in tutti i compiti somministrati prestazioni deficitarie che tuttavia miglioravano con il trascorrere del tempo.

5.4: L'IOR nel DLD.

I bambini con DLD presentano, tra gli altri, un deficit nel riconoscimento anche di parole molto familiari, abilità che si basa sulla competizione di parole parallele che via via vengono scartate a mano a mano che gli input si succedono temporalmente. Si ritiene che ciò sia dovuto non a difficoltà nell'accesso al lessico ma ad un deficit di inibizione lessicale che si evidenzia più tardivamente ed è responsabile della persistenza di più parole concorrenti ostacolando a cascata l'intero sistema linguistico (*McMurray et al., 2019*). A nostra conoscenza l'unico studio che ha misurato l'effetto IOR nei processi che riguardano l'elaborazione del lessico è quello di *Chasteen & Pratt (1999)* condotto su soggetti con sviluppo tipico: il presupposto teorico è che l'effetto IOR possa generalizzarsi ai compiti di discriminazione tra parole e non parole ed influenzare i processi di riconoscimento delle parole lette (o udite). Lo studio è stato condotto su 10 studenti a cui è stato somministrato un compito a doppio indizio con presentazione di un primo cue periferico, un cue back ed

infine un target dopo un intervallo temporale complessivo di 800 ms: il target, presentato in posizione cued o uncued, era costituito da una stringa di 3-7 lettere. I partecipanti dovevano determinare, con una risposta manuale, se la stringa formava una parola (che poteva essere ad alta o bassa frequenza) o una non-parola. I risultati indicarono tempi di reazione brevi per le parole ad alta frequenza, maggiori (senza differenze significative), per quelle a bassa frequenza e per le non parole ed un effetto IOR maggiore per le parole a bassa frequenza. Per valutare se tali risultati dipendessero dal compito o dall'accesso al lessico gli autori hanno condotto un secondo esperimento in cui i partecipanti dovevano discriminare, all'interno del lessico, tra parole con alta o bassa frequenza presentate in posizione cued o uncued. I risultati confermarono tempi di reazione complessivamente più brevi per le parole ad alta frequenza rispetto a quelle a bassa frequenza e un effetto IOR più robusto per le parole a bassa frequenza che evidentemente avevano richiesto un livello maggiore di attenzione e probabilmente una elaborazione di singole lettere o gruppi di lettere dato che la parola non risultava immediatamente familiare: l'elaborazione del lessico è modulata efficacemente ed adattivamente da effetti inibitori che ci consentono di ottimizzare il recupero dalla memoria delle parole che conosciamo sia per comprenderle sia per produrle: in quest'ottica alcune delle difficoltà linguistiche dei bambini con DLD potrebbero essere indagate con compiti IOR visivi o audiovisivi per valutare possibili deficit nel recupero delle informazioni lessicali.

In sintesi:

