



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL SISTEMA NERVOSO E DEL
COMPORTAMENTO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOLOGIA

Effetti dell'Adattamento Prismatico sulle tre sottocomponenti attentive in soggetti anziani sani

RELATORE:
MARTINA GANDOLA

CORRELATORE:
Laura Facci, Gabriella Bottini

Tesi di Laurea di
Ilaria Diserò
522782

Anno Accademico 2023/2024

SOMMARIO

ABSTRACT.....	1
INTRODUZIONE.....	3
Parte 1	5
1. ATTENZIONE	5
1.1 Introduzione all'attenzione.....	5
1.2 Il modello di Posner.....	10
1.2.1 Alerting System	12
1.2.2 Orienting System.....	12
1.2.3 Executive control.....	14
1.3 Attention Network Test.....	15
1.3.1 Evoluzione delle ANTs	19
1.4 Le capacità attentive nella popolazione anziana	22
1.4.1 Attention Network Test nell'anziano cognitivamente sano	22
1.4.2 Attention Network Test nel deterioramento cognitivo	24
1.4.3 Attention Network Test nelle patologie neurodegenerative	25
2. ADATTAMENTO PRISMATICO.....	29
2.1 Introduzione e definizione di Adattamento Prismatico	29
2.1.1 L'Adattamento Prismatico come tecnica riabilitativa	36
2.2 L'AP e l'anti-correlazione DMN-DAN	38
2.3 I processi di adattamento nell'anziano cognitivamente sano.....	42
2.3.1 L'Adattamento Prismatico e le sottocomponenti attentive	45
Parte 2	46
3. STUDIO SPERIMENTALE	46
3.1 Obiettivi e ipotesi dello studio	46
3.2 Metodi e Materiali.....	49
3.2.1 Partecipanti.....	49
3.2.2 Procedura sperimentale.....	51
3.2.3 Strumenti	54

3.3	Analisi statistica.....	59
4.	RISULTATI	62
4.1	Adattamento Prismatico.....	62
4.2	Attention Network Test.....	71
5.	DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	84
5.1	Discussione	84
5.2	Limiti e futuri sviluppi	91
5.3	Conclusioni.....	94
	INDICE DELLE FIGURE.....	96
	INDICE DELLE TABELLE	96
	BIBLIOGRAFIA.....	99
	APPENDICE.....	115

ABSTRACT

Secondo il modello attentivo di Posner e Petersen [1990], l'attenzione è una capacità cognitiva suddivisibile in tre sottocomponenti: alerting, orienting ed executive control. Al fine di indagare l'efficienza di ciascuna componente, è stato sviluppato l'Attention Network Test (ANT) [Fan et al., 2002]. È stato dimostrato che le tre sottocomponenti attentive possono declinare in modo indipendente nel corso della vita [Fernandez-Duque & Black, 2006]. La maggior parte degli studi concorda sul cambiamento della rete dell'alerting nell'anziano cognitivamente integro [Jennings et al., 2007; Gamboz et al., 2010; Westley et al 2011]; tuttavia, vi sono risultati contrastanti riguardanti l'evoluzione delle altre due sottocomponenti [Fernandez-Dunque & Black, 2006; Westley et al., 2011; Mahoney et al., 2010; Lu et al., 2016]. Inoltre, è stato mostrato che la performance all'ANT potrebbe rivelarsi indicativa di uno stadio iniziale di deterioramento cognitivo e di malattie neurodegenerative [McDonough et al., 2019; Sarrias-Arrabal et al., 2023]. Tra i vari paradigmi sperimentali utilizzati per lo studio e la stimolazione dei processi attentivi, l'Adattamento Prismatico (AP) si è dimostrato efficace nella riabilitazione dei disturbi visuo-attentivi e visuo-spaziali [Rossetti et al., 1998; Frassinetti et al., 2002; Serino et al., 2007; 2009]. Inoltre, l'AP sembra avere effetti differenti su giovani e anziani: gli anziani si adatterebbero più lentamente durante l'AP e avrebbero anche *after-effect* più persistenti [Fernandez-Ruiz et al., 2000]. Tuttavia, l'influenza dell'AP sulle tre sottocomponenti attentive non è mai stata sistematicamente indagata nella popolazione anziana sana. Pertanto, il presente studio si propone di indagare l'effetto diretto dell'AP nella modulazione delle tre sottocomponenti attentive in soggetti anziani sani. I 28 partecipanti reclutati sono stati casualmente assegnati al gruppo sperimentale (lenti prismatiche reali) o al gruppo di controllo (lenti neutre), ed hanno svolto l'ANT prima e dopo la procedura di AP. Dai risultati è emerso che tutti i partecipanti hanno avuto prestazioni migliori nell'ANT post-AP. In particolare, entrambi i gruppi hanno ridotto i tempi di risposta ($F_{(1, 26)} = 20.815$; $p < 0.001$) e sono migliorati nelle sottocomponenti attentive dell'alerting ($F_{(1, 26)} = 5.655$; $p = 0.025$) e dell'executive control ($F_{(1, 26)} = 5.114$; $p = 0.032$). Tuttavia, non sono emerse differenze significative tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo. Tali risultati indicano che le lenti reali indossate dal gruppo

sperimentale non hanno influito in modo significativo, suggerendo che l'AP non risulta essere efficace nella modulazione delle sottocomponenti attentive.

According to the attentional model of Posner and Petersen [1990], attention is a cognitive capacity that can be divided into three sub-components: alerting, orienting and executive control. To investigate the efficiency of each component, the Attention Network Test (ANT) was developed [Fan et al., 2002]. It has been shown that the three attentional subcomponents can decline independently over the course of a lifetime [Fernandez-Duque & Black, 2006]. Most studies agree on the change of the alerting network in the physiological decline of ageing [Jennings et al., 2007; Gamboz et al., 2010; Westley et al 2011]; however, there are conflicting results regarding the evolution of the other two subcomponents [Fernandez-Dunque & Black, 2006; Westley et al., 2011; Mahoney et al., 2010; Lu et al., 2016]. Furthermore, it has been shown that ANT performance may be indicative of an early stage of cognitive impairment and neurodegenerative diseases [McDonough et al., 2019; Sarrias-Arrabal et al., 2023]. Among the various experimental paradigms used for the study and stimulation of attentional processes, Prism Adaptation (PA) has been shown to be effective in the rehabilitation of visual-attentive and visuospatial disorders [Rossetti et al., 1998; Frassinetti et al., 2002; Serino et al., 2007; 2009]. Furthermore, PA seems to have different effects on the young and the elderly: the elderly adapt more slowly during PA and have more persistent after-effect [Fernandez-Ruiz et al., 2000]. However, the influence of PA on the three attentional subcomponents has never been systematically investigated in the healthy elderly population. Therefore, the present study aims to investigate the direct effect of PA in modulating the three attentional subcomponents in healthy elderly subjects. The 28 recruited participants were randomly assigned to either the experimental (real prism lenses) or the control group (neutral lenses) and performed the ANT before and after the adaptation procedure. The results showed that all participants performed better in the post-PA ANT. Both groups reduced response times ($F_{(1, 26)} = 20.815$; $p < 0.001$) and improved in the attentional subcomponents of alerting ($F_{(1, 26)} = 5.655$; $p = 0.025$) and executive control ($F_{(1, 26)} = 5.114$; $p = 0.032$). However, no significant differences emerged between the experimental and control groups. These results suggest that the real prism lenses worn by the experimental group did not significantly affect the experimental group, indicating that PA is not effective in modulating the attentional subcomponents.

INTRODUZIONE

La letteratura internazionale si è a lungo interessata, tramite l'utilizzo dell'Attention Network Test (ANT) [Fan et al., 2002], dell'evoluzione nel corso della vita delle tre note sottocomponenti dei processi attentivi - alerting, orienting, executive control [Posner & Petersen, 1990] - apportando risultati discordanti circa i cambiamenti di tali sottocomponenti attentive nell'invecchiamento fisiologico [Fernandez-Dunque & Black, 2006; Jennings et al., 2007; Gamboz et al., 2010; Mahoney et al., 2010; Westley et al. 2011; Lu et al., 2016] e nelle fasi prodromiche di malattia [McDonough et al., 2019; Sarrias-Arrabal et al., 2023]. Inoltre, l'Adattamento Prismatico (AP) si è dimostrato utile nella riabilitazione dei disturbi visuo-attentivi e visuo-spaziali [Rossetti et al., 1998; Frassinetti et al., 2002; Serino et al., 2007; 2009], ma nello stesso tempo sembra avere effetti differenti su giovani e anziani [Fernandez-Ruiz et al., 2000]. Sulla base di tali osservazioni, il presente studio sperimentale si propone di indagare gli effetti dell'AP sulle tre sottocomponenti attentive in soggetti anziani sani, tramite la somministrazione combinata di AP e ANT. L'ipotesi è che l'AP possa modulare positivamente le tre reti attenzionali nell'anziano cognitivamente integro, sia in termini di tempi di reazione sia in termini di facilitazione dell>alerting, dell'orienting e dell'executive control nel gruppo sperimentale. Inoltre, tramite il reclutamento di soggetti anziani sani, l'attuale studio sperimentale può fornire un campione normativo di confronto per altri studi che indagano le reti attenzionali in pazienti con aMCI o AD, al fine di evidenziare eventuali differenze nelle sottocomponenti attentive e fornire di conseguenza una diagnosi più rapida nei casi di ipotesi di tali patologie dementigene.

Lo studio sperimentale è stato condotto dal Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento (*Department of Brain and Behavioral Science, DBBS*) dell'Università degli Studi di Pavia e dall'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano. La raccolta dati è avvenuta presso il DBBS e presso la Struttura Semplice Dipartimentale (SSD) Centro di Neuropsicologia Cognitiva dell'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda. Lo studio è stato avviato ad agosto 2023 ed è terminato a giugno 2024. Questa tesi presenta i risultati delle analisi condotte su 28 partecipanti, 14 partecipanti nel gruppo sperimentale e 14 partecipanti nel gruppo di controllo.

Nella prima parte della tesi viene presentato il background teorico generale. In particolare, il primo capitolo si concentra sulla definizione e comprensione del concetto di attenzione.

Inizialmente viene illustrata la tassonomia di Posner e colleghi sulle tre sottocomponenti attentive (alerting, orienting, executive control), le quali vengono spiegate dal punto di vista funzionale e anatomico. Inoltre, il capitolo approfondisce l'utilizzo dell'ANT in ambito sperimentale, comprese le varianti dell'ANT originale sviluppate negli anni. Il capitolo si conclude concentrandosi sui vari studi che hanno indagato le capacità attentive nell'invecchiamento fisiologico tramite l'ANT, oltre ad una descrizione delle applicazioni del test nelle malattie neurologiche e neurodegenerative, tra le quali il Disturbo Cognitivo Lieve e la Malattia di Alzheimer.

Il secondo capitolo si concentra sull'AP e sulla sua efficacia come tecnica di neuromodulazione non invasiva. Inoltre, viene approfondita la modulazione da parte dell'AP della connettività funzionale a riposo del Network Attenzionale Dorsale (DAN) e del Default Mode Network (DMN), anti-correlati e cruciali per le funzioni attentive. Infine, il capitolo analizza gli effetti dell'AP nell'anziano cognitivamente integro.

Invece, la seconda parte della tesi è incentrata sullo studio sperimentale condotto. Nello specifico, il terzo capitolo introduce lo studio, delineandone gli obiettivi e le ipotesi. Inoltre, descrive dettagliatamente i metodi e i materiali impiegati. Il capitolo si conclude con la discussione delle analisi statistiche condotte per studiare i dati raccolti.

Successivamente, il quarto capitolo presenta i risultati dello studio sperimentale.

Infine, il quinto capitolo espone una discussione e delle conclusioni finali, al fine di fornire un'interpretazione completa dei risultati ottenuti con i relativi limiti e prospettive future.

Parte 1

1. ATTENZIONE

1.1 Introduzione all'attenzione

Molte delle domande riguardanti l'attenzione affascinano l'essere umano da almeno 3000 anni. Capire il modo in cui il nostro cervello focalizza l'attenzione, ovvero come riesca a selezionare e ad elaborare alcune informazioni a detrimento di altre, è un quesito esplorato fin dall'antichità, ma è alla fine del XIX secolo che William James, grande esponente della psicologia moderna, ha fornito una descrizione chiara e ancora rilevante dei fenomeni attentivi. James, nel 1890, dichiarò che *tutti sanno cos'è l'attenzione. È l'impossessarsi da parte della mente, in modo chiaro e vivido, di un oggetto o un pensiero fra i molteplici e simultanei oggetti o flussi di pensiero [...] essa comporta il ritirarsi della mente da alcune cose per poter operare su altre con grande efficienza*" [James, 1890]. Tramite queste parole lo psicologo americano mise in luce gli aspetti volontari dell'attenzione, spiegandola come un processo attivo che implica la scelta volontaria di concentrarsi su determinati stimoli o informazioni mentre si ignorano gli altri. Inoltre, evidenziò anche i limiti attentivi, come il fatto che il cervello è incapace di prestare attenzione a molte cose nello stesso momento e che la nostra attenzione è a capacità limitata, sottolineando che un eccessivo sforzo di concentrazione su uno specifico compito può portare l'attenzione ad esaurirsi completamente. Sebbene il contributo che William James diede alla comprensione del concetto di attenzione, nel suo libro "*The Principles of Psychology*", fu notevole, al tempo in cui lo scrisse si sapeva ben poco dei meccanismi neurali, comportamentali e computazionali alla base dell'attenzione.

Negli anni successivi risultò molto più complesso dare una definizione univoca di attenzione, poiché si è scoperto che non si tratta di un unico processo, ma di una serie di processi sostenuti da meccanismi neurali fra loro largamente indipendenti. Studi sugli effetti comportamentali delle lesioni cerebrali, condotti sia sugli animali sia sui pazienti con un danno cerebrale, hanno arricchito la comprensione dei sistemi neuroanatomici dell'attenzione [Aston-Jones et al., 1999]. Altre informazioni sono state ottenute a partire dalle sindromi, come il neglect spaziale unilaterale (*unilateral spatial neglect*, USN) e la sindrome di BÀlint [Gazzaniga et al., 2006]. Inoltre, sono risultate molto utili le moderne

tecniche di neuroimmagine e di registrazione di singoli neuroni nelle diverse aree del cervello. Secondo Aston-Jones e colleghi [1999], le scoperte sono attribuibili a due importanti approcci metodologici: il primo riguarda l'uso dei microelettrodi nell'animale vigile che ha permesso di notare una maggiore attività in specifiche popolazioni neuronali in condizioni di attenzione selettiva; il secondo riguarda i metodi anatomici come la tomografia assiale computerizzata (TAC), la risonanza magnetica (*magnetic resonance*, MR) ed i metodi funzionali come la risonanza magnetica funzionale (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI) e la tomografia ad emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET).

Ad oggi, le neuroscienze cognitive concordano che l'attenzione non è un concetto unitario, ma coinvolge una varietà di fenomeni psicologici anche molto diversi fra loro. Ad esempio, l'attenzione selettiva, o focalizzata, è una capacità cognitiva che permette di selezionare e filtrare uno o più input, separandoli dalle informazioni irrilevanti o distraenti che vengono ignorate [Cherry, 1953]. Inoltre, l'attenzione selettiva può essere volontaria o riflessa [Mackworth, 1976]. Nel primo caso si presta attenzione ad uno stimolo intenzionalmente, poiché rilevante per il comportamento e gli scopi contingenti; ciò consiste in un controllo dall'alto verso il basso (*top-down control*). Invece, si presta attenzione riflessa quando la nostra reazione è guidata da uno stimolo sensoriale avvertito, ed in questo caso si parla di controllo dal basso verso l'alto (*bottom-up control*).

Lo psicologo inglese Colin Cherry, con la sua *teoria dell'effetto cocktail party* [1953], ha illustrato come l'attenzione selettiva uditiva consenta di concentrarsi su una singola conversazione, anche in un ambiente rumoroso. Inoltre, utilizzando il compito dell'ascolto dicotico e la tecnica dello *shadowing*, in cui un messaggio uditivo doveva essere ripetuto ad alta voce mentre un secondo messaggio uditivo veniva presentato all'altro orecchio, notò che i partecipanti non erano in grado di riferire alcun dettaglio degli input presentati all'orecchio ignorato, come se fossero stati persi o degradati. Perciò, come aveva previsto James, sembra verificarsi una limitazione a collo di bottiglia dell'elaborazione dell'informazione agli stadi di analisi percettiva.

A questo punto, si cercò di individuare in quale momento del processo di elaborazione dell'informazione avvenisse la selezione da parte dei processi attentivi interni. Broadbent si espresse a favore della selezione precoce dell'informazione e propose la *teoria del filtro* [1958], secondo la quale tutti gli stimoli vengono inizialmente immagazzinati nel sistema sensoriale; in seguito, un filtro selettivo limita la quantità di informazioni che vengono sottoposte ad analisi percettive d'ordine superiore, e le informazioni scartate decadono

progressivamente. Dall'altra parte, Deutsch e Deutsch [1963] sostengono che tutti gli stimoli sensoriali vengano elaborati in modo eguale dal sistema percettivo e che la selezione abbia luogo a stadi superiori dell'elaborazione, dove l'informazione è stata codificata come una rappresentazione semantica o categorica. A metà strada tra la selezione precoce e quella tardiva troviamo la *teoria del filtro attenuato* [Treisman, 1969], secondo la quale le informazioni scartate non vengono completamente escluse da ogni ulteriore elaborazione, ma soltanto attenuate. Treisman [1969] ha anche introdotto il concetto di attenzione divisa, contemplando la capacità di concentrarsi su più stimoli sensoriali contemporaneamente, anche se con capacità limitata.

La terza importante tipologia di attenzione è quella sostenuta, nota anche come vigilanza. Il primo autore a condurre studi sistematici sulla vigilanza, tramite il *clock test*, fu Mackworth [1976]. Viene definita come la capacità di mantenere un livello attenzionale prolungato nel tempo. Essa sembra dipendere sia dal livello di arousal sia dalla comparsa di nuovi stimoli che possono catturare l'attenzione.