- a) I bambini affetti da DCD presentano un deficit dell'orientamento visivo endogeno e indotto dallo sguardo riconducibili a difficoltà di disimpegno dell'attenzione quando sono necessari meccanismi di controllo cognitivo;
- b) Il deficit attentivo contribuisce alle problematiche motorie per cui una strategia adeguata di trattamento dovrebbe concentrarsi non solo sulla riabilitazione dei deficit neuromuscolari ma anche sul potenziamento delle abilità attentive;
- c) I bambini con DLD hanno un deficit dell'attenzione temporale per cui hanno difficoltà ad elaborare le informazioni in rapida sequenza: data la natura temporale del parlato è evidente che questo deficit attentivo contribuisce alle menomazioni del linguaggio e che le prestazioni più deficitarie si riscontrino nell'elaborazione dei morfemi brevi perchè sono seguiti rapidamente da nuovo materiale;
- d) Le conseguenze del deficit attentivo temporale si estendono all'elaborazione inefficiente di sequenze rapide anche in altre forme del linguaggio (modalità visiva) per cui è molto frequente che i bambini con DLD presentino anche problemi di lettura.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Nonostante la eterogeneità delle categorie diagnostiche, i disturbi del neurosviluppo sono accomunati dall'età precoce di comparsa, da un'alta comorbidità e da deficit dello sviluppo cognitivo che causano difficoltà nel funzionamento personale, sociale, scolastico e/o lavorativo: la gamma dei deficit evolutivi è molto ampia ma un elemento trasversale è rappresentato dal deficit dell'orientamento attentivo e dell'attenzione visuo-spaziale che compromettono a cascata una serie di abilità superiori. Da quando è stato scoperto, l'effetto IOR è stato collegato all'orientamento dell'attenzione spaziale (visiva in primis e successivamente anche uditiva) ed ha rappresentato per questo un efficace e pratico strumento per indagare le competenze attentive dei soggetti neuroatipici: il riscontro di anomalie nella dinamica temporale e/o nell'entità di questo effetto inibitorio rispetto ai soggetti tipici ha contribuito ad una migliore comprensione del funzionamento delle reti attenzionali e dei processi neurocognitivi coinvolti nei diversi disturbi, ed ha suggerito un potenziale ruolo dell'effetto IOR come marcatore precoce di psicopatologia e strumento di monitoraggio dell'efficacia dei trattamenti riabilitativi. Nonostante la ricerca neuroscientifica attuale si avvalga di nuovi strumenti di indagine (e.g., ERP, fRMN) gli studi basati su compiti IOR continuano a rappresentare uno dei paradigmi sperimentali maggiormente utilizzati in questo ambito consentendo di "scomporre" le diverse fasi dell'elaborazione sensoriale, di identificare i tempi degli spostamenti dell'attenzione nello spazio, di documentare le difficoltà di integrazione audio-visiva e di inibizione delle interferenze proattive, di distinguere tra i deficit del controllo bottom-up e top-down, di ottenere informazioni sul funzionamento della rete attentiva dorsale e ventrale, della via visiva dorsale e in particolare della corteccia parietale posteriore e dei circuiti di controllo frontali.

La compromissione generalizzata dell'orientamento attentivo endogeno e la relativa integrità di quello esogeno fanno sì che in questi soggetti l'esplorazione dell'ambiente risulti alterata per continue distrazioni dovute a stimoli esterni che il controllo volontario (carente) non è in grado di modulare; in questi pazienti i tempi di risposta sia manuale che saccadica sono rallentati, il disancoraggio dell'attenzione è diffusamente compromesso e nel caso della DD è presente anche una anomalia della allocazione attentiva con effetti facilitatori atipici per cui l'elaborazione degli stimoli sensoriali risulta molto diversa da quanto avviene nei bambini con sviluppo tipico. Effetti di lateralizzazione del campo visivo, anomalie della codifica degli stimoli socio-emozionali, focus attentivo ridotto con difficoltà di zoom-out,

alterazione dell'attenzione temporale con difetto dell'elaborazione sequenziale degli stimoli sono stati evidenziati grazie alla ricerca che ha utilizzato l'effetto IOR come indicatore affidabile dell'orientamento attentivo spaziale.

La revisione della letteratura scientifica degli ultimi 40 anni, oggetto del presente elaborato, evidenzia una stretta correlazione tra l'effetto IOR e il funzionamento delle reti attentive e delle vie visive magno-cellulare nonostante i diversi disegni sperimentali (compiti a indizio singolo vs. doppio, CTOA differenti, utilizzo di diverse rappresentazioni dello sguardo più o meno schematiche o realistiche) che hanno spesso dato origine a risultati contraddittori e conclusioni teoriche discutibili. L'analisi critica dei molteplici studi pubblicati sia sull'orientamento attentivo esogeno, endogeno che indotto da stimoli socio-emotivi in questi soggetti ha evidenziato, nonostante le numerose variabili (e.g., comorbidità, numerosità del campione, variabilità dei criteri diagnostici, differenze linguistiche) alcuni aspetti neuropsicologici condivisi dai vari ricercatori, ha consentito di interpretare criticamente i dati discordanti, ha confrontato i dati emersi da ERP e fRMN supportando l'utilità dell'effetto IOR come strumento per lo studio delle atipie attentive di questi soggetti, e suggerendone il potenziale impiego nella diagnosi precoce, nello screening delle popolazioni a rischio, nel monitoraggio dell'evoluzione delle psicopatologie e dell'efficacia dei trattamenti. Alla luce dei risultati di questa rassegna si ritiene opportuno per la ricerca futura l'utilizzo di metodi più rigorosi di reclutamento dei partecipanti, l'adozione di una metodologia mista che affianchi ai dati comportamentali quelli elettrofisiologici e di neuroimaging funzionale oltre che l'implementazione di studi longitudinali che potrebbero rivelarsi utili per studiare l'evoluzione di questi disturbi e individuare specifici precursori. Restano infine scarsamente esplorati i disturbi dello sviluppo del linguaggio, che rappresentano un ambito promettente per future ricerche.

BIBLIOGRAFIA

- Abbott CC, Flannery M., Ruhl D., Zhen Yang, Clark VP., Calhoun VD., Hanlon FM., Mayer AR. "Auditory orienting and inhibition of return in schizophrenia: A functional magnetic resonance imaging study" *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2012 Volume 37, Issue 1, Pages 161-168
- Antezana, L., Mosner, M.G., Troiani, V. et al. "Social-Emotional Inhibition of Return in Children with Autism Spectrum Disorder Versus Typical Development". *J Autism Dev Disord* 46, 1236–1246 (2016)
- Blom, E., & Boerma, T. (2020). "Do children with developmental language disorder (DLD) have difficulties with interference control, visuospatial working memory, and selective attention? Developmental patterns and the role of severity and persistence of DLD". *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 63(9), 3036-3050
- Bradshaw J., Shic F., and Chawarska K. "Brief Report: Face-Specific Recognition Deficits in Young Children with Autism Spectrum Disorders" *J Autism Dev Disord* 41, 1429–1435 (2011)
- Carter CS, Krener P, Charjedian M, Northcutt C, Wolfe V. "Asymmetrical visual–spatial attentional performance in ADHD: evidence for a right hemispheric deficit". *Biological Psychiatry* 1995; 37:789–97
- Casey BJ, Gordon CT, Mannheim GB, Rumsey JM. "Dysfunctional attention in autistic savants". *J Clin Exp Neuropsychol*. 1993 Nov;15(6):933–946
- Chasteen, A.L., & Pratt, J. (1999). "The Effect of Inhibition of Return on Lexical Access". *Psychological Science*, 10(1), 41-46
- Chawarska K., Volkmar F., Klin A. "Limited attentional bias for faces in toddlers with autism spectrum disorders." *Archives of general psychiatry* 67.2 (2010): 178-185
- Chen WY, Wilson PH, Wu SK. Deficits in the covert orienting of attention in children with Developmental Coordination Disorder: does severity of DCD count? *Res Dev Disabil*. 2012 Sep-Oct;33(5):1516-22

- Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling L. "Global attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia: specificity and predictive validity". *J Abnorm Psychol.* 1985 Nov;94(4):470-86
- Ding, Y., Zhao, J., He, T., Tan, Y., Zheng, L., and Wang, Z. (2016) "Selective Impairments in Covert Shifts of Attention in Chinese Dyslexic Children" *Dyslexia*, 22: 362–378
- Dispaladro M., Leonard LB., Corradi N., Ruffino M., Bronte T., Facoetti A., "Visual attentional engagement deficits in children with Specific Language Impairment and their role in real-time language processing" *Cortex*, Volume 49, Issue 8, 2013, Pages 2126-2139
- Elsabbagh M, Volein A, Holmboe K, Tucker L, Csibra G, Baron-Cohen S, Bolton P, Charman T, Baird G, Johnson MH. "Visual orienting in the early broader autism phenotype: disengagement and facilitation". *J Child Psychol Psychiatry.* 2009 May;50(5):637-42
- Facoetti A. "Disturbi dell'attenzione visiva spaziale nella dislessia evolutiva: il ruolo del lobo parietale destro" (doi: 10.1421/352) *Giornale italiano di psicologia* (ISSN 0390-5349) Fascicolo 2, giugno 2001
- Facoetti A. "Spatial attention disorders in developmental dyslexia: Towards the prevention of reading acquisition deficits" in John Stein, and Zoï Kapoula (eds), *Visual Aspects of Dyslexia* (Oxford, 2012) chapter 8 pages 123–136
- Facoetti A., Lorusso ML., Cattaneo C., Galli R. and Molteni M. "Visual and auditory attentional capture are both sluggish in children with developmental dyslexia" *Acta Neurobiol Exp* 2005, 65: 61-72
- Facoetti A., Lorusso ML., Paganon P., Cattaneo C., Galli R., Umiltà C., Mascetti GG. "Auditory and visual automatic attention deficits in developmental dyslexia", *Cognitive Brain Research*, Volume 16, Issue 2, 2003a, Pages 185-191
- Facoetti A., Lorusso ML, Paganoni P, Umiltà C, Mascetti GG. "The role of visuospatial attention in developmental dyslexia: evidence from a rehabilitation study". *Brain research. Cognitive Brain Research.* 2003b Jan;15(2):154-164
- Facoetti A., Paganoni P., Turatto M., Marzola V., Mascetti GG, "Visual-Spatial Attention in Developmental Dyslexia", *Cortex*, Volume 36, Issue 1, 2000, Pages 109-123