Sempre negli stessi anni, tra gli studiosi che hanno contribuito in maniera significativa alla comprensione dell'attenzione troviamo Michael Posner. L'approccio di Posner [1980] si distingue come un punto di convergenza tra le due principali visioni teoriche che hanno primeggiato in campo scientifico: da un lato coloro che concepiscono l'attenzione come un sistema unitario e dall'altro coloro che interpretano l'attenzione come una serie di processi distinti, ciascuno legato ad una specifica modalità sensoriale o ad una particolare operazione cognitiva. L'autore, infatti, concepisce l'attenzione come un sistema indipendente suddiviso in diversi sottosistemi che interagiscono tra di loro e localizzati in specifiche aree del cervello. Il lavoro di Posner, oltre ad aver influenzato la ricerca nell'ambito dell'attenzione e del controllo cognitivo, ha contribuito all'ideazione di un test cognitivo, chiamato *Attention Network Test* (ANT) di Fan e colleghi [2002], volto a studiare le componenti attentive proposte dal modello di Posner. Dal momento che l'ANT costituisce lo strumento utilizzato nel presente studio sperimentale, il modello di Posner e l'ANT verranno successivamente analizzati in maniera approfondita.

Inoltre, le differenti tipologie di capacità attentive sono state in seguito inserite nel modello funzionale multicomponenziale [Van Zomeran & Brouwer, 1994; Shallice, 2002], il quale distingue i processi attentivi in base a due dimensioni continue: l'*intensità*, che rappresenta la dimensione temporale, e la *selettività*, che rappresenta la dimensione spaziale. Tra le componenti intensive troviamo l'attenzione sostenuta, o vigilanza, e l'allerta, o arousal, la quale rappresenta il livello di preparazione fisiologica di un

individuo nel ricevere e rispondere alle stimolazioni esterne ed interne. Mentre, l'altra dimensione comprende l'attenzione selettiva e quella divisa. Inoltre, Shallice [1988] individuò come parte del modello multicomponenziale il SAS, acronimo di *Supervisory Attentional System*. Questo sistema di controllo attentivo è ritenuto responsabile della supervisione e del controllo delle attività cognitive, tra cui l'attenzione, la memoria di lavoro e la pianificazione delle azioni. In particolare, è coinvolto sia nel monitoraggio dell'ambiente per individuare i segnali rilevanti, sia nella selezione delle risorse cognitive appropriate per un determinato compito, nonché di inibire quelle non necessarie.

Un altro modello, molto utile per la comprensione dei meccanismi neurali sottostanti all'attenzione, è stato quello di Corbetta e Shulman [2002], i quali hanno scoperto che esistono delle aree cerebrali specifiche per l'orientamento dell'attenzione spaziale. In particolare, l'orientamento dell'attenzione è governato sia da meccanismi automatici sia da meccanismi volontari. L'attenzione automatica o esogena, che coincide con l'attenzione riflessa di cui abbiamo precedentemente parlato, consiste in un controllo diretto dallo stimolo (*stimulus-driven control*). Mentre, l'attenzione volontaria o endogena consiste in un controllo diretto da un fine (*goal-directed control*). In particolare, vengono individuate due differenti reti neurali fronto-parietali coinvolte nel controllo dell'attenzione: la rete ventrale e la rete dorsale. L'orientamento volontario è associato al circuito dorsale dell'attenzione, formato dal solco intraparietale (*Intra-Parietal sulcus*, IPS), dal lobulo parietale superiore (*Superior Parietal Lobule*, SPL) e dal campo visivo frontale (*Frontal Eye Field*, FEF). L'orientamento automatico, invece, è associato al circuito ventrale ed è lateralizzato nell'emisfero destro, a livello della giunzione temporo-parietale (*Temporo-Parietal Junction*, TPJ) che include il lobulo parietale inferiore (*Inferior Parietal Lobule*, IPL) ed il giro temporale superiore (*Superior Temporal Gyrus*, STG). Inoltre, la rete ventrale comprende la corteccia frontale ventrale (*Ventral Frontal Cortex*, VFC), che include il giro frontale inferiore (*Inferior Frontal gyrus*, IFg) ed il giro frontale medio (*Middle Frontal gyrus*, MFg). Tramite la **Figura 1** è possibile visualizzare le reti dorsale e ventrale fronto-parietali [Corbetta & Shulman, 2002]. In particolare, i circuiti dorsale e ventrale, connessi a livello prefrontale, lavorano insieme in maniera coordinata per soddisfare le esigenze dell'ambiente e rispondere agli obiettivi dell'individuo.

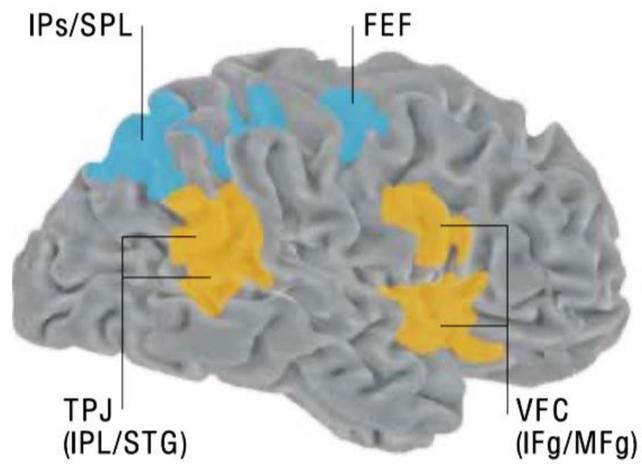


Figura 1: Anatomia delle reti dorsale e ventrale fronto-parietali. Il circuito dorsale, colorato in blu, comprende le aree: FEF, IPS e SPL. Il circuito ventrale, colorato in giallo, comprende le aree: TPJ (IPL e STG) e VFC (IFg e MFg) [Corbetta & Shulman, 2002].

1.2 Il modello di Posner

Inizialmente, Posner [1980] ha identificato due sottosistemi principali: l'*orienting*, responsabile di indirizzare l'attenzione verso i segnali target ed il *detecting*, incaricato di individuare e mantenere le informazioni necessarie per l'elaborazione consapevole degli stimoli. Successivamente, è stato introdotto un terzo sottosistema chiamato *alerting* il cui compito è mantenere lo stato di allerta. Nel corso degli anni, Posner e Petersen hanno sviluppato ulteriormente questa teoria, delineando un modello anatomo-fisiologico. Il modello è stato descritto in un articolo intitolato: "*The attention system of the human brain*" [Posner & Petersen, 1990]. I due studiosi hanno proposto una tassonomia dell'attenzione in cui hanno diviso l'attenzione selettiva visiva in tre reti cerebrali discrete: il sistema attenzionale posteriore (*Posterior Attentional System*, PAS), il sistema attenzionale anteriore (*Anterior Attentional System*, AAS) ed il sistema di vigilanza. Il primo sistema comprende la corteccia parietale posteriore che disancora l'attenzione da ciò che in quel momento la cattura, il collicolo superiore che sposta l'attenzione su un nuovo target ed il pulvinar che avvia l'analisi delle caratteristiche del nuovo target. Perciò, il PAS si occupa dell'orientamento spaziale dell'attenzione tramite il disancoraggio, spostamento e ancoraggio della stessa. Il secondo sistema comprende la corteccia prefrontale mediale, inclusa la corteccia cingolata anteriore e l'area supplementare motoria. L'AAS riceve le informazioni elaborate dal PAS e analizza gli attributi del target, con lo scopo di verificare se le caratteristiche del target corrispondono a quelle dell'oggetto che si sta cercando. Inoltre, si occupa del controllo del comportamento e dell'elaborazione consapevole dell'esperienza. Il terzo sistema, come suggerisce il nome, si occupa del mantenimento dello stato di allerta e facilita il coordinamento tra l'attività degli altri due sistemi. In accordo con la sua organizzazione strutturale, è infatti associato alle vie noradrenergiche che collegano il locus coeruleus con varie aree corticali. Il modello di Posner è stato ulteriormente raffinato nel corso degli anni, giungendo infine alla sua forma attuale [Posner & Raichle, 1994]. Anche quest'ultima versione prevede la suddivisione del sistema attenzionale in tre network:

1. *Alerting System*, coinvolto nel raggiungimento e mantenimento dello stato di allerta.
2. *Orienting System*, si occupa di orientare l'attenzione verso uno stimolo target.
3. *Executive Control*, responsabile di complesse operazioni di monitoraggio e risoluzione di conflitti cognitivi.

Inizialmente, le tre reti attenzionali erano considerate dal punto di vista funzionale relativamente indipendenti [Fan et al. 2002]. Tuttavia, le interazioni tra queste reti sono diventate sempre più evidenti, in particolare tra l'*Alerting System* e l'*Executive Control* [Fan et al. 2009]. L'avvento delle tecniche di neuroimaging funzionale ha permesso di analizzare le aree cerebrali attivate dalle attività cognitive e, tra queste, l'attenzione è stata particolarmente esaminata. Le tecniche di imaging hanno confermato la presenza di tre network attentivi: allerta, orientamento ed attenzione esecutiva [Posner & Fan, 2001], e hanno reso possibile la definizione anatomica delle reti corticali che tali network reclutano. Come si può notare dalla **Figura 2**, l'*Alerting System* è associato alle regioni talamiche, frontali e parietali dell'emisfero destro. In particolare, si ritiene che l'influenza dei segnali di avvertimento sul livello di allerta sia dovuta alla distribuzione cerebrale della noradrenalina (NA) [Marrocco & Davidson, 1998; Beane & Marrocco, 2004]. L'*Orienting System* coinvolge le regioni parietali posteriori dell'emisfero destro, ad esempio il lobo parietale superiore e le aree sottocorticali come il pulvinar, il collicolo superiore ed il nucleo reticolare del talamo. Il principale neurotrasmettitore coinvolto in questo network è l'acetilcolina (ACh) [Parasuraman et al., 2005]. L'*Executive Control*, invece, è associato alla corteccia cingolata anteriore dorsale e alle corteccie prefrontali dorso-laterale e dorso-mediale, ed è modulato dal sistema di dopamina tegmentale ventrale [Brocki et al., 2009; Sarrias-Arrabal et al., 2013].

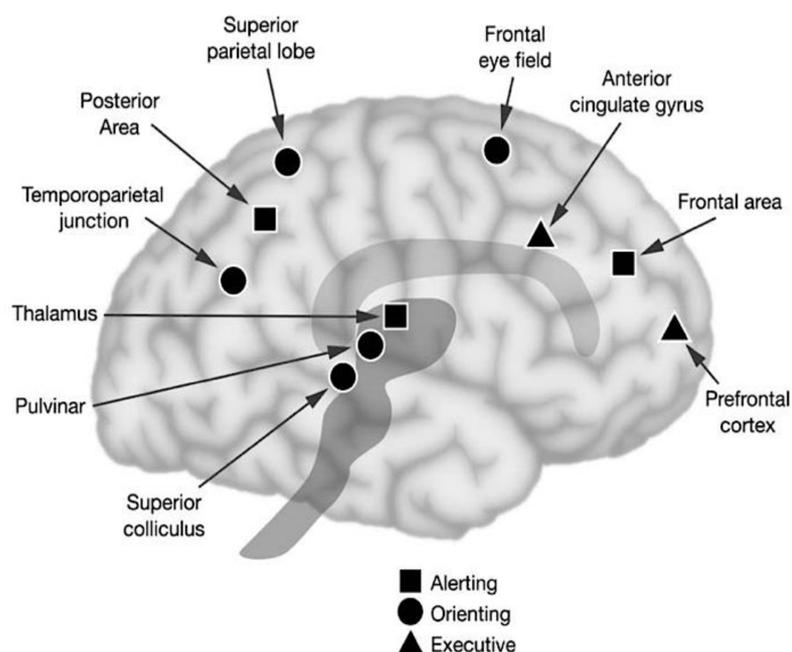


Figura 2: Anatomia dei tre network attenzionali: alerting, orienting ed executive control [Posner & Rothbart, 2007].

1.2.1 Alerting System

Con il termine “alerting”, o allerta, si intende la capacità di aumentare la vigilanza e la prontezza di risposta. In altre parole, l’allerta migliora la reattività dei soggetti preparandoli a percepire e a rispondere agli stimoli tramite risposte più veloci [Fan et al., 2009]. Inoltre, l’alerting può essere classificata come tonica o fasica [Posner, 1978]. La prima si riferisce ad uno stato di attenzione che si protrae per un periodo di tempo relativamente lungo, ovvero l’attenzione sostenuta. L’allerta fasica, al contrario, si riferisce ad un cambiamento momentaneo dello stato di attivazione in seguito alla presentazione di un segnale allertante. Viene tipicamente misurata tramite compiti, ad esempio l’ANT, che misurano le prestazioni dei partecipanti dopo la presentazione di un segnale di avvertimento (*cue* attentivo) che precede uno stimolo target [Callejas et al., 2005]. Inoltre, è stato osservato che in condizioni di alta allerta le risposte sono più rapide, ma con un aumento dei tassi di errore, suggerendo che la reattività dei soggetti va a scapito della loro accuratezza [Posner & Petersen, 1990].

1.2.2 Orienting System

Il network “orienting”, o orientamento, è responsabile della selezione delle informazioni dall’ambiente concentrandosi su un particolare percorso di input sensoriali. Nel corso degli anni, tramite varie ricerche, è stato possibile distinguere gli effetti dell’orientamento dell’attenzione spaziale da quelli dell’acuità visiva [Posner & Petersen, 1990]. Infatti, l’orientamento dell’attenzione su una porzione dello spazio è spesso accompagnato dalla rotazione degli occhi, del capo e a volte del corpo in quella direzione. Tuttavia, dal modello di Posner in poi, l’orientamento verso uno stimolo target viene considerato potenzialmente svincolabile e temporalmente precedente alla percezione visiva dello stimolo. Per questo motivo si possono distinguere due tipi di orientamento [Posner & Raichle, 1994]: *overt orienting*, ovvero l’orientamento esplicito realizzato tramite movimenti oculari, e *covert orienting*, riferendosi all’orientamento implicito in assenza di movimenti oculari e di cambiamenti nella direzione dello sguardo. L’orientamento implicito è stato ampiamente studiato attraverso il paradigma comportamentale del suggerimento spaziale (*spatial cueing*) di Posner [1980], conosciuto come *Cued Reaction Time Task* (CRTT). Il paradigma è volto a studiare i tempi di reazione (*Reaction Times*, RTs) necessari per spostare il focus attentivo in risposta a differenti condizioni di *cue*. Ai soggetti viene chiesto di mantenere lo sguardo sul punto di fissazione raffigurato da una

croce posta al centro dello schermo. Ai lati della croce sono rappresentati due quadrati, all'interno di uno dei quali può comparire il target, di solito una forma geometrica. Il soggetto ha il compito di premere il più velocemente possibile un tasto per segnalare di aver rilevato lo stimolo target. Prima della comparsa del target, vengono presentati due tipi di *cue* al fine di analizzare l'attenzione in base al tipo di input visivo ricevuto (vedi **Figura 3**). Infatti, come notato da Posner [1980], l'orientamento implicito può essere una risposta automatica ad un evento sensoriale, chiamato orientamento esogeno, o può dipendere da un controllo volontario, chiamato orientamento endogeno. Da una parte, il *cue* endogeno viene presentato al centro dello schermo, dove si trova la croce di fissazione, ed è rappresentato da una freccia direzionata verso il quadrato di destra o di sinistra. Il *cue* esogeno, invece, viene presentato fuori dalla messa a fuoco e consiste nell'illuminare il quadrato di destra o di sinistra. Pertanto, il *cue* endogeno si basa sull'input visivo dal campo visivo centrale, mentre il *cue* esogeno si basa sull'input visivo dal campo visivo periferico. Inoltre, durante l'esperimento vengono presentate tre possibili condizioni: nei trial validi, il *cue* predice la posizione dello stimolo target; nei trial invalidi, il target compare nella posizione opposta a quella predetta dal *cue*; infine, nei trial neutri, il *cue* indica entrambe le direzioni.

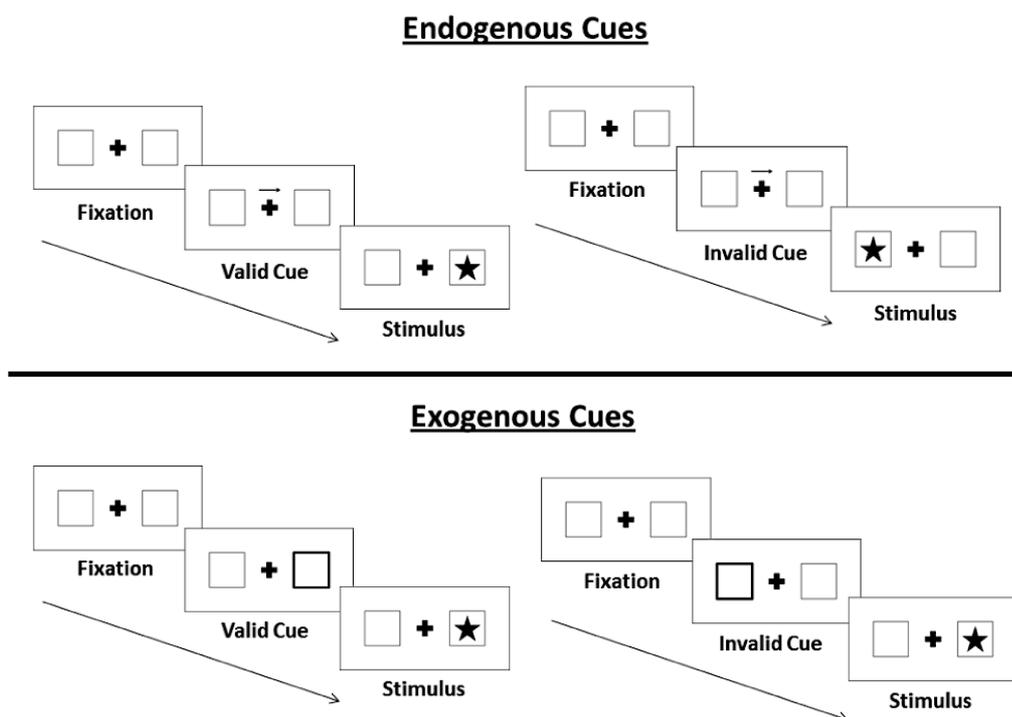


Figura 3: Cue endogeni e cue esogeni nei trial validi ed invalidi [Posner, 1980].