- Facoetti A., Ruffino M., Peru A., Paganoni P., Chelazzi L. "Sluggish engagement and disengagement of non-spatial attention in dyslexic children", *Cortex*, Volume 44, Issue 9, 2008, Pages 1221-1233
- Facoetti A., Trussardi AN., Ruffino M., Lorusso ML., Cattaneo C., Galli R., Molteni M., Zorzi M. "Multisensory Spatial Attention Deficits Are Predictive of Phonological Decoding Skills in Developmental Dyslexia". *J Cogn Neurosci* 2010; 22 (5): 1011–1025
- Facoetti A. & Turatto M., "Asymmetrical visual fields distribution of attention in dyslexic children: a neuropsychological study", *Neuroscience Letters*, Volume 290, Issue 3, 2000, Pages 216-218
- Facoetti, A., Turatto, M., Lorusso, M. et Mascetti GG. "Orienting of visual attention in dyslexia: evidence for asymmetric hemispheric control of attention". *Exp Brain Res* 138, 46–53 (2001)
- Facoetti A., Turatto M., Molteni M., Paganoni P., Mascetti G. "Inattenzione sinistra nel disturbo specifico della lettura: un deficit delle funzioni visuo-spaziali del lobo parietale destro?" (doi: 10.1421/8645) *Giornale italiano di psicologia* (ISSN 0390-5349) Fascicolo 1, marzo 2003c
- Fillmore MT., Milich R., Lorch EP "Inhibitory deficits in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: intentional versus automatic mechanism of attention" *Dev. Psychopathol.* 2009; 21 (2): 539-554
- Fong, S., Chung, J., Cheng Y., Yam T., Chiu H., Fong D., Cheun C., Yuen L., Yu E., Hung Y., Macfarlane D., Ng S. "Attention during functional tasks is associated with motor performance in children with developmental coordination disorder: A cross-sectional study". *Medicine* 95(37): p e4935, September 2016
- Franceschini, S., Bertoni, S., Ronconi, L., Molteni, M., Gori, S., & Facoetti, A. (2015). "Shall we play a game?": Improving reading through action video games in developmental dyslexia. *Current Developmental disorders reports*, 2(4), 318-329
- Franceschini, S., Gori, S., Ruffino, M., Pedrolli, K., & Facoetti, A. (2012). "A causal link between visual spatial attention and reading acquisition". *Current biology*, 22(9), 814-819
- Franceschini S, Gori S, Ruffino M, Viola S, Molteni M, Facoetti A. "Action video games make dyslexic children read better". *Curr Biol.* (2013) Mar 18; 23(6): 462-6.