L'ipotesi di Posner, confermata dai dati raccolti, è che il *cue* valido comporti un orientamento implicito dell'attenzione facilitando la successiva percezione dello stimolo. Infatti, i RTs sono più brevi, e quindi i soggetti più veloci, nelle prove valide rispetto a quelle neutre. Posner parla in questo caso di benefici attentivi, legati all'allocare l'attenzione in modo preventivo nella posizione in cui comparirà il target. Mentre, i soggetti risultano più lenti nelle prove invalide rispetto a quelle neutre. In questo caso Posner parla di costi attentivi, legati al disancoraggio dell'attenzione da una posizione suggerita per dirigerla nella posizione opposta. Questo paradigma ha portato a concludere che il focus attentivo ed il focus visivo possono non coincidere e che l'orientamento dell'attenzione implica tre operazioni: disancoraggio, spostamento ed ancoraggio del focus attentivo.

1.2.3 Executive control

Infine, "l'executive control", o controllo esecutivo, coinvolge meccanismi per il monitoraggio e la risoluzione dei conflitti tra pensieri, sentimenti e risposte. In particolare, subentra in situazioni nelle quali è necessaria la pianificazione, la presa di decisioni, il rilevamento degli errori ed in condizioni giudicate difficili o pericolose [Fan et al., 2009]. Il controllo esecutivo dell'attenzione è spesso studiato in compiti che coinvolgono conflitti attentivi, come le varie versioni di *Stroop Test* [Stroop, 1935] ed il *Flanker Task* [Eriksen & Eriksen, 1974]. Quest'ultimo compito è usato per capire come le informazioni irrilevanti, che circondano uno stimolo target, influenzino l'elaborazione di tale stimolo. Viene chiesto ai partecipanti di prestare attenzione ad una serie di simboli o lettere, ma di concentrarsi e rispondere in base al simbolo o lettera target posizionato al centro. Gli altri simboli o lettere, chiamati *flankers*, circondano il target e possono essere congruenti ovvero uguali al target, o incongruenti ovvero diversi dallo stimolo target. L'interferenza provocata dai *flankers* è misurata confrontando i RTs e l'accuratezza delle risposte nelle varie condizioni di *flankers*. Si osserva che i RTs sono generalmente più rapidi e l'accuratezza è maggiore nelle prove congruenti. Mentre, i RTs sono più lenti e l'accuratezza è inferiore nelle prove incongruenti. Nell'ANT, per studiare l'Executive Control, i partecipanti devono rispondere in base alla direzione di una freccia centrale, che costituisce il target, indicando se punta a sinistra o a destra e ignorando i possibili *flankers* vicini.

1.3 Attention Network Test

A partire dalla tassonomia dell'attenzione proposta da Posner e Petersen [1980], nel 2001 Posner e colleghi iniziarono a sviluppare l'Attention Network Test (ANT). Il test è stato successivamente descritto in un articolo del 2002 intitolato: "*Testing the Efficiency and Independence of Attentional Networks*" [Fan et al., 2002]. L'ANT è stato progettato per esaminare in modo dettagliato l'efficacia dei tre network attentivi: l'orientamento dell'attenzione, il mantenimento dello stato di allerta ed il controllo esecutivo. Lo strumento, sia per gli aspetti cognitivi che indaga sia per l'ampia applicabilità, ha esercitato un grosso impatto sulla comunità scientifica ed è stato applicato in diversi settori di studio, dalla psicologia clinica all'etologia. L'ANT è stato concepito in modo tale che risultasse di breve durata, circa 20 minuti, e relativamente semplice da poter essere utilizzato con bambini, pazienti e persino animali. Fan e colleghi [2002] hanno sviluppato tale strumento combinando il *Flanker Task* [Eriksen & Eriksen, 1974] con il *CRTT* di Posner [1980], entrambi descritti precedentemente. Perciò, il test è composto da diversi tipi di *cue* e diversi tipi di *flankers*.

La somministrazione del test avviene tramite l'ausilio di un computer. In particolare, si chiede ai partecipanti di sedersi davanti ad un monitor, ad una distanza standard di circa 50 cm, e di tenere lo sguardo su un punto di fissazione, rappresentato da una croce posta al centro del monitor. Successivamente, tre diverse tipologie di stimoli compaiono sul monitor, al di sotto o al di sopra del punto di fissazione. Questi stimoli sono composti da cinque frecce allineate orizzontali, orientate verso destra o verso sinistra. Il test richiede ai partecipanti di prestare attenzione alla freccia centrale che costituisce lo stimolo target e di premere un tasto sinistro o destro a seconda della direzione del target. Mentre, le due frecce a destra e a sinistra del target rappresentato i *flankers* e hanno la funzione di distrattori. I target sono preceduti da quattro possibili condizioni di *cue* (vedi **Figura 4a**):

- no *cue*, condizione nella quale la comparsa degli stimoli non è preceduta dalla comparsa di un segnale allertante;
- *center cue*, o *cue* centrale, condizione nella quale la comparsa degli stimoli è preceduta dalla comparsa di un segnale allertante, rappresentato da un asterisco, posto al centro del monitor dove era apparso il punto di fissazione;
- *double cue*, o doppio *cue*, condizione nella quale la comparsa degli stimoli è preceduta dalla comparsa di due segnali allertanti, rappresentati da due asterischi, uno sopra ed uno sotto al punto di fissazione;

- *spatial cue*, o *cue* orientante, condizione nella quale la comparsa dello stimolo è preceduta dalla comparsa di un segnale allertante, rappresentato da un asterisco, sopra oppure sotto al punto di fissazione, andando a predire la posizione nella quale compariranno gli stimoli, compreso il target.

Successivamente, le tre possibili tipologie di stimoli che possono comparire, al di sopra o al di sotto del punto di fissazione, sono (vedi **Figura 4b**):

- neutrale, in cui solo il target è orientato con la punta verso destra o verso sinistra, mentre i *flankers* ai lati non sono orientati;
- congruente, in cui il target ed i *flankers* sono tutti orientati nella stessa direzione, verso destra o verso sinistra;
- incongruente, in cui il target è orientato nella direzione opposta rispetto ai *flankers*.

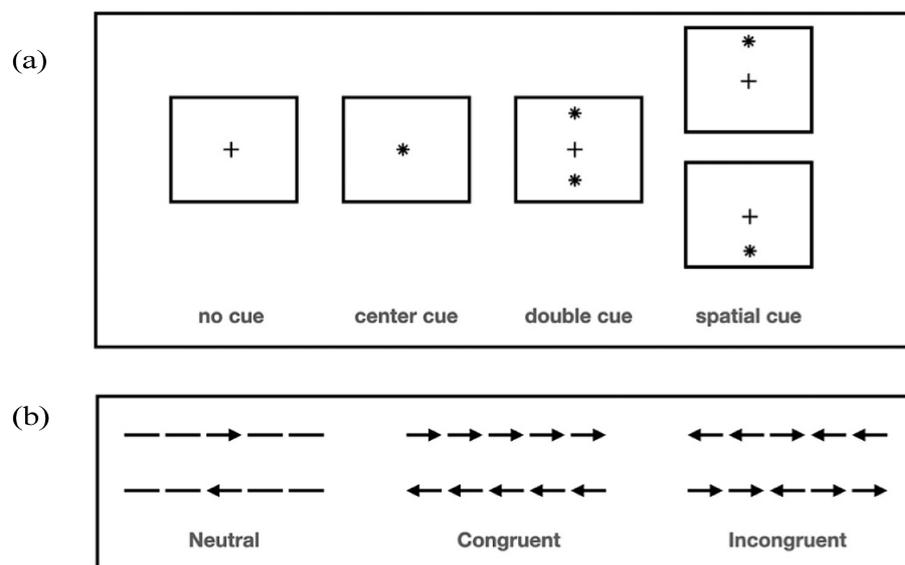


Figura 4: Attention Network Test [Fan et al., 2002]; (a) quattro condizioni di cue; (b) tre tipologie di stimoli.

L'ANT prevede quindi 4 condizioni *cue* combinate ortogonalmente con 3 condizioni *flankers*. Il test è composto da quattro blocchi: un blocco di pratica composto da 24 trial, durante i quali i partecipanti ricevono un feedback riguardo la propria accuratezza (“giusto”, “sbagliato”); tre blocchi sperimentali, composti da 96 trial ciascuno, durante i quali i partecipanti non ricevono un feedback; per un totale di 312 trial. I 288 trial presi in considerazione, escludendo i trial di esercitazione, sono suddivisi in 72 trial per ciascuna condizione di *cue* combinati con 96 trial per ciascuna condizione di *flankers*.

La sequenza degli eventi del test è illustrata nella **Figura 5**. Si può notare che ciascun trial è composto da una sequenza di cinque eventi: un periodo di fissazione di durata variabile (400-1600 msec); una condizione di *cue* come segnale allertante (100 msec); un breve periodo di fissazione (400 msec); la comparsa dello stimolo target che rimane sullo schermo finchè il partecipante non dà la risposta, per un periodo massimo di 1700 msec; un ultimo periodo di fissazione di durata variabile a seconda della durata della prima fissazione e del RT del partecipante [$3500 \text{ msec} - \text{RT} - \text{prima fissazione (D1)}$]. Perciò, ogni trial dura 4000 msec [Fan et al., 2002].

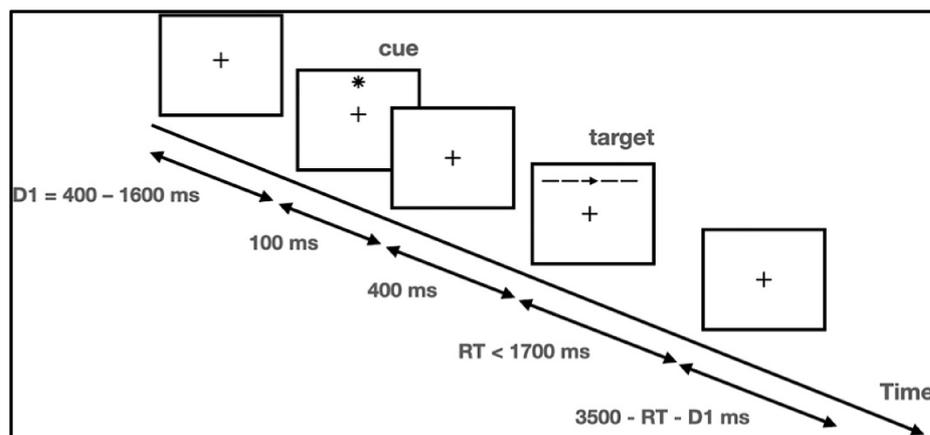


Figura 5: Un esempio della procedura sperimentale dell'ANT [Fan et al., 2002].

Si richiede ai partecipanti di rispondere in maniera più veloce ed accurata possibile indicando la direzione del target. Nel frattempo, il software in maniera computerizzata registra i RTs e l'accuratezza delle risposte date. Inoltre, Fan e colleghi [2002] hanno utilizzato le seguenti formule, basate su differenze di RTs, per calcolare i punteggi di ognuno dei tre network attentivi:

- alerting: $\text{RTs (no cue)} - \text{RTs (double cue)}$. Nella condizione senza *cue* i partecipanti hanno la massima incertezza temporale del momento in cui verrà presentato il target. Mentre, la condizione di doppio *cue* allerta i partecipanti;
- orienting: $\text{RTs (center cue)} - \text{RTs (spatial cue)}$. Nella condizione di *cue* centrale il segnale allertante rende vigili i partecipanti ma non informa su dove verrà presentato il target. Mentre, la condizione di *cue* orientante fornisce un'indicazione spaziale informativa della posizione del target imminente;
- executive control: $\text{RTs (flankers incongruenti)} - \text{RTs (flankers congruenti)}$. Quindi senza tenere in considerazione la condizione di *cue*.

Mentre, per valutare l'efficienza dei tre network attentivi relativa all'accuratezza, si possono applicare altre sottrazioni nelle quali si sostituiscono i valori dei RTs con i tassi di errore (*Error Rates*, ERs), ovvero con le percentuali di accuratezza.

Tramite il loro studio, Fan e colleghi [2002] hanno supportato l'ipotesi che le tre sottocomponenti attentive siano relativamente indipendenti l'una dall'altra, non avendo osservato correlazioni significative tra i punteggi dei tre network. Tuttavia, tramite l'analisi della varianza hanno osservato una piccola ma significativa interazione tra le condizione di *cue* e di *flankers*. Questa interazione *Cue* × *Flankers* è stata replicata anche successivamente [Dye et al., 2007; Fan et al., 2007; Ishigami & Klein, 2009; Jennings et al., 2007; Redick & Engle, 2006]. In particolare, sono state osservate correlazioni significative tra l'allerta ed il controllo esecutivo [Fossella et al., 2002] e tra le reti di allerta e orientamento [Lehtonen, 2008]. Inoltre, studi di neuroimaging suggeriscono che i network, dal punto di vista anatomico, non siano del tutto indipendenti tra di loro. Ad esempio, Corbetta e Shulman [2002], hanno mostrato una sovrapposizione nel controllo esecutivo e nell'orientamento, anche se utilizzano modulatori chimici diversi. Questa relativa dipendenza anatomica non va ad escludere il concetto di isolabilità proposto da Posner [1978]. Secondo Posner, i sottosistemi attentivi sono isolabili. Questo significa che ognuno dei tre network può essere influenzato da manipolazioni sperimentali o da danni cerebrali e disturbi psichici, indipendentemente dagli altri sistemi. Le manipolazioni sperimentali, ad esempio, potrebbero isolare i network, mostrando degli effetti specifici su alcuni punteggi di rete e non su altri. Perciò, le evidenze di un'interazione statistica significativa tra le condizioni di *cue* e di *flankers* forniscono prove importanti su come questi sottosistemi, seppur isolabili, si influenzino a vicenda. Un'altra evidenza a sostegno del fatto che i network non operano in modo indipendente l'uno dall'altro arriva da una metanalisi di MacLeod e colleghi [2010], condotta per analizzare le proprietà psicometriche dell'ANT. Sono stati raccolti i dati di 15 studi, ottenendo un ampio campione ($N = 1.129$) di individui sani. Per esaminare l'indipendenza statistica delle reti attentive dell'ANT hanno utilizzato l'ANOVA e le analisi di correlazione, considerando sia i RTs sia i ERs come variabili dipendenti. L'analisi della varianza ha evidenziato interazioni significative nel 100% dei 15 studi. Le analisi correlazionali hanno mostrato correlazioni multiple e significative tra le reti. I risultati ottenuti (vedi **Figura 6**) mostrano l'interazione *Cue* × *Flankers*. Si può notare che il controllo esecutivo era significativamente correlato sia all'orientamento sia all'allerta. Il controllo esecutivo, impegnato nella risoluzione dei conflitti tra i *flankers*, era

relativamente scarso quando il partecipante era allertato da un *cue* che non forniva certezza spaziale, come nelle condizioni di doppio *cue* e *cue* centrale. Questo si traduce in un effetto *flanker* maggiore, ovvero la presenza di distrattori ha un impatto maggiore sulla performance. Mentre, la risoluzione dei conflitti era più efficiente (minore differenza tra *flankers* congruenti-incongruenti) sia nella condizione di assenza di *cue* sia in quella di *cue* spaziale. In sintesi, la rete di allerta rendeva il controllo esecutivo meno efficiente e tale inefficienza veniva compensata dalla rete dell'orientamento.

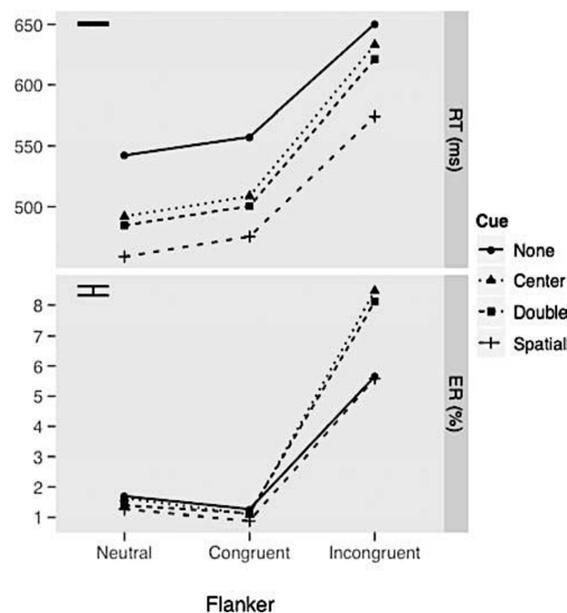


Figura 6: Grafico a linee che illustra il RT medio (grafico superiore) e l'ER medio (grafico inferiore) per ogni combinazione di *cue* e *flankers* [MacLeod et al., 2010].

1.3.1 Evoluzione delle ANTs

Per rispondere alle varie domande di ricerca sono state sviluppate alcune versioni alternative, che chiameremo ANTs, basate sull'ANT originale. Ad esempio, per studiare specificatamente l'interazione tra allerta e orientamento, è stato sviluppato l'*ANT-I* [Callejas et al., 2004]. Questo obiettivo non era raggiungibile con l'ANT originale, poiché le diverse condizioni di *cue* sono coinvolte nella generazione di entrambi i punteggi. In questa nuova versione viene utilizzato un tono uditivo nella metà dei trial per generare allerta, viene eliminata la condizione di *flankers* neutri e l'indicazione spaziale del *cue* è resa del tutto disinformativa rispetto alla posizione del target. Questo significa che l'*ANT-I* indaga un orientamento puramente esogeno, ovvero involontario. Mentre, l'ANT originale usa un indizio periferico completamente informativo, tale per cui i partecipanti sanno che il *cue* è importante e dirigeranno la loro attenzione volontariamente. Tuttavia,

poiché il *cue* spaziale è improvviso e fuori dal centro visivo, può anche catturare l'attenzione involontariamente. Di conseguenza, il punteggio del network di orientamento nell'ANT originale potrebbe riflettere entrambi i tipi di controllo dell'attenzione. In questa versione modificata, sono state dimostrate interazioni tra tutte le reti. In particolare, è stato riscontrato che la rete di allerta inibisce la rete esecutiva, trovando un effetto della congruenza dei *flankers* maggiore nei trial con tono di allerta. Mentre, la rete di orientamento ha influenzato la rete esecutiva in modo positivo, poiché l'effetto dei *flankers* era più piccolo per le prove senza *cue*. Infine, l'allerta ha aumentato l'orientamento, poiché l'effetto di *cueing* era maggiore dopo il segnale di allerta. Questo significa che l'allerta accelera l'orientamento, ovvero comporta RTs più brevi.

Un'altra versione, il *Child ANT* [Rueda et al., 2004], è stata progettata per studiare il cambiamento delle reti attenzionali nel corso dello sviluppo. Le frecce sono state sostituite da pesci gialli e i bambini sono stati istruiti a dare da mangiare al pesce centrale, premendo il pulsante del mouse corrispondente alla direzione in cui puntava il pesce centrale. Inoltre, il feedback positivo consisteva nel pesce che soffiava bolle e nella voce di un bambino che esclamava "Woohoo!", ed il feedback negativo consisteva in un semplice tono senza animazione. È stato dimostrato che, sebbene sia i RTs che i ERs migliorino tra i 6 e i 10 anni, i tre network sembrano svilupparsi in tempi diversi: la rete di allerta ha seguito un miglioramento costante; la rete esecutiva ha mostrato un miglioramento tra i 6-7 anni; la rete di orientamento ha mostrato una tendenza a diminuire intorno ai 10 anni. Inoltre, Pizzo e colleghi [2009] hanno dimostrato che i bambini nati prematuramente, rispetto a quelli nati a termine, erano più lenti in tutte le condizioni del *Child ANT*, con un deficit specifico del controllo esecutivo e una correlazione significativamente più alta tra l'orientamento ed il controllo esecutivo, suggerendo una minore differenziazione di queste due reti nei bambini pretermine.

Nel 2006, è stata ideata una versione uditiva dell'ANT, l'*Auditory ANT*, per misurare il funzionamento attentivo in individui con disabilità visive [Roberts et al., 2006]. Per misurare l'attenzione uditiva hanno utilizzato quattro condizioni di *cue* che forniscono misure per l'allerta e l'orientamento, mentre il controllo esecutivo è stato valutato tramite una versione uditiva del compito di Stroop. Hanno testato 40 individui sani, sia all'ANT sia all'*Auditory ANT*, per determinare se i punteggi dei network fossero influenzati dalla modalità di presentazione. È emerso che i RTs e i ERs erano più elevati nella versione uditiva, suggerendo che questa versione è stata percepita come più difficile. Tuttavia, entrambe le versioni hanno generato punteggi di allerta e di controllo esecutivo simili. In

particolare, le misure del RT del controllo esecutivo erano significativamente correlate, suggerendo che quest'ultimo potrebbe essere un processo dominio-generale non influenzato dalla modalità del test. Al contrario, i benefici dell'orientamento spaziale sono stati ottenuti soltanto nella versione visiva, ovvero i *cue* spaziali uditivi non hanno migliorato il RT. Ciò potrebbe suggerire un'interazione tra una risorsa di orientamento sopramodale ed un'elaborazione sensoriale specifica per la modalità.

Dal momento che l'ANT originale misura solamente l'allerta fasica, è stata progettata un'altra versione per misurare l'allerta tonica, o vigilanza, l'*ANT-V* [Roca et al., 2011]. Questa versione è stata anche utilizzata per esplorare gli effetti della privazione del sonno [Roca et al., 2012] e della guida [Roca et al., 2013] sull'attenzione. Mentre, Luna e colleghi [2018] tramite alcune modifiche hanno creato una versione migliorata, l'*ANT-Vea*, per misurare le due forme di vigilanza da loro sostenute: la vigilanza esecutiva (EV) e la vigilanza arousal (AV). In particolare, hanno dimostrato che l'EV e l'AV sono influenzate in maniera diversa dalla stimolazione cerebrale [Luna et al., 2020] e dalla caffeina ed esercizio fisico [Sanchis et al., 2020]. Di conseguenza, questa versione risulta molto utile ogni volta che la misurazione della vigilanza è importante.

Un'ultima versione degna di nota è il *Lateralized ANT* (LANT) di Greene e colleghi [2008]. L'obiettivo era di valutare la capacità attentiva di ciascun emisfero presentando i *cue* visivi in uno o nell'altro campo visivo. Tramite una semplice rotazione del display di 90°, i target sono stati presentati a sinistra o a destra della fissazione e le frecce sono state rivolte verso il basso o verso l'alto. Se inizialmente il *LANT* è apparso poco promettente, combinando invece la lateralizzazione di questa versione con l'*ANT-I* sono state esplorate le reti di attenzione in pazienti con danni all'emisfero destro e lievi sintomi di neglect [Chica et al., 2012]. È emerso che l'allerta fasica ha migliorato il deficit di orientamento verso i bersagli del lato sinistro, riducendo l'interferenza dei *flankers* nel campo visivo trascurato e facilitando così la risoluzione dei conflitti. Perciò, sembrerebbe che la modulazione dell'allerta sia in grado di ridurre i deficit di base associati al neglect.

1.4 Le capacità attentive nella popolazione anziana

È noto che tra i domini cognitivi che vanno incontro a cambiamenti, sia nell'invecchiamento sano sia nelle patologie dementigene, si trova l'attenzione. Infatti, deterioramenti precoci dell'attenzione potrebbero avere delle conseguenze, in un secondo momento, sulle capacità di memoria [McDonough et al., 2019]. Inoltre, essendo l'attenzione un costrutto sfaccettato, potrebbe essere influenzata in modo diverso nell'invecchiamento normale o nelle demenze [McDonough et al., 2019]. Pertanto, risulta importante lo studio sistematico dell>alerting, orienting ed executive control, sia nella popolazione anziana sana che in quella neurologicamente compromessa, per chiarire quali cambiamenti sono fisiologicamente correlati all'avanzare dell'età, senza essere sintomo di compromissione, e quali invece possono essere prodromici di una patologia. Nell'ambito delle neuroscienze sperimentali, sono stati sviluppati molti test computerizzati per contribuire alla comprensione della cognizione umana [Sarrias-Arrabal et al., 2023]. In particolare, l'ANT si è rivelato molto utile per misurare l'attività delle tre reti attenzionali e, di conseguenza, per distinguere tra le condizioni di invecchiamento fisiologico e le condizioni neurologicamente compromesse o a rischio di compromissione.

1.4.1 Attention Network Test nell'anziano cognitivamente sano

Partendo dalla popolazione anziana sana, è stato dimostrato che le tre sottocomponenti attentive possono declinare in modo indipendente durante il corso della vita. Lo studio di Fernandez-Duque e Black [2006] è stato uno dei primi ad analizzare gli effetti dell'invecchiamento sano sulle prestazioni dell'ANT. Gli autori hanno trovato negli adulti più anziani un effetto di allerta maggiore, ovvero alerting più ampi, rispetto agli adulti più giovani. Hanno ipotizzato che gli adulti anziani, avendo qualche difficoltà a sostenere la loro attenzione durante il test, potrebbero aver beneficiato maggiormente dei segnali di avvertimento (*cue* alertante). Mentre, per l'orientamento e l'attenzione esecutiva non hanno riscontrato differenze di età. Al contrario, alcuni studi hanno evidenziato un effetto di allerta minore rispetto ai giovani adulti, ovvero alerting ridotti [Jennings et al., 2007; Gamboz et al., 2010]. Gli studiosi hanno ipotizzato che questo risultato, differente dallo studio precedente, potrebbe essere dovuto a differenze nella metodologia, come la durata della persistenza e le caratteristiche dei *cue* alertanti. In

particolare, Jennings e colleghi [2007] hanno notato che quando la durata dei segnali era maggiore si registrava un aumento dell'alerting negli adulti più anziani. Invece, quando la durata dei segnali era vicina a cento millisecondi, c'erano differenze di età maggiori. Gamboz e colleghi [2010] hanno aggiunto che i risultati contraddittori fossero anche dovuti all'utilizzo di *cue* allertanti più salienti, ovvero più grandi e luminosi, da parte di Fernandez-Duque e Black [2006]. La riduzione dell'alerting, nell'anziano cognitivamente integro, è stata ulteriormente riscontrata mentre sono stati approfonditi i correlati neuroanatomici dell'ANT [Westley et al., 2011]. Gli autori, oltre a rilevare un'allerta peggiore in età avanzata, hanno scoperto un controllo esecutivo migliore con l'aumentare dell'età. Inoltre, lo scopo dello studio di Westley e colleghi [2011] era di analizzare le relazioni tra lo spessore corticale ed i punteggi delle sottocomponenti attentive dell'ANT, poiché hanno ipotizzato che le differenze individuali nelle funzioni attenzionali fossero legate alle variazioni delle proprietà strutturali del cervello. In particolare, hanno scoperto correlazioni specifiche tra lo spessore corticale ed il controllo esecutivo, le quali si mantengono abbastanza stabili durante tutta l'età adulta. Ciò suggerisce che negli adulti la base strutturale responsabile dell'attenzione si forma principalmente durante il processo di sviluppo, e che non cambia significativamente a causa dell'atrofia tipica dell'invecchiamento. D'altra parte, Mahoney e colleghi [2010] hanno studiato l'influenza dei livelli anormali della pressione sanguigna sulle prestazioni nell'ANT, in anziani cognitivamente sani. Hanno scoperto un'associazione tra l'ipertensione ed un migliore controllo esecutivo. Al contrario, la riduzione del flusso sanguigno ai lobi frontali era associata a prestazioni significativamente peggiori. Inoltre, Mahoney e colleghi [2010] hanno riscontrato nel gruppo più anziano (oltre gli 80 anni), rispetto al gruppo meno anziano (dai 60 ai 70 anni), una maggiore suscettibilità alla distrazione dei *flankers*. Mentre, per l'allerta hanno riscontrato una graduale riduzione a partire dai 60 anni. Infine, per l'orientamento non hanno riscontrato differenze tra i due gruppi di anziani [Mahoney et al., 2010; Lu et al., 2016]. Ciò suggerisce che l'allerta può essere alterata con il normale invecchiamento precoce e, invece, l'attenzione esecutiva può essere alterata nell'invecchiamento più avanzato (vedi **Figura 7**). Tuttavia, un altro studio ha trovato delle differenze di età significative proprio nell'orientamento, anziché negli altri due network [Deiber et al., 2013]. Infatti, gli anziani hanno mostrato effetti più grandi dell'orientamento, ovvero più benefici rispetto agli adulti più giovani.

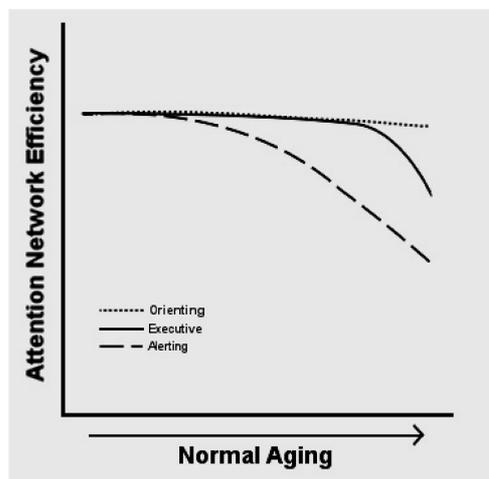


Figura 7: Revisione sulla traiettoria dei meccanismi di attenzione nell'invecchiamento sano [McDonough et al., 2019]: l'allerta diminuisce gradualmente con l'età, l'attenzione esecutiva diminuisce solo in età molto avanzata e l'orientamento rimane stabile [Mahoney et al., 2010].

In sintesi, risulta evidente come la direzione dei cambiamenti attentivi nell'invecchiamento fisiologico sia ancora da approfondire. Da una parte, gli studi che utilizzano campioni più grandi e tempi di indicazione più brevi concordano nel dire che negli adulti più anziani l'alerting declina. D'altra parte, sebbene la maggior parte degli studi non abbia riscontrato differenze di età significative per l'orientamento e l'attenzione esecutiva, rimangono alcuni studi discordanti. Per spiegare ciò, dalla revisione di McDonough e colleghi [2019] condotta su vari studi che hanno indagato le differenze nelle sottocomponenti attentive tramite l'ANT, sia in funzione dell'invecchiamento sano sia nel continuum verso la demenza, è emerso che alcuni dei risultati discordanti possono derivare dall'inclusione di partecipanti in fasi precliniche dell'AD. Infatti, negli studi sull'anziano cognitivamente integro, l'inclusione involontaria di pazienti in fase prodromica può avere un impatto sulle loro prestazioni cognitive, inficiando sui risultati degli studi. Per questo motivo, nel successivo paragrafo verrà approfondito il declino attentivo nel continuum del deterioramento cognitivo.

1.4.2 Attention Network Test nel deterioramento cognitivo

Sarrias-Arrabal e colleghi [2023] hanno voluto descrivere le alterazioni anatomiche e funzionali che sono state riscontrate tramite l'ANT in diverse malattie neurologiche. In particolare, gli autori hanno raccolto 32 studi, pubblicati dal 2010 in avanti, che hanno impiegato l'ANT nei casi di Sclerosi Multipla (SM), Malattia di Parkinson (MP) ed epilessia, oltre ad altri disturbi. Nel caso della SM, la maggior parte degli studi concorda nel dire che la sottocomponente attentiva più compromessa è l'allerta [Urbanek et al.,

2010; Crivelli et al., 2012; Vasquez-Marrufo et al., 2014]. Tuttavia, sono state riscontrate delle alterazioni anche negli altri due network, a causa dell'interazione tra le tre reti [Urbanek et al., 2010; Crivelli et al., 2012]. Inoltre, secondo questi studi il talamo è il responsabile di tali deficit attentivi. D'altra parte, un altro studio di Wojtowicz e colleghi [2013], ha notato dei cambiamenti soltanto nella rete esecutiva, suggerendo una compromissione nell'elaborazione dell'attenzione top-down.

Per quanto riguarda la MP, Zhou e colleghi [2012] hanno trovato alterazioni della rete di orientamento, probabilmente dovute al sistema colinergico. Tuttavia, la maggior parte degli studi suggerisce una compromissione molto più elevata della rete esecutiva [Pauletti et al., 2017; Vandebossche et al., 2011; Hall et al., 2016]. Quest'ultimo risultato emerge dagli studi che hanno analizzato la relazione tra le capacità attentive e alcuni dei sintomi specifici della MP: stanchezza, sintomi psicotici ed il FOG (*Freezing of Gait*). In particolare, gli autori hanno attribuito i deficit dell'attenzione esecutiva alla compromissione delle vie fronto-striatale e fronto-parietale. Un altro risultato, molto più promettente, riguarda la somministrazione dell'ANT con segnali acustici, ad esempio musica o toni. I segnali acustici hanno migliorato i RTs dei pazienti con MP [Cristinzio et al., 2013], proponendo questo approccio a livello riabilitativo.

Inoltre, le sottocomponenti attentive sono state analizzate in pazienti con diversi tipi di epilessia. Ad esempio, i pazienti con epilessia idiopatica generalizzata hanno mostrato compromissioni della rete esecutiva associate ad alterazioni del lobo prefrontale e della corteccia cingolata anteriore [Tian et al., 2010]. Mentre, nei pazienti epilettici con picchi centro-temporali sono state registrate delle alterazioni nella rete di orientamento [Yang et al., 2015]. Per ultima, l'epilessia del lobo temporale è stata valutata tramite la fMRI. Gli studi di imaging hanno riportato alterazioni a livello esecutivo, dovute alla diminuzione dell'attivazione, o all'attività anormale, nelle aree prefrontali, frontali e parietali [Zhen et al., 2015; Zhou et al., 2019]. Mentre, osservando che alcuni pazienti non presentavano risposte compromesse, si è ipotizzato che ciò fosse dovuto a meccanismi compensativi legati alla connettività funzionale tra il lobulo parietale inferiore destro e il cervelletto.