- Franceschini S., Mascheretti S., Bertoni S., Trezzi V., Andreola C., Gori S., Facoetti A., "Sluggish dorsally-driven inhibition of return during orthographic processing in adults with dyslexia", *Brain and Language*, Volume 179, 2018, Pages 1-10
- Frischen, A., Smilek, D., Eastwood, J. D., & Tipper, S. P. (2007). "Inhibition of return in response to gaze cues: The roles of time course and fixation cue". *Visual Cognition*, 15(8), 881–895.
- Frischen, A., & Tipper, S. P. (2004). "Orienting attention via observed gaze shifts evokes longer term inhibitory effects: Implications for social interactions, attention, and memory". *Journal of Experimental Psychology: General*, 133 (4), 516–533
- Fu, Wanlu & Zhao, Jing & Ding, Yun & Wang, Zhiguo. (2019). "Dyslexic children are sluggish in disengaging spatial attention". *Dyslexia*. 25. 158-172
- Gallinat, J., Rentzsch J., Roser P. 2012 "Neurophysiological effects of cannabinoids: implications for psychosis research" *Curr. Pharm. Des.* 18, 4938-4949
- Hari R., Renvall H. "Impaired processing of rapid stimulus sequences in dyslexia", *Trends in Cognitive Sciences*, Volume 5, Issue 12, 2001, Pages 525-532
- Harris NS, Courchesne E, Townsend J, Carper RA, Lord C. "Neuroanatomic contributions to slowed orienting of attention in children with autism". *Brain Res Cogn Brain Res*. 1999 May;8(1):61–71
- Hilchey M. D., Dohmen D., Crowder N.A., Klein R. M. (2016). "When is inhibition of return input-or output-based? It depends on how you look at it". *Can. J. Exp. Psychol. Revue canadienne de psychologie experimentale* 70, 325–334
- Hokken, M. J., Krabbendam, E., van der Zee, Y. J., & Kooiker, M. J. G. (2023). "Visual selective attention and visual search performance in children with CVI, ADHD, and Dyslexia: a scoping review". *Child Neuropsychology*, 29(3), 357–390
- Hu Frank, He Shuchang , Fan Zhiwei , Lupiáñez Juan. "Beyond the Inhibition of Return of Attention: Reduced Habituation to Threatening Faces in Schizophrenia". *Frontiers in Psychiatry* Volume 5:7 (2014)
- Huang-Pollock Cynthia L, Nigg Joel T, "Searching for the attention deficit in attention deficit hyperactivity disorder: The case of visuospatial orienting", *Clinical Psychology Review*, Volume 23, Issue 6, 2003, Pages 801-830

- Kashiwagi M., Iwaki S., Narumi Y., Tamai H., Suzuki S. "Parietal dysfunction in developmental coordination disorder: a functional MRI study". *NeuroReport* 20(15): p 1319-1324, October 7, 2009
- Kawakubo Y., Kasai K., Okazaki S., Hosokawa-Kakurai M., Watanabe K., Kuwabara H., Ishijima M., Yamasue H., Iwanami A., Kato N., Maekawa H.: "Electrophysiological abnormalities of spatial attention in adults with autism during the gap overlap task" *Clinical Neurophysiology*, Volume 118, Issue 7, 2007, Pages 1464-1471
- Klein JL, Allen HA, Clibbens J, Cook A, Amanatidou V, Mavritsaki E. "Selective Visual Attention in ADHD: A Narrative Review". *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2025 Jul 24;25(1):51
- *Klein, Raymond M. "On the Role of Endogenous Orienting in the Inhibitory Aftermath of Exogenous Orienting." In U. Mayr, E. Awh, & S. W. Keele (Eds.), *Developing individuality in the human brain: A tribute to Michael I. Posner* 2005 (pp. 45–64)
- Klein RM, Redden RS and Hilchey MD (2023) "Visual search and the inhibitions of return". *Front. Cognit.* Vol 2: 1146511
- Lachambre C, Proteau-Lemieux M, Lepage JF, Bussi eres EL, Lipp   S (2021) "Attentional and executive functions in children and adolescents with developmental coordination disorder and the influence of comorbid disorders: A systematic review of the literature". *PLoS ONE* 16(6): e0252043
- Landry O, Burack JA. "Visual orienting among persons with autism spectrum disorders". *McGill J Med.* 2009 Nov 16;12(2):112
- Landry O, Parker A. "A meta-analysis of visual orienting in autism". *Front Hum Neurosci.* 2013 Dec 9; 7:833
- Landry R. & Bryson E. "Impaired disengagement of attention in young children with autism" *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 45:6 2004 pp 1115-1122
- Langley L. K., Fuentes L.J., Hochhalter, A. K., Brandt, J., & Overmier, J. B. 2001 " Inhibition of Return in Aging and Alzheimer's Disease: Performance as a Function of Task Demands and Stimulus Timing". *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(4), Pages 431-446