1.4.3 Attention Network Test nelle patologie neurodegenerative

Dalla ricerca bibliografica, emerge che i network attentivi sono alterati in tutte le malattie neurodegenerative, ma ognuna di queste patologie presenta delle alterazioni differenti a seconda delle proprie disfunzioni strutturali e funzionali. Tuttavia, è stato evidenziato

che, con la progressione della patologia, tutti e tre i network vengono danneggiati [Zhang et al., 2015; McDonough et al., 2019; Sarrias-Arrabal et al., 2023]. Nel continuum della neurodegenerazione, l'ANT si è dimostrato molto utile come indicatore generale del grado di compromissione cognitiva o funzionale, e per rivelare uno stadio iniziale di deterioramento cognitivo. Infatti, è stato suggerito che una compromissione della rete del controllo esecutivo potrebbe essere sintomo prodromico di degenerazione, poiché un'alterazione selettiva del controllo esecutivo è stata riscontrata in pazienti con Disturbo Cognitivo Lieve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI). Il MCI è una condizione intermedia tra l'invecchiamento fisiologico e la demenza, caratterizzata da lievi deficit cognitivi a carico delle funzioni cognitive, come la memoria, l'attenzione ed il linguaggio, ai quali però non si associano cadute nelle autonomie della vita quotidiana. Questa condizione comporta una probabilità di sviluppare una demenza da 3 a 5 volte maggiore rispetto alla popolazione sana [Petersen et al., 1999, 2008; Winblad et al., 2004; Campbell et al., 2013]. In particolare, il MCI di tipo amnesico, l'aMCI, presenta un alto tasso di conversione in Malattia di Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD), portando a considerarlo lo stadio precursore più probabile dell'AD [Albert et al., 2011]. Con la progressione della malattia, i pazienti affetti da aMCI manifestano alterazioni nella struttura e nella connettività funzionale delle reti attenzionali, che possono spiegare i deficit di concentrazione, attenzione e memoria tipici della patologia [Sarrias-Arrabal et al., 2023]. Pertanto, la diagnosi precoce, anche tramite l'utilizzo dell'ANT, è essenziale per rallentare qualsiasi processo neurodegenerativo e monitorare i miglioramenti della stimolazione. Van Dam e colleghi [2013] hanno scoperto una differenza nell'attenzione esecutiva confrontando un gruppo aMCI con un gruppo di controllo sano. In particolare, i pazienti con aMCI erano molto più sensibili alla distrazione dei *flankers* incongruenti. Inoltre, tramite fMRI, hanno notato nel gruppo aMCI una diminuzione dell'attività cerebrale durante l'attenzione esecutiva. Invece, si registrava un aumento dell'attività cerebrale durante le condizioni di allerta e orientamento, suggerendo una compensazione neurale che permetteva al gruppo aMCI di avere prestazioni nell'allerta e nell'orientamento uguali al gruppo di controllo. Inoltre, Fernández e colleghi [2011] hanno analizzato i deficit attentivi confrontando pazienti MCI con danno vascolare subcorticale (svMCI), pazienti MCI senza danno vascolare (nvMCI) e pazienti sani. I risultati hanno indicato che il gruppo svMCI ha mostrato effetti di orientamento più piccoli rispetto agli altri due gruppi e nessuna differenza negli altri network. Hanno ipotizzato che il danno subcorticale, colpendo il sistema colinergico, compromettesse la

rete di orientamento. Infine, dal momento che gli studi precedenti non hanno confrontato gli stadi della progressione della malattia neurodegenerativa, Zhang e colleghi [2015] hanno analizzato le prestazioni all'ANT in anziani sani, pazienti con aMCI e pazienti con AD. In particolare, hanno testato il ruolo svolto dalle reti di attenzione dorsale (*Dorsal Attention Network*, DAN) e ventrale (*Ventral Attention Network*, VAN) nelle prime fasi della malattia. Gli autori hanno scoperto prestazioni più scarse nel controllo esecutivo, rispetto al gruppo di controllo sano. Tuttavia, hanno notato che nei pazienti con aMCI c'era una maggiore connettività funzionale tra il DAN e il VAN, rispetto al gruppo sano. Ciò può essere attribuito ad una riorganizzazione compensativa a seguito della neurodegenerazione all'interno dei sistemi neurali dell'attenzione, rivelando una complessa interazione tra disfunzione e compensazione [Zhang et al., 2015].

Proseguendo con le demenze, la revisione di Sarrias-Arrabal e colleghi [2023] ha approfondito gli studi sull'AD e sulla Demenza a Corpi di Lewy (*Lewy Body Dementia*, LBD). In entrambe le patologie neurodegenerative sono state riscontrate disfunzioni in tutte e tre le reti di attenzione. In particolare, l'alerting è stata associata a compromissioni del locus coeruleus [Cromarty et al., 2018]. Inoltre, nei pazienti con LBD la disfunzione dell'orienting è stata associata alla degenerazione del sistema colinergico e alla perdita della sostanza bianca occipitale. Mentre, la disfunzione dell'executive control è stata attribuita ad una disfunzione fronto-striatale [Cromarty et al., 2018]. D'altra parte, per quanto riguarda l'AD, le alterazioni sono a livello globale, a causa della degenerazione delle vie fronto-parietale e fronto-striatale. Nello specifico, nell'AD ci sarebbero delle riduzioni nel controllo esecutivo, a differenza dell'invecchiamento fisiologico che è stato più associato a menomazioni dell'alerting [McDonough et al., 2019]. Infatti, già nelle prime fasi della progressione verso l'AD (anziani a rischio di AD, AD preclinico e aMCI), l'attenzione esecutiva diminuisce oltre il normale declino dell'attenzione che si registra nell'invecchiamento sano. Mentre, nelle fasi successive (AD diagnosticato), l'orientamento diminuisce ad un ritmo simile all'allerta [McDonough et al., 2019]. Come menzionato precedentemente, Zhang e colleghi [2015] avevano analizzato le sottocomponenti attentive dal punto di vista funzionale anche in pazienti con AD. Gli autori hanno scoperto che i pazienti con AD sono stati i partecipanti con le prestazioni peggiori nei tre network. Inoltre, avevano una connettività ridotta sia nella rete di attenzione dorsale che in quella ventrale. Invece, Fernandez-Dunque e Black [2006] hanno anch'essi riscontrato una riduzione dell'attenzione esecutiva, rispetto agli anziani sani, ma non hanno trovato differenze significative negli altri due network.

Nel complesso, i risultati degli studi che indagano le differenze ANT nell'AD sono stati piuttosto misti. Alcuni di questi risultati divergenti potrebbero proprio derivare dall'eterogeneità del deterioramento cognitivo stesso. Tuttavia, ci sono risultati molto più evidenti per quanto riguarda la distinzione tra l'invecchiamento fisiologico e l'AD, specialmente nelle prime fasi prodromiche, mostrando l'utilità dell'ANT.

Pertanto, gli studi esposti finora su anziani sani e anziani patologici portano a sottolineare la natura multifattoriale del processo di invecchiamento. In particolare, de Jaeger [2018] ha evidenziato il ruolo di fattori intrinseci ed estrinseci nell'invecchiamento fisiologico. Mentre, Testa e colleghi [2011] hanno discusso il coinvolgimento della regolazione genetica e delle influenze ambientali. Inoltre, Nigam e colleghi [2012] hanno esplorato i cambiamenti fisiologici associati all'invecchiamento, come le alterazioni dell'omeostasi cellulare e la massa degli organi, i quali possono essere influenzati dal genere, da fattori ambientali o da scelte di vita. Di conseguenza, la ricerca medica attuale si sta concentrando sui fattori fisiologici alla base dell'invecchiamento. Tali cambiamenti fisiologici, infatti, possono avere delle implicazioni a livello delle capacità cognitive e funzionali anche nella popolazione anziana sana, sebbene sia cognitivamente integra. Tra i cambiamenti cognitivi che possono sperimentare gli anziani sani, possiamo trovare quelli che interessano i processi e le componenti attentive. Tuttavia, questi cambiamenti fisiologici a livello attentivo nell'anziano sano potrebbero anche rivelarsi sintomi precoci di deterioramento cognitivo [McDonough et al., 2019; Sarrias-Arrabal et al., 2023]. Di conseguenza, diverse ricerche tra le quali l'attuale tesi, stanno indagando e analizzando possibili fattori di protezione che possano tutelare l'anziano di fronte a tali declini cognitivi e monitorare la progressione. Ad esempio, tra questi fattori rientrano i training di neuromodulazione e di *empowerment* cognitivi utilizzati nell'invecchiamento fisiologico [Crivelli & Balcone, 2017]. Tali interventi di potenziamento hanno l'obiettivo di consolidare il funzionamento globale e le abilità cognitive direttamente o indirettamente coinvolte, rinforzando i meccanismi fisiologici di compensazione neurale e, di conseguenza, favorendo un invecchiamento attivo (*active ageing*; Tam & Boulton-Lewis, 2012). Infatti, l'invecchiamento attivo consiste nel processo di ottimizzazione delle potenzialità di benessere fisico e mentale [Fernández-Ballesteros, 2008], consentendo il mantenimento degli attuali livelli di funzionamento mentale e prevenendo un eventuale decadimento delle competenze cognitive e sociali.

2. ADATTAMENTO PRISMATICO

2.1 Introduzione e definizione di Adattamento Prismatico

Partendo dal concetto di adattamento, quest'ultimo comprende vari aspetti: dalla fisiologia dell'omeostasi alla percezione, azione e cognizione. L'idea alla base dell'adattamento implica che gli organismi vadano incontro a modifiche per affrontare i cambiamenti nel loro ambiente di vita. Diversamente dall'apprendimento che implica nuove acquisizioni, l'adattamento consiste nella modifica di funzioni fisiologiche e cognitive già esistenti [Prablanc et al., 2020]. Per questo motivo, secondo le neuroscienze cognitive, quando gli organismi sono esposti a persistenti cambiamenti ambientali sviluppano in maniera progressiva modifiche compensative nella coordinazione visuo-motoria, alterando i parametri del comportamento di raggiungimento originali. Secondo Bastian [2008], i termini per descrivere questo comportamento compensatorio sono adattamento sensoriale-motorio e apprendimento sensoriale-motorio.

In ambito sperimentale, per studiare i processi adattivi è stato utilizzato l'Adattamento Prismatico (AP). Nello specifico, l'AP è un paradigma sperimentale che, a partire dal XIX secolo, è stato adottato per lo studio della plasticità visuo-motoria a breve termine [Stratton, 1897]. Attraverso lenti prismatiche che deviano il campo visivo in una determinata posizione dello spazio, consente di modificare la percezione della scena visiva alla quale il sistema motorio si adatta in maniera rapida ed efficace [Stratton, 1897; Held & Hein, 1958; Redding et al., 2005]. L'adattamento visuo-motorio può avvenire tramite prismi con orientamento a base sinistra (*Base Left*: il lato più spesso delle lenti prismatiche si trova a sinistra) che inducono uno spostamento percettivo del campo visivo a destra, oppure tramite prismi a base destra (*Base Right*: il lato più spesso delle lenti prismatiche si trova a destra) che inducono uno spostamento percettivo del campo visivo a sinistra. In particolare, l'AP è una tecnica sperimentale non invasiva in cui i partecipanti devono compiere dei movimenti di puntamento con il dito (*pointing*) verso diversi target visivi, sia indossando lenti prismatiche sia senza il loro utilizzo. Inizialmente, la deviazione del campo visivo indotta dalle lenti prismatiche comporta un effetto sulla coordinazione visuo-motoria, chiamato effetto diretto (*direct effect*; Redding et al., 2005). Infatti, i prismi inducono degli errori visuo-motori, noti come errori terminali. Nello specifico, l'errore terminale è la misura della distanza tra il target nel compito di puntamento e la mano alla fine del puntamento [Prablanc et al., 2020]. I primi movimenti

di puntamento, compiuti indossando le lenti, raggiungono la posizione virtuale del target mancando la sua posizione reale [Luauté et al., 2006]. Infatti, i prismi spostano uniformemente la percezione visiva della posizione della mano e del target, mentre la percezione propriocettiva della posizione della mano non cambia (vedi **Figura 8**). Perciò, osservando la propria mano attraverso i prismi, si crea un conflitto tra dove si vede e dove viene percepita la propria mano. Essendo tale discrepanza alla base degli errori di puntamento, il raggiungimento mirato del target dipende dalla corrispondenza accurata tra rappresentazioni visive e propriocettive della posizione della mano [Clower, 1996]. Quando si manifesta la discrepanza tra informazioni visive e propriocettive, la percezione visiva seppur illusoria prende il sopravvento sulla percezione propriocettiva. Di conseguenza, avviene il cambiamento nella posizione percepita (*felt position*; Harris, 1965) della mano. Harris [1965] introdusse il termine di *felt position* per riferirsi alla capacità di percepire la posizione delle parti del proprio corpo in assenza di feedback visivi. Tale capacità venne attribuita ad un meccanismo propriocettivo definito senso della posizione (*position sense*; Harris, 1965). A seguito delle discrepanze tra input visivi e propriocettivi, il soggetto inizia a percepire il braccio nella posizione apparente in cui esso sembra posizionato, ovvero dove la sua immagine viene proiettata dai prismi. Tale sensazione è stata definita cattura visiva (*visual capture*; Hay et al., 1965). La cattura visiva, secondo Welch e Warren [1986] è un esempio di bias inter-sensoriale.

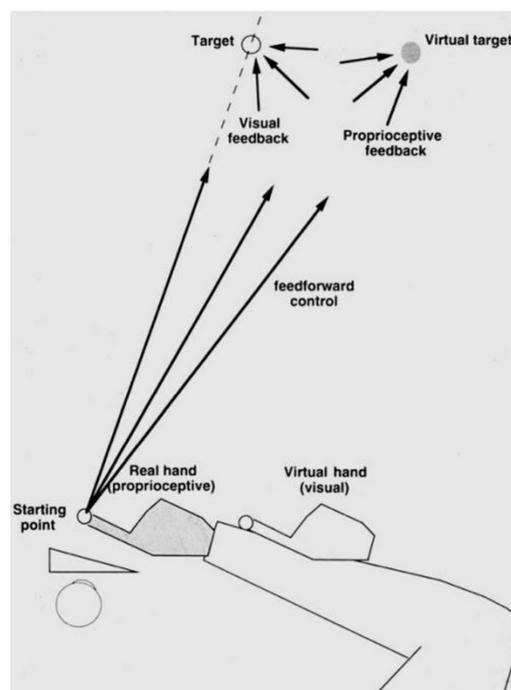


Figura 8: Percezione visiva e propriocettiva della posizione della mano e del target visivo durante i movimenti di puntamento dell'AP [Prablanc et al., 2020].

Per la localizzazione funzionale delle aree anatomiche coinvolte in tale adattamento sensomotorio, Clower [1996] ha utilizzato la PET durante l'AP. L'autore ha riportato il ruolo della corteccia parietale posteriore contro-laterale all'arto che svolge i *pointing* nella ricalibrazione degli stessi. In questa area avverrebbero delle trasformazioni neurali per collegare gli input visivi e propriocettivi con degli output motori appropriati. In particolare, secondo lo studio di Clower [1996] il sito di attivazione parietale era situato sulla sponda laterale del solco intra-parietale corrispondente all'area PEG, area così soprannominata da uno studio citoarchitettonico di Eidelberg e Galaburda [1984]. L'attivazione dell'area PEG, lateralizzata e controlaterale all'arto, dimostra che gli effetti dell'AP sono in gran parte limitati all'arto esposto ai prismi e non generalizzano ad altre estremità corporee [Clower, 1996]. A tal proposito, anche Martin e colleghi [1996] avevano dimostrato che l'adattamento è specifico sia per la parte del corpo addestrata al movimento, sia per il tipo di movimento addestrato. In seguito, il disallineamento tra le rappresentazioni visive e propriocettive viene risolto dallo spostamento selettivo nella rappresentazione propriocettiva della posizione della mano, che la riporta allineata con il target visivo distorto dai prismi. Nei successivi movimenti di *pointing*, l'errore iniziale si riduce fino a compiere movimenti veloci e corretti verso il target [Redding et al., 2005]. Tale modifica del movimento di puntamento avviene grazie al controllo motorio *feedforward* [Redding et al., 2005]. Con questa strategia, il sistema nervoso utilizza il feedback dell'errore commesso in un puntamento per pianificare i puntamenti successivi, correggendo l'errore futuro prima che si verifichi. Questo processo permette di recuperare gradualmente la precisione del movimento, attraverso una serie di tentativi che aggiornano la traiettoria del movimento successivo. Tuttavia, la semplice riduzione degli errori va distinta da quello che viene considerato adattamento senso-motorio o adattamento vero (*true adaptation*; Weiner et al., 1983). Infatti, la semplice esposizione ai prismi comporta una compensazione progressiva della distorsione, tramite i feedback visivi, che viene definita apprendimento senso-motorio (*sensory-motor learning*) [Redding et al., 2005]. Mentre, l'adattamento senso-motorio si osserva dopo la rimozione dei prismi e comporta un vero e proprio riallineamento spaziale [Redding et al., 2005]. Questo termine è stato proposto per descrivere un processo lento, attraverso il quale il cervello utilizza i feedback visivi e propriocettivi per modificare la pianificazione e l'esecuzione motoria in risposta ad una mancata corrispondenza tra diversi quadri di riferimento delle coordinate. Pertanto, è necessario che il movimento di puntamento sia ripetuto nel tempo. Per questo motivo negli studi sperimentali vengono utilizzati dai 50

[Rossetti et al., 1998; Jacquin-Courtois et al., 2008] ai 150 *pointing* [Morris et al., 2004]. Dopo la rimozione dei prismi, gli effetti dell'adattamento non svaniscono immediatamente e si osservano degli errori visuo-motori nella direzione opposta alla deviazione prismatica. Tale distorsione percettiva temporanea viene definita effetto postumo, o *after-effect* (AE), e si esaurisce in tempi relativamente brevi [Rossetti et al., 1998; Prablanc et al., 2020]. La presenza dell'AE è la prova che l'adattamento sensomotorio ha effettivamente avuto luogo. In particolare, l'entità dell'AE sembra essere correlata con l'entità dell'adattamento che ha avuto luogo [Fernandez-Ruiz & Diaz, 1999]. Inoltre, si è notato che l'AE è minore rispetto alla deviazione ottica indotta dai prismi. La sua ampiezza oscilla solitamente tra il 30% ed il 40% della deviazione ottica [Redding & Wallace, 2006].