- Lawton T. "Improving dorsal stream function in dyslexics by training figure/ground motion discrimination improves attention, reading fluency, and working memory" *Frontiers in Human Neuroscience*, 10 (2016), p. 397
- Li, CS.R., Chang, HL. & Lin, SC. "Inhibition of return in children with attention deficit hyperactivity disorder". *Exp Brain Res* 149, 125–130 (2003)
- Lin HY, Hsieh HC, Lee P, Hong FY, Chang WD, Liu KC (2017) "Auditory and Visual Attention Performance in Children With ADHD: The Attentional Deficiency of ADHD Is Modality Specific". *J Atten Disord* 21(10):856–864
- Liu D., Xiaoduo Fan, Yan Wang, Zhiliang Yang, Kaiming Zhuo, Zhenhua Song, Yan Wu, Chunbo Li, Jijun Wang, Yifeng Xu "Deficient inhibition of return in chronic but not first-episode patients with schizophrenia" *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 34, Issue 6, 2010, Pages 961-967
- Marotta, A., Pasini, A., Ruggiero, S. et al. "Inhibition of Return in Response to Eye Gaze and Peripheral Cues in Young People with Asperger's Syndrome". *J Autism Dev Disord* 43, 917–923 (2013)
- Martelli, M., Di Filippo, G., Spinelli, D., & Zoccolotti, P. (2009). "Crowding, reading, and developmental dyslexia". *Journal of vision*, 9(4), 1–18
- Mason DJ, Humphreys GW, Kent LS. "Exploring selective attention in ADHD: visual search through space and time". *J Child Psychol Psychiatry*. 2003 Nov;44(8):1158-76
- Mayer AR., Harrington DL., Stephen J., Adair JC., Lee R. "An Event-related fMRI Study of Exogenous Facilitation and Inhibition of Return in the Auditory Modality". *J Cogn Neurosci* 2007; 19 (3): 455–467
- McMurray B., Klein-Packard J., Tomblin JB. "A real-time mechanism underlying lexical deficits in developmental language disorder: Between-word inhibition", *Cognition*, Volume 191, 2019,104000
- Molholm S., Murphy J. W., Bates J., Ridgway E. M., Foxe J. J. (2020). "Multisensory audiovisual processing in children with a sensory processing disorder (I): Behavioral and

electrophysiological indices under speeded response conditions". *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 14, 4

-Mullane, J. C., & Klein, R. M. (2008). "Literature Review: Visual Search by Children With and Without ADHD". *Journal of Attention Disorders*, 12(1), 44-53

-Mushquash A. R., Fawcett J. M., Klein R. M. "Inhibition of return and schizophrenia: A meta-analysis," *Schizophrenia Research*, Volume 135, Issues 1–3, 2012, Pages 55-61

-Nestor, P. G., Klein, K., Pomplun, M., Niznikiewicz, M., & McCarley, R. W. (2010). "Gaze cueing of attention in schizophrenia: Individual differences in neuropsychological functioning and symptoms". *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(3), 281–288.

-Noterdaeme M, Amorosa H, Mildenberger K, Sitter S, Minow F. "Evaluation of attention problems in children with autism and children with a specific language disorder". *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Mar;10(1):58-66.

-Okada KI, Miura K, Fujimoto M, Morita K, Yoshida M, Yamamori H, Yasuda Y, Iwase M, Inagaki M, Shinozaki T, Fujita I, Hashimoto R. "Impaired inhibition of return during free-viewing behaviour in patients with schizophrenia". *Sci Rep*. 2021 Feb 5;11(1):3237

-Olivers CNL, Humphreys GW. "Visual marking inhibits Singleton capture". *Cogn Psychol*. 2003;47(1):1–42

-Ors M., Lindgren M., Blennow G., Nettelbladt U., Sahlén B., I Rosén I. "Auditory event-related brain potentials in children with specific language impairment", *European Journal of Paediatric Neurology*, Volume 6, Issue 1, 2002, Pages 47-62

-Ortega R., Lòpez V., Carrasco X., Anllo-Vento L., Aboitiz F. " Exogenous orienting of visual-spatial attention in ADHD children" *Brain Research* 1493 (2013): 68-79

-Overton P.G.: "Collicular dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder" *Medical Hypotheses* (2008) 70, 1121–1127

-Perchet C., Revol O., Fournieret P., Mauguière F., and Garcia-Larrea L. "Attention Shifts and Anticipatory Mechanisms in Hyperactive Children: An ERP Study Using the Posner Paradigm" *Biol Psychiatry* 2001 50: 44-57

- Pieron, M., Seassau, M., Leboyer, M. et Zalla T. "Accelerated time course of saccadic inhibition of return in individuals with autism spectrum disorders". *Exp Brain Res* 233, 767–775 (2015)
- Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. "Attention-deficit hyperactivity disorder". *Lancet*. 2020;395(10222): 450–62
- Posner, M.I., & Cohen, Y. (1984). "Components of visual orienting". *Attention and performance X: Control of language processes*, 32, 531-556
- Pruett JR Jr, LaMacchia A, Hoertel S, Squire E, McVey K, Todd RD, Constantino JN, Petersen SE. "Social and non-social cueing of visuospatial attention in autism and typical development". *J Autism Dev Disord*. 2011 Jun;41(6):715-31
- Rafal, R., Calabresi, P. A., Brennan, C. W., & Sciolto, T. K. (1989). "Saccade preparation inhibits reorienting to recently attended locations". *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 15, 673 – 685
- Ristic J., Mottron L., Chris Kelland Friesen, Iarocci G., Burack JA., Kingstone A." Eyes are special but not for everyone: The case of autism" *Cognitive Brain Research*, Volume 24, Issue 3, 2005, Pages 715-718
- Ronconi L., Gori S., Ruffino M., Molteni M., Facoetti A. (2013). "Zoom-out attentional impairment in children with autism spectrum disorder" *Cortex* 49: 1025-1033
- Ronconi, L., Cantiani, C., Riva, V., Franchin, L., Bettoni, R., Gori, S., Bulf, H., Valenza, E., Facoetti, A. (2024). "Infants' reorienting efficiency depends on parental autistic traits and predicts future socio-communicative behaviors". *Cerebral cortex* 34 (13) 40-49.
- Ruffino M., Trussardi A.N., Gori S., Finzi A., Giovagnoli S., Menghini D., Benassi M., Molteni M., Bolzani R., Vicari S., Facoetti A. "Attentional engagement deficits in dyslexic children", *Neuropsychologia*, Volume 48, Issue 13, 2010, Pages 3793-3801
- Sacrey LA., Armstrong VL., Bryson SE., Zwaigenbaum L. "Impairments to visual disengagement in autism spectrum disorder: A review of experimental studies from infancy to adulthood" *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 47, 2014, Pages 559-577
- Sasson, N.J., Turner-Brown, L.M., Holtzclaw, T.N., Lam, K.S.L. and Bodfish, J.W. (2008), "Children with autism demonstrate circumscribed attention during passive viewing of complex social and nonsocial picture arrays". *Autism Res*, 1: 31-42.

- Schnell T., Heekeren K., Daumann J., Gouzoulis-Mayfrank E., "Inhibition of return (IOR) in patients with schizophrenia and cannabis use" *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 89, 2019, Pages 65-72
- Schul R., Stiles J., Wulfeck B., Townsend J. "How 'generalized' is the 'slowed processing' in SLI? The case of visuospatial attentional orienting" *Neuropsychologia*, Volume 42, Issue 5, 2004, Pages 661-671
- Sharma T., Antonova L. "Cognitive function in schizophrenia: deficits, functional consequences and future treatment". *Psychiatr Clin North Am*, 26 (2003), pp. 25-40
- Sidlauskaite J., Dhar M., Sonuga-Barke E., Wiersema J.R. "Altered proactive control in adults with ADHD: Evidence from event-related potentials during cued task switching", *Neuropsychologia*, Volume 138, 2020, 107330
- Song, H., Kwon, M. K., Park, M., & Chung, H. (2020). "Basic auditory processing in the children with autistic features". *Applied Neuropsychology: Child*, 9(2), 106–115
- Stein J. "Theories about Developmental Dyslexia". *Brain Sciences*. 2023; 13(2):208
- Stein J, Walsh V. (1997) "To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia". *Trends Neurosci* 20:147–152
- *Swanson JM, Posner M, Potkin S, Bonforte S, Youpa D, Fiore C, Cantwell D, Crinella F (1991) "Activating tasks for the study of visual-spatial attention in ADHD children: a cognitive anatomic approach". *Journal of child neurology* 6 Suppl: S119-127
- Tang Y, Li Y, Zhuo K, Wang Y, Liao L, Song Z, Li H, Fan X, Goff DC, Wang J, Xu Y, Liu D. "Neural correlates of the preserved inhibition of return in schizophrenia". *PLoS One*. 2015 Apr 13;10(4)
- Tsai CL., Pan CY., Chang YK., Wang CH., Tseng KD. "Deficits of visuospatial attention with reflexive orienting induced by eye-gazed cues in children with developmental coordination disorder in the lower extremities: An event-related potential study", *Research in Developmental Disabilities*, Volume 31, Issue 3, 2010, Pages 642-655
- Tsai CL., Pan CY., Cherng RJ., Hsu YW., Chiu HH. "Mechanisms of deficit of visuospatial attention shift in children with developmental coordination disorder: A neurophysiological measure of the endogenous Posner paradigm", *Brain and Cognition*, Volume 71, Issue 3, 2009, Pages 246-258