L'AP, sebbene sia molto semplice nella sua procedura, è in grado di coinvolgere variabili, processi e sistemi di rappresentazione diversi. Infatti, la terminologia specifica utilizzata nella letteratura sull'AP si è continuamente evoluta, portando a denominare i vari processi sottostanti l'adattamento visuo-motorio in maniera differente. Nei 100 anni dalla sua scoperta, l'AP è stato prima interpretato in termini di teoria percettiva [Held & Hein, 1958; von Helmholtz, 1962], e successivamente in termini di teoria dell'apprendimento [Bedford, 1989; Welch, 1978]. Queste prime definizioni sono state poi incorporate in un'interpretazione del controllo motorio con Redding e Wallace [1993]. Questi ultimi due autori interpretano l'AP come paradigma di controllo percettivo-motorio adattivo. Nonostante l'eterogeneità della terminologia adottata negli anni per l'AP, è stata riconosciuta la coesistenza di due processi sottostanti che spiegano la riorganizzazione dinamica, che avviene a livello centrale, in risposta al mismatch sensoriale percepito [Clower, 1996]. Questi processi sono denominati ricalibrazione e riallineamento [Redding & Wallace, 1996; 2002; Redding et al., 2005].

- La ricalibrazione avviene come risposta iniziale allo spostamento indotto dai prismi. Consiste in una riprogrammazione dei movimenti nello spazio, tra il sistema visivo occhio-capo ed il sistema propriocettivo mano-testa, al fine di ridurre velocemente l'errore. Pertanto, si tratta di una rimappatura, di natura essenzialmente strategica-cognitiva, dei comandi di movimento codificati spazialmente [Redding & Wallace, 2002]. Ciò significa che la ricalibrazione consente la ritaratura sia delle dimensioni sia della posizione dello spazio che era stato dedicato al compito, definito come *task work space* [Redding et al., 2005].

- Il riallineamento si riferisce ad una riorganizzazione automatica, di origine sensori-motoria, delle mappe spaziali specifiche (oculocentriche, craniocentriche, egocentriche e allocentriche) in relazione alle altre mappe spaziali. Questo secondo meccanismo, innescato dall'esposizione ai prismi, avviene al fine di riallineare il frame visuo-motorio a quello visuo-percettivo [Redding et al., 2005].

La ricalibrazione conduce a degli *after-effect* dopo la rimozione dei prismi. Infatti, durante l'adattamento alcuni parametri del movimento vengono progressivamente modificati. Una volta che i partecipanti si sono adattati, e hanno rimosso i prismi, non recuperano immediatamente il loro stato preadattamento, poiché il loro movimento potrebbe non essere più adeguatamente parametrizzato. Necessitano, perciò, di un periodo di disadattamento per recuperare il comportamento di movimento naturale. Di conseguenza, si può affermare che *l'after-effect* dipende dal processo di riallineamento. Infatti, se si utilizzano pochi *pointing*, sufficienti solo per ottenere la ricalibrazione, non si ottiene un AE significativo. Allo stesso tempo, anche altre procedure sperimentali possono non rendere osservabile *l'after-effect*, ad esempio nel caso di movimenti di puntamento lenti e di un'esposizione concorrente [Redding et al., 2005], durante la quale il braccio con cui si effettua il puntamento rimane completamente visibile.

La ricalibrazione ed il riallineamento sono processi piuttosto indipendenti. Infatti, i due processi compensano l'errore iniziale di puntamento con tempi e modalità differenti. La ricalibrazione riduce l'errore alterando direttamente i programmi motori, mentre il riallineamento riduce la discrepanza tra le mappe, correggendo così indirettamente la programmazione del movimento. Inoltre, la ricalibrazione agisce più rapidamente sull'errore iniziale, il quale può essere ridotto o eliminato in circa una decina di puntamenti. Al contrario, il riallineamento è un processo più lento che richiede puntamenti ripetuti per essere sviluppato. Anche in questo caso, le procedure sperimentali svolgono un certo impatto del quale tenere conto. Se l'esposizione è concorrente, la riduzione dell'errore iniziale è molto più veloce rispetto a quando il braccio è coperto ed è visibile solo la parte finale della mano, denominata esposizione terminale [Redding & Wallace, 1996; 2002]. Allo stesso modo, anche con movimenti lenti, con prismi di basso potere e quando lo spostamento prismatico è introdotto gradualmente, l'errore iniziale di puntamento può non essere visibile [Redding et al., 2005].

La distinzione tra i due meccanismi la si trova anche nella loro localizzazione anatomo-funzionale. La ricalibrazione va a coinvolgere la corteccia, mentre il riallineamento riguarda il cervelletto [Jeannerod et al., 1993; Redding & Wallace, 2006]. Infatti, è stato

riscontrato un AP alterato in un paziente con lesione parietale bilaterale e in pazienti con lesioni cerebellari [Weiner et al., 1983; Pisella et al., 2005]. La compromissione dell'AP è anche causata dai gangli basali. In particolare, la degenerazione graduale del nucleo caudato e del putamen, tipica della Corea di Huntington, compromette significativamente l'AP. Inoltre, il grado di compromissione sembra direttamente correlato alla progressione di tale demenza [Paulsen et al., 19993; Fernandez-Ruiz et al., 2003].

Il protocollo classico dell'AP è diviso in tre fasi (vedi **Figura 9**):

- Pre-test: i partecipanti eseguono, senza indossare i prismi, compiti di puntamento verso un target visivo, per valutare le loro prestazioni di base nella coordinazione sensoriale-motoria e nella precisione di puntamento. Si tratta di un movimento di puntamento a circuito aperto (*open-loop pointing*, OLP), ovvero non è previsto un feedback visivo dell'arto superiore.
- Esposizione: ai partecipanti viene chiesto di compiere, indossando i prismi, dei puntamenti verso lo stesso target visivo, a circuito chiuso (*closed-loop pointing*, CLP). Ciò significa che nella fase di esposizione il movimento dell'arto superiore è visibile in misura variabile. Ad esempio, nell'esposizione concorrente i partecipanti ricevono ripetuti feedback rispetto agli errori di ciascun puntamento. Mentre, nell'esposizione terminale il feedback ricevuto dai partecipanti è minimo. Gli occhiali prismatici, usati nel paradigma classico di AP, deviano il campo visivo di 10 o 20 gradi a destra o a sinistra, spostando la posizione reale del target verso una posizione virtuale. Tuttavia, con il susseguirsi delle prove, l'errore di prestazione viene gradualmente compensato e ridotto ai livelli pre-test. Ciò si può notare nella **Figura 9** dalla curva esponenziale.
- Post-test: i partecipanti eseguono, senza indossare i prismi, compiti di puntamento verso lo stesso target visivo. Anche in questo caso, come nel pre-test, i puntamenti sono OLP. Questa fase avviene per confrontare la prestazione dei partecipanti nella fase pre-esposizione con quella post-esposizione. La misurazione che si ottiene rappresenta l'*after-effect* globale (*Total Shift*: TS; Prablanc et al., 2020).

L'AE provocato dall'adattamento senso-motorio si può estendere oltre il compito eseguito, oltre le funzioni cognitive esercitate e le modalità sensoriali impiegate. Ad esempio, il fenomeno senso-motorio noto come generalizzazione [Prablanc et al., 2020] permette di applicare le compensazioni apprese durante l'AP verso un nuovo obiettivo o una porzione dello spazio di lavoro non utilizzata durante l'esposizione. La generalizzazione, infatti, permette di rispondere alle richieste ambientali in situazioni

analoghe e senza dover sviluppare compensazioni nuove. Inoltre, l'AE può a volte manifestarsi con gli arti non utilizzati o in compiti non eseguiti durante l'AP, prendendo il nome di trasferimento. L'AE si può manifestare anche in modalità sensoriali non direttamente coinvolte durante l'AP o in compiti che richiedono differenti funzioni di alto livello, tale processo è denominato espansione [Jacquin-Courtois et al., 2013].

Nella figura sottostante: δ indica i gradi dello spostamento laterale ottico; θ_1 indica l'errore di puntamento iniziale durante le prime prove (esposizione precoce); θ_{1f} indica l'errore di puntamento finale durante le ultime prove (esposizione tardiva); θ_2 indica l'errore di puntamento durante il post-test, ovvero gli *after-effect*.

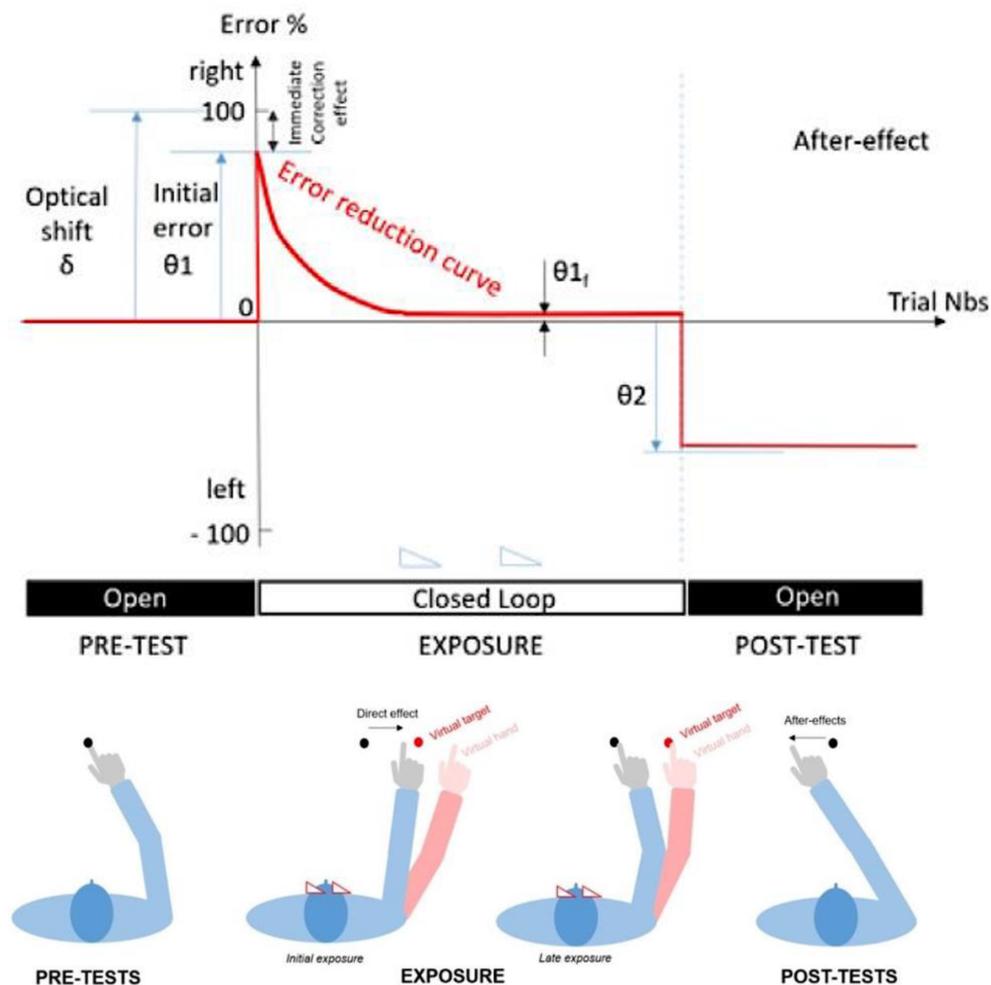


Figura 9: Rappresentazione grafica di un protocollo classico di AP, diviso in tre fasi: pre-AP (OLP senza feedback visivo); esposizione (CLP con feedback parziale o totale) che conduce ad una curva di riduzione dell'errore; post-AP (OLP senza feedback visivo) che conduce alla misura dell'AE [adattato da Prablanc et al., 2020].

2.1.1 L'Adattamento Prismatico come tecnica riabilitativa

Dal momento che l'esposizione ai prismi attiva i meccanismi adattivi e compensativi della performance percettivo-motoria, tra i quali gli aggiustamenti posturali (cattura visiva e potenziamento muscolare), il controllo strategico, la ricalibrazione della posizione dello stimolo target ed il riallineamento spaziale [Redding et al., 2005], è stata riscontrata la sua efficacia come tecnica riabilitativa. Infatti, l'AP si è rivelato molto efficace in ambito neuropsicologico nella riabilitazione dei disturbi visuo-spaziali, in particolare della negligenza spaziale unilaterale (NSU). In uno studio pionieristico, Rossetti e colleghi [1998] hanno scoperto che un breve periodo di AP verso destra migliorava molti sintomi clinici di pazienti con NSU, i quali a seguito di un ictus dell'emisfero destro fallivano nell'esplorazione dello spazio controlaterale alla lesione. La stessa procedura applicata al gruppo di controllo sano produceva un effetto differenziale (pre-test meno post-test) ridotto, ovvero l'AP nei pazienti con NSU produceva *after-effect* di intensità maggiore rispetto ai partecipanti sani. Inoltre, hanno notato che i cambiamenti significativi avvenivano solamente con prismi a base sinistra, in grado di produrre uno spostamento percettivo a destra ed un *after-effect* a sinistra. Al contrario, i controlli sani si sono adattati in maniera simile sia con lo spostamento a sinistra sia con quello a destra. I pazienti con NSU dello studio di Rossetti e colleghi [1998] sono migliorati nell'indicazione della linea mediana e in alcuni classici test neuropsicologici. Ciò significa che l'AP non agisce soltanto a livello della ricalibrazione delle coordinate visuo-motorie in maniera passiva, ma è in grado di indurre effetti cognitivi ai livelli più alti di rappresentazione spaziale. Tuttavia, ci sono anche degli studi controversi [Qiu et al., 2021] rispetto all'efficacia dell'AP sui sintomi del neglect. Pertanto, sono stati studiati gli effetti a lungo termine della riabilitazione tramite i prismi. Frassinetti e colleghi [2002] hanno riportato che i pazienti trattati con AP due volte al giorno per due settimane hanno avuto miglioramenti nei deficit visuo-spaziali, fino a cinque settimane dopo la fine del trattamento. Inoltre, hanno scoperto che se con il passare del tempo si riducevano gli *after-effect* visuo-motori, i miglioramenti dei sintomi cognitivi della NSU aumentavano. Ciò conferma l'ipotesi che l'AP è in grado di agire indipendentemente su funzioni di basso e alto livello [Frassinetti et al., 2002]. Anche Serino e colleghi [2007] hanno trovato effetti a lungo termine dell'AP in pazienti con NSU, fino a 6 mesi dopo un trattamento di 10 sessioni giornaliere per due settimane. Successivamente, Serino e colleghi [2009] hanno studiato gli effetti a lungo termine dell'AP con un gruppo di controllo al quale era stato somministrato un training

visuo-motorio analogo all'AP, ma tramite lenti neutre. Sono emersi miglioramenti delle abilità visuo-spaziali in entrambi i gruppi, anche se maggiori nella condizione di AP. Ciò suggerisce che potrebbe essere sufficiente, nel caso della NSU, un training visuo-motorio senza prismi per riorientare il sistema sensomotorio verso sinistra [Serino et al., 2009]. Studi sperimentali più recenti suggeriscono l'efficacia dell'AP anche su altre capacità cognitive, in compiti che richiedono funzioni di alto livello. Ad esempio, l'AP a destra in soggetti sani ha migliorato la rappresentazione numerica, alterando la rappresentazione spaziale della linea numerica mentale [Loftus et al., 2008]. Inoltre, l'AP a sinistra, modulando le aree frontali dell'emisfero sinistro, ha migliorato la fluenza fonemica lateralizzata a sinistra nelle aree frontali [Turriziani et al., 2021]. L'esposizione ai prismi si è rilevata utile anche per il trattamento di una condizione di dolore neuropatico e cronico, la Sindrome Dolorosa Regionale Complessa (*Complex Regional Pain Syndrome*, CRPS). Un training intensivo di AP per una settimana ha migliorato in modo duraturo il dolore e la qualità della vita di questi pazienti [Christophe et al., 2016].

Sebbene gli effetti comportamentali e clinici dell'AP siano ampiamente accettati, i suoi meccanismi sottostanti sono ancora controversi. Tuttavia, vi sono alcune evidenze di studi di neuroimaging che supportano l'idea che nei soggetti sani l'AP sia in grado di modulare la connettività funzionale a riposo (*Resting-State Functional Connectivity*, RSFC) di due network: il network attenzionale dorsale (*Dorsal Attention Network*, DAN) e il *Default Mode Network* (DMN) [Tsujiimoto et al., 2019; Wilf et al., 2019; Schintu et al., 2020]. Dal momento che tali network sono cruciali per le funzioni attentive, e che l'attuale progetto di tesi si basa sullo studio degli effetti dell'AP sulle sottocomponenti attentive, nel paragrafo successivo verranno spiegati il DAN, il DMN e la correlazione tra questi network e l'AP.

2.2 L'AP e l'anti-correlazione DMN-DAN

È stato dimostrato che l'esposizione ai prismi è in grado di modulare la RSFC. La RSFC si riferisce alla correlazione funzionale tra due o più regioni cerebrali, anatomicamente distinte e spazialmente remote, mentre il cervello è in uno stato di riposo, cioè quando non è impegnato in compiti specifici o stimolazioni esterne [Biswal et al., 1995]. In particolare, i risultati ottenuti tramite rs-fMRI (*Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging*) sostengono che l'AP è in grado di modulare, anche dopo singole sedute, alcuni nodi del DMN e del DAN, come per esempio il campo visivo frontale (*Frontal Eye Field*, FEF), la corteccia mediale prefrontale (*Medial Prefrontal Cortex*, MPFC) e la corteccia parietale posteriore (*Posterior Parietal Cortex*, PPC) [Tsujiimoto et al., 2019; Wilf et al., 2019; Schintu et al., 2020]. La rs-fMRI è una tecnica di neuroimaging che misura le variazioni emodinamiche prodotte dall'attività neuronale, al fine di identificare le interazioni funzionali tra diverse regioni cerebrali che si verificano in stato di riposo [Biswal, 2012; Buckner et al., 2013]. Nello specifico, tale metodo misura le variazioni nel consumo di ossigeno da parte del cervello, ovvero il segnale BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*) [DeYoe et al., 1994]. La registrazione di tali variazioni emodinamiche, in condizioni di *resting-state*, è possibile dal momento che l'attività cerebrale è presente anche in assenza di compiti e stimoli [Gusnard & Raichle, 2001]. Infatti, durante il completo rilassamento dell'attività neurale in stato di riposo è possibile analizzare l'attività cerebrale spontanea nelle varie aree neurali. Grazie alla rs-fMRI si è riusciti a mappare la connettività funzionale tra vari network in stato di riposo, ovvero tra le regioni cerebrali che mostrano un'attività sincronizzata anche quando il cervello non è impegnato in un compito specifico [Sharaev et al., 2016]. Tra questi network troviamo il DMN e il DAN.

Default Mode Network (DMN)

Nel 1997, Shulman e colleghi scoprirono un insieme di aree nella corteccia cerebrale la cui attività era soppressa mentre venivano fatti svolgere vari compiti non autoreferenziali e diretti all'obiettivo. Per questo motivo, Raichle e colleghi [2001] cercarono di dimostrare tramite PET che le aree che mostrano riduzioni di attività durante lo svolgimento di compiti non si attivano in uno stato di riposo. Ciò fu possibile confrontando l'attività neuronale durante compiti nuovi, che richiedono attenzione, con condizioni di riposo con gli occhi chiusi o con fissazione visiva. Avendo confermato la

loro ipotesi, da quel momento venne coniato il termine *default mode* per descrivere la funzione del cervello nello stato di riposo. Pertanto, il DMN è costituito da un insieme di regioni cerebrali interconnesse che si disattivano durante compiti cognitivamente impegnativi e focalizzati esternamente, mentre si attivano in condizioni di riposo. Ciò significa che coinvolge i processi cognitivi a riposo, ovvero stati mentali interni accompagnati da uno stato di rilassamento, come il pensiero autoreferenziale, la memoria autobiografica, la pianificazione futura, l'elaborazione emotiva, la narrativa interiore e il *mind-wandering*. Per questo motivo, Menon [2023] ha sostenuto che il DMN è in grado di integrare la memoria, il linguaggio e le rappresentazioni semantiche per creare una narrazione interna coerente che rifletta le nostre esperienze individuali.

Tutti gli studi di neuroimaging concordano in maniera simile sull'anatomia dei nodi coinvolti nel DMN [Shulman et al., 1997; Raichle et al., 2001; Greicius et al., 2003]: la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC), responsabile del comportamento sociale, del controllo dell'umore e dell'elaborazione delle emozioni; la corteccia prefrontale dorsomediale (dmPFC), associata ai pensieri autoreferenziali; la corteccia cingolata posteriore (PCC) ed il precuneo, associati alla memoria autobiografica; l'ippocampo; la corteccia temporale laterale (LTC); il lobulo parietale inferiore (IPL). Tali strutture corticali e sottocorticali possono in parte differenziarsi da individuo a individuo, a causa di disturbi mentali. Infatti, alterazioni del DMN sono state osservate in molte patologie, tra le quali il disturbo da deficit di attenzione e iperattività [Harikumar et al., 2021], la depressione [Zhou et al., 2020], la Malattia di Alzheimer, i disturbi dello spettro autistico e la schizofrenia [Buckner et al., 2008].

Dorsal Attention Network (DAN)

Il DAN è associato all'orientamento e al controllo volontario dell'attenzione visuo-spaziale [Corbetta & Shulman, 2002; Kincade et al., 2005]. Tramite compiti di attenzione selettiva è stata dimostrata l'attivazione di alcune aree coinvolte nel DAN, come il solco intraparietale (IPS) nella corteccia fronto-parietale dorsale ed il FEF nella corteccia frontale [Fox et al., 2006]. Altre regioni cerebrali del network possono includere il lobo parietale superiore (SPL), la PPC, la corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC) e i campi oculari supplementari (SEF) [Szczepanski et al., 2013]. Inoltre, tramite tecniche di neuroimaging sono stati dimostrati diversi percorsi attraverso la corteccia fronto-parietale dorsale per il controllo dell'attenzione spaziale [Szczepanski et al. 2013]. Nello specifico, per le rappresentazioni delle priorità attenzionali nei *frame* di riferimento spaziali

egocentrici, ovvero centrati sullo sguardo e sul corpo dell'osservatore, è stata individuata una via tra FEF e IPS2. Tale via permette l'esplorazione dell'ambiente visivo e il controllo dell'attenzione spaziale. Al contrario, per le rappresentazioni delle priorità attenzionali nei *frame* di riferimento spaziali allocentrici, ovvero centrati sull'oggetto e sul mondo esterno, la via collega SEF e SPL1. Questi risultati indicano un principio organizzativo a livello fronto-parietale, tale da consentire di selezionare in maniera flessibile informazioni comportamentali rilevanti e di passare da un compito all'altro.

L'aspetto interessante da notare è che l'attività del DMN e DAN è risultata anti-correlata nel cervello sano [Greicius et al., 2003; Fox et al., 2005]. Infatti, il DMN viene anche definito *task negative network* poiché è tipicamente disattivato in certi compiti orientati allo scopo, ovvero quando l'individuo è impegnato in compiti cognitivi che richiedono attenzione focalizzata e orientata all'esterno. Al contrario il DAN è chiamato *task positive network* poiché si attiva durante l'esecuzione di compiti che richiedono attenzione e controllo mentale. Ciò significa che il DAN e il DMN sono inversamente impegnati durante i processi cognitivi diretti dall'esterno e dall'interno. In particolare, tale anti-correlazione è stata associata in soggetti sani a migliori prestazioni nei compiti attentivi [Fox et al., 2005; Zhang et al., 2015; Spreng et al., 2016; Wang et al., 2019] e nei compiti di memoria [Wang et al., 2019]. Pertanto, una maggiore anti-correlazione comporta un'elaborazione cognitiva più efficace. Tuttavia, confrontando soggetti anziani con adulti più giovani, ci sono evidenze che l'anti-correlazione tra DMN e DAN diminuisce con l'aumento dell'età. Inoltre, è stato dimostrato che il lobo temporale mediale (MTL), regione cruciale in diverse funzioni cognitive con un ruolo predominante nella memoria, presenta una ridotta connettività funzionale con il DMN e con il DAN negli adulti anziani [Spreng et al., 2016]. Ciò suggerisce il contributo di tali network a riposo nei deficit attentivi, esecutivi e di memoria associati all'invecchiamento cerebrale. Pertanto, risultano importanti in ambito di ricerca gli interventi in grado di modulare la connettività funzionale a riposo. Come anticipato precedentemente, alcuni studi di rs-fMRI evidenziano che l'AP esercita un effetto neuromodulatore sul DMN e sul DAN. Di conseguenza, alcuni autori hanno confrontato la RSFC prima e dopo che i partecipanti eseguissero una sessione di AP. Tsujimoto e colleghi [2019] furono i primi a dimostrare cambiamenti transitori, dovuti all'AP, della RSFC nel DAN. In particolare, dopo l'AP diminuiva significativamente la RSFC tra FEF e IPS nell'emisfero destro, mentre aumentava tra FEF e la corteccia cingolata anteriore (ACC) nell'emisfero destro, per poi

essere recuperata entro 1 ora. Nello stesso periodo, Wilf e colleghi [2019] si sono invece concentrati sull'interazione tra DAN e DMN. Hanno scoperto che l'AP verso destra riduceva la connettività globale all'interno del DMN e tra l'insula anteriore e il DMN. In particolare, l'IPL di sinistra e la corteccia prefrontale mediale (MPFC), che fanno parte del DMN, riducevano la loro connettività a riposo sia con le aree frontali inferiori di destra che fanno parte del DAN, sia con il solco temporale superiore (STS) dell'emisfero destro. Perciò, il cambiamento nell'interazione tra questi network preesistenti potrebbe essere alla base dei rapidi e ampi cambiamenti comportamentali indotti dall'AP. Successivamente, Schintu e colleghi [2020] hanno scoperto che l'AP modula in maniera differente la RSFC a seconda del tipo di esposizione prismatica. L'AP verso destra aumentava la RSFC nella rete fronto-parietale destra, mentre l'AP verso sinistra produceva effetti opposti. Inoltre, soltanto l'AP a destra modulava la RSFC nella rete di navigazione dell'emisfero destro.

A seguito di tali evidenze, si può concludere che una breve esposizione all'AP, in soggetti sani, sia in grado di potenziare e migliorare il disaccoppiamento e l'anti-correlazione tra il DMN e le reti attenzionali. Ciò potrebbe non sorprendere, infatti l'AP richiede ai partecipanti di dissociare i segnali propriocettivi della posizione della propria mano dai segnali visivi dei target, cercando di equilibrare gli input intrinseci con quelli provenienti dall'ambiente esterno. Pertanto, a sostegno ulteriore dell'ipotesi di ricerca dell'attuale tesi, l'AP può essere studiato come tecnica di stimolazione in soggetti anziani sani, poiché nell'invecchiamento fisiologico avviene una riduzione dell'anti-correlazione DAN-DMN che a sua volta può comportare un peggioramento a livello dei processi e delle funzioni attentive con l'avanzare dell'età.

2.3 I processi di adattamento nell'anziano cognitivamente sano

Tra i fattori che influenzano gli esiti dell'AP rientra l'età dei partecipanti. Infatti, la sensibilità ai prismi sembra variare con l'avanzare dell'età. Questo poiché l'AP e la correzione visuo-motoria che comporta coinvolgono diversi aspetti, tra cui l'attenzione visuo-spaziale, i movimenti oculari, la percezione tattile, il controllo della postura e, più in generale, l'apprendimento motorio e il controllo motorio. Generalmente si ritiene che il sistema motorio sia tra i sistemi meno compromessi durante l'invecchiamento. Tuttavia, diversi studi suggeriscono che in realtà vi siano alcune differenze nel comportamento motorio in età avanzata [Wishart & Lee, 1997; Yan et al., 1998]. In particolare, Kausler [1994] ha discusso di due diverse fasi del comportamento motorio. Il primo riguarda l'apprendimento motorio, che si riferisce all'acquisizione di nuove informazioni motorie. Il secondo riguarda la persistenza nel tempo del comportamento motorio acquisito. Kausler [1994] ha suggerito che le abilità motorie apprese in precedenza sono ben conservate, almeno fino a 60 anni di età. D'altra parte, l'acquisizione di nuove informazioni cognitive e motorie è risultata deficitaria. Ad esempio, uno studio che ha testato un campione di età compresa tra i 20 e i 75 anni nell'apprendimento dell'uso del computer ha mostrato che, sebbene i soggetti anziani siano ancora capaci di apprendere, il numero di errori commessi durante il processo di apprendimento è significativamente maggiore rispetto a quello dei soggetti più giovani [Czaja & Sharit, 1993]. Pertanto, gli anziani mostrano un processo di apprendimento motorio, oltretutto cognitivo, più lento e caratterizzato da maggiori difficoltà nella correzione degli errori di puntamento [Wishart & Lee, 1997]. Partendo da questo presupposto, Fernandez-Ruiz e colleghi [2000] hanno cercato di determinare l'effetto dell'invecchiamento fisiologico sull'AP. Hanno confrontato le prestazioni dei soggetti anziani sani e dei soggetti giovani nella loro capacità di lancio, nel tasso di adattamento, nella grandezza degli AE e nella persistenza delle coordinate visuo-motorie appena acquisite. Il compito consisteva nel lanciare palline di argilla ad un target posto di fronte, prima, dopo e durante l'AP. Nella fase di pre-esposizione, i soggetti anziani hanno mostrato una peggiore esecuzione dei movimenti rispetto al gruppo giovane, confermando gli studi precedenti in cui l'invecchiamento influiva sul controllo motorio. Durante l'esposizione ai prismi, il gruppo anziano si è adattato più lentamente, mostrando una curva di apprendimento significativamente più lenta. Tuttavia, alla fine dei lanci sono stati raggiunti gli stessi livelli di adattamento del gruppo giovane. Infine, nella fase di post-esposizione gli anziani

sani hanno mostrato un AE maggiore e più persistente, coerente con il processo di adattamento più lento. Inoltre, la lunga persistenza dell'AE nel gruppo anziano ha suggerito il coinvolgimento di fattori cognitivi nell'esecuzione di compiti di apprendimento procedurale [Fernandez-Ruiz et al., 2000]. Mentre, Buch e colleghi [2003] hanno studiato l'adattamento visuo-motorio in soggetti giovani e anziani sani. Quando i soggetti sono stati esposti a distorsioni improvvise del feedback visivo, è emerso che il livello di adattamento finale era ridotto negli anziani. Tuttavia, nel caso di un'esposizione a distorsioni graduali del feedback visivo, entrambe le fasce di età sembravano adattarsi allo stesso modo. Dopo la rimozione della distorsione, i soggetti anziani hanno mostrato *after-effect* ridotti rispetto al gruppo giovane. Ciò ha suggerito effetti differenziali dell'invecchiamento sano sull'adattamento a distorsioni graduali rispetto a quelle improvvise del feedback [Buch et al., 2003].

Per interpretare i risultati finora esposti, è utile considerare la plasticità visuo-motoria nei soggetti anziani cognitivamente integri. La plasticità visuo-motoria a breve termine è, infatti, il meccanismo alla base del processo di adattamento che si verifica durante il paradigma di AP. Inoltre, la ricerca sugli effetti dell'invecchiamento fisiologico sulla plasticità visuo-motoria ha prodotto risultati contrastanti. Innanzitutto, la plasticità visuo-motoria è una forma di plasticità neurale comportamentale, importante nell'adattamento all'alterazione visiva o vestibolare. I decrementi della funzione visiva, vestibolare e somato-sensoriale si verificano a causa di patologie, o come conseguenza dell'invecchiamento fisiologico. Se questi cambiamenti non vengono compensati, possono portare a cadute pericolose che si verificano almeno nel 20% degli individui neurologicamente sani e in due terzi dei pazienti in condizioni di squilibrio [Kerber et al., 1998]. I cambiamenti visuo-motori possono essere indotti in laboratorio dall'uso di prismi. Pertanto, questo paradigma è stato ampiamente utilizzato come meccanismo per alterare i parametri di coordinazione visuo-motoria e per studiare la plasticità sensomotoria [Welch, 1974]. Roller e colleghi [2002] hanno utilizzato l'AP verso destra mentre veniva chiesto ai partecipanti, di età compresa tra 20 e 80 anni, di lanciare delle palle ad un target. L'obiettivo era dimostrare che l'invecchiamento fisiologico influisce negativamente sulla plasticità visuo-motoria, al fine di sviluppare strategie di riabilitazione per i pazienti anziani con alterazioni sensoriali e motorie, e migliorare la coordinazione dei sistemi visuo-motori. Tuttavia, non hanno trovato alcuna differenza significativa nelle misure di plasticità visuo-motoria con l'avanzare dell'età. Successivamente, Fathi e colleghi [2010] e Cirillo e colleghi [2011] hanno entrambi

trovato effetti negativi dell'invecchiamento fisiologico sulla plasticità corticale. La plasticità corticale riguarda la capacità di riorganizzarsi in risposta agli input interni o esterni. Sebbene sia un fenomeno legato al periodo dello sviluppo, si estende anche fino all'età adulta. In particolare, si pensa possa essere la base fisiologica della memoria e dell'apprendimento [Riout-Pedotti et al., 1998]. Il primo gruppo di ricerca [Fathi et al., 2010] ha rilevato nello specifico una diminuzione della plasticità nella corteccia motoria primaria (M1). Mentre, Cirillo e colleghi [2011] hanno osservato una diminuzione delle prestazioni di tracciamento visuo-motorio negli anziani. Tuttavia, il compito visuo-motorio veniva ripetuto in tre blocchi consecutivi per testare l'efficacia dell'allenamento visuo-motorio negli anziani. In questo caso, si è notato che l'errore di tracciamento migliorava dopo ogni blocco, in modo simile per i soggetti giovani e anziani, e che gli anziani erano in grado di mantenere la plasticità cortico-motoria grazie a tale addestramento visuo-motorio. In generale, questi risultati suggeriscono che l'invecchiamento può influenzare alcuni aspetti della plasticità visuo-motoria, ma non comporta necessariamente una completa perdita di plasticità.

Ritornando all'AP nella popolazione sana, molti studi hanno evidenziato dissociazioni negli *after-effect* post-AP, a seconda della deviazione indotta dai prismi. In particolare, quando gli individui sani si adattano a prismi verso sinistra, acquisiscono un bias verso destra post-AP. Mentre, i prismi verso destra non producono un bias verso sinistra generalizzabile negli individui giovani sani [Colent et al., 2000; Michel, 2006]. Una possibile spiegazione di questa asimmetria negli errori post-AP, è che i prismi verso sinistra inducano un bias spaziale simile alla negligenza spaziale, poiché coinvolgono principalmente l'emisfero destro del cervello che svolge un ruolo speciale nell'attenzione spaziale [Colent et al., 2000; Michel, 2006]. Un'altra ipotesi, riguarda l'orientamento alla baseline dei soggetti giovani, ovvero i loro bias spaziali preesistenti. Infatti, i giovani adulti sani sembrano avere bias spaziali verso sinistra nei compiti visuo-spaziali [Charles et al., 2007]. D'altra parte, non si può dire lo stesso dei soggetti anziani, i quali non dimostrano alcun bias [Barret & Craver-Lemley, 2008]. Sostenendo quest'ultima ipotesi, Goedert e colleghi [2010] hanno testato soggetti giovani e anziani sani per verificare se l'AP verso sinistra e verso destra possa dipendere da bias spaziali asimmetrici. Gli autori hanno effettivamente dimostrato che i giovani adulti mostrano *after-effect* verso destra con i prismi devianti a sinistra, ma non con i prismi devianti a destra. Al contrario, gli adulti anziani hanno mostrato *after-effect* con entrambi i tipi di prismi. Questi risultati suggeriscono che i ricercatori dovrebbero tenere in considerazione i bias spaziali dei

partecipanti, poiché possono influenzare le differenze negli *after-effect* e portare a risultati discordanti nella letteratura.