- Vidyasagar T.R., Pammer K. "Dyslexia: a deficit in visuo-spatial attention, not in phonological processing" Trends in Cognitive Sciences, Volume 14, Issue 2, 2010, Pages 57-63
- Wang J., Chen Y., Zhang Y., Cai S., Wang A., Zhang M.: "Impaired emotional multimodal integration in inhibition of return in children with attention-deficit/hyperactivity disorder". Cognitive Processing (2025) 26:389–399
- Wang J., Wang, A., Gu, J., Cai, S., & Zhang, M. (2026). "Impaired Exogenous Attentional Orienting to Gaze Cues in Children With ADHD: Evidence From Inhibition of Return". Journal of Attention Disorders, 30(4), 527-541
- Wang, W., Cheng, C., Xu, Z. et al. "Five-year-old children with autism spectrum disorders struggle with disengaging attention". Cogn Process 26, 415–422 (2025)
- Wang Z., Klein R. "Searching for inhibition of return in visual search: A review". Vision Research vol 50, Issue 2, 25 January 2010, Pages 220-228
- White HA. "Inhibitory control of proactive interference in adults with ADHD". J Atten Disord. 2007 Sep;11(2):141-9
- Wilmot K., Brown J., & Wann, J. (2007). "Attention disengagement in children with Developmental Coordination Disorder". Disability and rehabilitation. 29 (1): 47-55
- Wilson PH, Maruff P, McKenzie BE. "Covert orienting of visuospatial attention in children with developmental coordination disorder". Dev Med Child Neurol. 1997 Nov;39(11):736-45
- Wilson PH., Maruff P. "Deficits in the endogenous control of covert visuospatial attention in children with developmental coordination disorder" Human Movement Science, Volume 18, Issues 2–3,1999, Pages 421-442
- Wimmer H., Hutzler F., Wiener C., "Children with dyslexia and right parietal lobe dysfunction: event-related potentials in response to words and pseudowords" Neuroscience Letters, Volume 331, Issue 3, 2002, Pages 211-213
- Wu C., Dagg P., Molgat C."Investigating location-based and object-based inhibition of return in patients with schizophrenia" Journal of Psychiatric Research, Volume 187, 2025, Pages 101-107
- Yu, M., Qian, F., Liu, J. et al. "Modulating effect of positive emotion arousal on inhibition of return in schizophrenia". BMC Psychiatry 26, 238 (2026)

- Yuill N, Lyon J (2007) "Selective difficulty in recognising facial expressions of emotion in boys with ADHD". *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16(6):398–404
- Zalla T., Fernandez LG., Pieron M., Seassau M., Leboyer M. "Reduced saccadic inhibition of return to moving eyes in autism spectrum disorders", *Vision Research*, Volume 127, 2016, Pages 115-121
- Zhang, H., Chen, Y., Sun, J., Cai, S., Tang, X., & Wang, A. (2024). "Audiovisual Integration Decreases Inhibition of Return in Children With ADHD". *Journal of Attention Disorders*, 28(13), 1684-1696