2.3.1 L'Adattamento Prismatico e le sottocomponenti attentive

Come descritto in precedenza, l'AP è in grado di provocare una neuromodulazione a livello delle reti motorie, ma anche a livello delle reti attenzionali. Infatti, l'AP è spesso utilizzato come tecnica di riabilitazione per la NSU, condizione appunto caratterizzata da deficit di attenzione spaziale. Tuttavia, l'influenza dell'AP sulle tre sottocomponenti attenzionali - alerting, orienting, executive control - non è mai stata sistematicamente indagata. A nostra conoscenza, infatti, l'unico studio che ha combinato lo studio dell'orienting e dell>alerting, nell'anziano sano, allo studio dell'AP è quello di Kintzel e colleghi [2015]. Questo studio si basa sulle interazioni note tra l'orienting e l>alerting, ovvero che l>alerting migliora l'orienting, riportate nella letteratura sull'attenzione [Robertson et al., 1998; Ishigami & Klein, 2009]. Pertanto, gli autori hanno cercato di comprendere se gli alert uditivi possano avere un effetto facilitatorio durante l'AP guidando l'orienting, e quali ricadute vi siano in termini di miglioramento nelle prove visuo-motorie. Tale studio è stato condotto confrontando le prestazioni di soggetti giovani adulti e anziani sani. I partecipanti sono stati assegnati a uno dei tre gruppi di esposizione: lenti neutre, AP, AP più alert uditivi nel 25% dei *pointing*. Poiché l'impatto degli alert uditivi sembra diminuire con l'età [Ishigami et al., 2012], hanno incluso per i partecipanti anziani un gruppo con una frequenza di alert uditivi nel 50% dei *pointing*, al fine di massimizzare questo effetto. Inoltre, tale studio ha somministrato la versione ANT-I come test di *outcome* alla fine della procedura. Kintzel e colleghi [2015] hanno scoperto che gli effetti dell>alerting sull'AP con i giovani adulti erano negativi, mentre c'era un effetto positivo con gli anziani. Pertanto, il miglioramento degli effetti dell'AP mediante l>alerting può essere specifico per età e attività specifica. Tale studio può fornire la base per una tecnica riabilitativa, combinando l>alerting con l'AP, per i pazienti con NSU. Tuttavia, questo studio utilizza degli stimoli uditivi e non valuta l'effetto diretto dell'AP nella modulazione delle sottocomponenti attentive.

Per tale ragione, il progetto di ricerca esposto in questa tesi si propone di indagare l'effetto dell'AP su alerting, orienting ed executive control in soggetti anziani sani, tramite l'utilizzo della versione originale dell'ANT [Fan et al., 2002]. Tale progetto di ricerca verrà ampiamente spiegato nel capitolo successivo.

Parte 2

3. STUDIO SPERIMENTALE

3.1 Obiettivi e ipotesi dello studio

Il presente lavoro di ricerca nasce dalla volontà di prendere in considerazione l'evoluzione delle capacità attentive nell'invecchiamento fisiologico e le possibili tecniche di modulazione dell'attenzione, come l'AP. L'invecchiamento fisiologico corrisponde all'avanzare dell'età in soggetti considerati cognitivamente integri. Tuttavia, seppur venga considerato sano, non è privo di alterazioni. Infatti, è ormai risaputo che l'invecchiamento fisiologico è caratterizzato da cambiamenti gradualmente e progressivi che coinvolgono vari aspetti, dalle alterazioni cellulari, fisiche, fino a quelle cognitive [de Jaeger, 2018]. Con l'avanzare dell'età, il fisiologico rallentamento psico-motorio comporta cambiamenti in alcune capacità cognitive, inclusa la memoria, le funzioni esecutive, il linguaggio e l'attenzione [Ferreira & Busatto, 2013]. Nonostante questi cambiamenti cognitivi siano generalmente lievi e non interferiscano significativamente con le attività quotidiane, altre volte possono presentarsi sotto forma di difficoltà cognitive, come nelle fasi prodromiche di quadri neurodegenerativi [Ferreira & Busatto, 2013]. Per questa ragione, la ricerca degli ultimi decenni si è concentrata sulla distinzione tra le variazioni cognitive che si verificano normalmente con l'invecchiamento fisiologico e quelle che, invece, necessitano di una valutazione e supporto medico.

Tra le capacità cognitive che subiscono un cambiamento con l'invecchiamento abbiamo deciso di concentrare lo studio sperimentale sulle funzioni attentive, in particolare sulle sottocomponenti attentive - alerting, orienting, executive control - nei soggetti anziani cognitivamente integri. Nel background teorico analizzato nei capitoli precedenti, è emerso come tali componenti attentive, analizzate tramite l'ANT [Fan et al., 2002], possano declinare in modo indipendente durante il corso della vita. In particolare, la maggior parte degli studi ha concordato sul declino della rete dell'alerting in soggetti anziani sani [Jennings et al., 2007; Gamboz et al., 2010; Westley et al. 2011]. Invece, vi sono stati risultati più contrastanti riguardanti l'evoluzione delle altre due reti attenzionali nel corso dell'invecchiamento fisiologico [Fernandez-Dunque & Black, 2006; Westley et al., 2011; Mahoney et al., 2010; Lu et al., 2016]. Tuttavia, dalla revisione sulle traiettorie

delle sottocomponenti attentive nell'anziano sano di McDonough e colleghi [2019] sembra che l'executive control diminuisca solo in età molto avanzata e che l'orienting rimanga stabile. Inoltre, è stato dimostrato che la performance all'ANT è utile in quanto indicativa di uno stadio iniziale di deterioramento cognitivo e di malattie neurodegenerative [McDonough et al., 2019; Sarrias-Arrabal et al., 2023]. Pertanto, partendo da questi presupposti, si evince l'importanza dello studio sistematico delle tre reti attenzionali nella popolazione anziana sana al fine di chiarire quali cambiamenti siano fisiologicamente associati all'età e quali invece possano essere prodromici di malattia.

Riferendosi sempre alla letteratura esposta nei capitoli precedenti, uno strumento risultato in grado di modulare diverse capacità cognitive, tra le quali l'attenzione, è stato l'Adattamento Prismatico. Ad esempio, l'AP è risultato efficace nella riabilitazione dei disturbi visuo-attentivi e visuo-spaziali [Rossetti et al., 1998; Frassinetti et al., 2002; Serino et al., 2007; 2009]. Inoltre, è emerso che l'AP può avere effetti diversi su soggetti giovani e soggetti anziani: gli anziani si adatterebbero più lentamente durante l'AP e avrebbero anche *after-effect* più persistenti [Fernandez-Ruiz et al., 2000]. Inoltre, tale paradigma è in grado di modulare la connettività funzionale a riposo del DAN e del DMN, due network cruciali per le funzioni attentive [Tsujiimoto et al., 2019; Wilf et al., 2019; Schintu et al., 2020]. Questi due network sono naturalmente anti-correlati ed una maggiore anti-correlazione è associata a migliori prestazioni nei compiti attentivi in soggetti sani [Fox et al., 2005; Zhang et al., 2015; Spreng et al., 2016; Wang et al., 2019]. Tuttavia, alcune evidenze suggeriscono che l'anti-correlazione tra DMN e DAN diminuisca con l'avanzare dell'età, e che tale riduzione comporti deficit attentivi nell'invecchiamento fisiologico [Spreng et al., 2016]. Pertanto, partendo da questi altri presupposti, l'Adattamento Prismatico potrebbe rivelarsi utile anche nella modulazione delle tre reti attenzionali.

Tuttavia, a nostra conoscenza, la letteratura non ha mai esaminato l'influenza dell'AP sui tre network attenzionali. Soltanto Kintzel e colleghi [2015] hanno combinato lo studio dell'AP nell'anziano sano allo studio dell'orienting e dell>alerting. Tale studio ha però utilizzato l'ANT-I come test di *outcome* e ha valutato l'effetto degli alert uditivi sull'orienting durante l'AP, senza valutare l'effetto diretto dell'AP sulle tre sottocomponenti attentive. Pertanto, sulla base delle evidenze sperimentali emerse, è stata delineata l'ipotesi di ricerca del presente studio.

Più nello specifico, gli obiettivi principali dello studio sono quelli di indagare gli effetti dell'Adattamento Prismatico sulle tre sottocomponenti attentive, alerting, orienting,

executive control, testate all'ANT in partecipanti anziani sani. Ciò significa comprendere se la modulazione cognitiva prodotta dall'AP possa esercitare una modifica delle reti attenzionali nell'anziano sano. L'ipotesi è che l'AP possa giovare nel sostegno e nel miglioramento dell'attenzione, in particolare migliorando l'orienting, l>alerting e l'executive control. Si auspica di trovare differenze significative tra il gruppo di controllo ed il gruppo sperimentale nelle performance all'ANT-post, sia in termini di tempi di reazioni più brevi per il gruppo sperimentale, sia in termini di facilitazione nelle sottocomponenti attentive, sempre nel gruppo sperimentale. Di conseguenza, questo procedimento consentirà di comprendere se l'Adattamento Prismatico possa essere utilizzato nella popolazione anziana sana per rallentare e ridurre il decorso delle reti attenzionali nell'invecchiamento fisiologico.

3.2 Metodi e Materiali

Lo studio sperimentale è stato condotto presso la Struttura Semplice Dipartimentale (SSD) Centro di Neuropsicologia Cognitiva dell'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda e presso il Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento (*Department of Brain and Behavioral Science, DBBS*) dell'Università degli Studi di Pavia. Il progetto sperimentale è stato eseguito in conformità alle norme etiche della Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice, GCP*) stabilite dalla Dichiarazione di Helsinki (1964). Il protocollo sperimentale del presente studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Pavia.

Lo studio è stato avviato ad agosto 2023 e prevedeva il reclutamento di almeno 20 partecipanti, 10 partecipanti nel gruppo sperimentale e 10 partecipanti nel gruppo di controllo. Questo progetto di tesi riporta i dati ed i risultati dei partecipanti reclutati fino a giugno 2024.

3.2.1 Partecipanti

Il reclutamento dei partecipanti è avvenuto su base volontaria, tramite volantinaggio presso l'Università della Terza Età (UNITRE) di Pavia e presso l'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano.

Ai fini del reclutamento, sia i partecipanti di sesso maschile sia i partecipanti di sesso femminile, dovevano soddisfare i seguenti criteri di inclusione:

- soggetti sani di qualsiasi nazionalità;
- fascia d'età: 65-90 anni;
- assenza in anamnesi di patologie neurologiche o psichiatriche;
- assenza in anamnesi di disturbi sensoriali primari non corretti o disturbi sensoriali ingravescenti (ad esempio, disturbi della vista e del tatto);
- punteggio al MoCA (*MOntreal Cognitive Assessment*) [Nasreddine et al., 2005; italian version: Pirani et al., 2006] nella norma;
- punteggio al FCSRT-P (*Free and Cued Selective Reminding Test Picture version*) [Grober & Buschke, 1987; italian version: Frasson et al., 2011] nella norma;
- firma del Consenso Informato e consenso a collaborare a tutte le procedure dello studio.

Per quanto riguarda l'ultimo criterio, il Consenso Informato individuale è stato sottoscritto dai volontari prima della raccolta dati, seguendo le procedure approvate dal Comitato Etico del DBBS dell'Università degli Studi di Pavia. Inoltre, ogni partecipante disponeva della facoltà di ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento e per qualsiasi ragione o di revocare l'autorizzazione all'uso dei propri dati personali.

I partecipanti anziani sani reclutati per il seguente studio sono stati 30 (12 maschi, 18 femmine). Tuttavia, nel corso della sperimentazione sono state escluse due partecipanti di sesso femminile. Nel primo caso, per la mancata comprensione della consegna durante l'Adattamento Prismatico, che ha portato ad un'esposizione prismatica concorrente. Nel secondo caso, per l'elevato tasso di errore all'ANT, sia nella fase di test pre-esposizione sia nella fase di test post-esposizione. Dopo la conclusione delle sessioni sperimentali, la partecipante ha riferito di avere una dislessia e una difficoltà nel riconoscere la destra e la sinistra, il che potrebbe aver causato confusione sui tasti da premere per fornire le risposte. Di conseguenza, il campione finale preso in considerazione è di 28 partecipanti [12 maschi, 16 femmine; età ($M = 73.00$; $DS = 6.84$); scolarità ($M = 13.46$; $DS = 4.48$)]. All'inizio dello studio ogni partecipante è stato assegnato casualmente ad uno dei due gruppi: il gruppo sperimentale ($N = 14$; 7 maschi, 7 femmine) ha svolto il compito di adattamento prismatico con lenti prismatiche reali orientate verso destra (Condizione: Real), mentre il gruppo di controllo ($N = 14$; 5 maschi, 9 femmine) ha indossato lenti neutre (Condizione: Sham). Le statistiche descrittive possono essere visualizzate nella **Tabella 1** sottostante.

	CONDIZIONE	ETÀ	SCOLARITÀ
Media	real	71.786	14.071
	sham	74.214	12.857
Deviazione standard	real	5.6184	5.0301
	sham	7.9050	3.9391
Minimo	real	64	5
	sham	62	8
Massimo	real	83	21
	sham	90	19

Tabella 1: Analisi descrittiva dei partecipanti assegnati in modo casuale ai gruppi sperimentale (real) e di controllo (sham). 1^a riga: media; 2^a riga: DS; 3^a riga: valore minimo; 4^a riga: valore massimo.

3.2.2 Procedura sperimentale

Ogni partecipante ha svolto l'esperimento in due sessioni sperimentali della durata di circa un'ora ciascuna. Durante la prima sessione è stato illustrato lo studio sperimentale, fatto leggere e firmare il Consenso Informato in conformità alle disposizioni etiche. Sono stati raccolti dall'esaminatore i dati demografici relativi al sesso, all'età, alla nazionalità, al livello di istruzione e all'attuale o ex occupazione, ed è stato compilato il questionario di dominanza manuale. Successivamente, ogni partecipante ha eseguito una breve valutazione neuropsicologica, composta dal MoCA e FCSRT-P, per valutare l'eventuale presenza di deficit cognitivi e per verificare se soddisfacevano i criteri di inclusione per lo studio. I test eseguiti e le prestazioni ottenute sono elencati nella **Tabella 2**. I punteggi grezzi di ogni partecipante ottenuti al MoCA e FCSRT-P sono stati corretti tenendo in considerazione l'età, il livello di istruzione e anche il sesso per il FCSRT-P. Questa valutazione iniziale è durata circa 30 minuti. Una volta valutata l'idoneità, i partecipanti sono stati assegnati in modo casuale al gruppo sperimentale o a quello di controllo (studio controllato randomizzato). È stato somministrato a tutti i partecipanti l'ANT per raccogliere i valori delle componenti attentive alla baseline (ANT-pre). L'acquisizione dei dati prima dell'adattamento prismatico, sia nel gruppo sperimentale sia in quello di controllo, ha permesso di monitorare i cambiamenti delle sottocomponenti attentive strettamente legati al trattamento con lenti prismatiche. Durante l'ANT è stato chiesto al partecipante di rispondere nel modo più rapido e accurato possibile, premendo rispettivamente il tasto Shift sinistro o Shift destro della tastiera per indicare la direzione dello stimolo target. Dopo ogni blocco il partecipante aveva la possibilità di fare una pausa prima di riprendere con il blocco successivo. Infine, come ultimo compito della prima sessione, è stata richiesta la rievocazione differita degli item del FCSRT-P dopo circa 30 minuti trascorsi.

	CONDIZIONE	MoCA	FCSRT-P RIL	FCSRT-P RDL
Media	real	23.378	29.251	10.338
	sham	23.512	30.761	11.063
Deviazione standard	real	2.2921	3.8564	1.3707
	sham	2.7035	4.0872	0.99946
Minimo	real	17.480	20.930	8.1800
	sham	18.090	23.270	9.2900
Massimo	real	26.837	34.630	12.000
	sham	27.700	36.000	12.000

Tabella 2: Statistiche descrittive per il MoCA [Nasreddine et al., 2005; vers. di Pirani et al., 2006] e FCSRT-P [Grober & Buschke, 1987; vers. di Frasson et al., 2011].

Nella seconda sessione, il giorno seguente, ogni partecipante ha eseguito l'Adattamento Prismatico. Il gruppo sperimentale ha eseguito l'Adattamento Prismatico indossando degli occhiali con lenti prismatiche (condizione: Real) ed il gruppo di controllo con lenti neutre (condizione: Sham). Le lenti prismatiche inducevano una deviazione di 11.3° (20 diottrie prismatiche) del campo visivo verso destra. Mentre, il gruppo di controllo ha indossato degli occhiali con lenti in plastica. Entrambe le tipologie di occhiali venivano fatti indossare e venivano tolti dallo sperimentatore. Il partecipante doveva rimanere con gli occhi chiusi fino al permesso di riaprirli.

Come descritto nel **paragrafo 3.2.3**, l'Adattamento Prismatico è stato svolto in quattro condizioni differenti. Durante i movimenti di *pointing* non-visibili, 15 nella pre-esposizione e 30 nella post-esposizione, l'esaminatore ha spostato la parte superiore del supporto in legno in avanti. In questo modo il dito indice non risultava mai visibile al partecipante. Mentre, durante i *pointing* visibili, 15 nella pre-esposizione e 90 nell'esposizione, la parte superiore del supporto in legno è rimasta indietro, rendendo visibile al partecipante la parte finale del movimento. Nella fase di post-esposizione i primi 15 *pointing* sono avvenuti immediatamente dopo la rimozione degli occhiali, mentre i successivi 15 sono avvenuti dopo circa 20 minuti, allo scopo di misurare l'eventuale permanenza dell'effetto prismatico. Durante questo lasso di tempo, i partecipanti sono stati nuovamente testati all'ANT (ANT-post) per il confronto con i dati raccolti alla baseline nella prima sessione.

In sintesi, l'impegno richiesto a ciascun partecipante è stato di 2 ore suddivise in due giorni consecutivi. L'ordine temporale delle prove è esposto nella **Tabella 3**. Tutti i dati raccolti sono stati registrati nel *Case Report Form* (CRF).

Procedura Sperimentale	1ª SESSIONE	2ª SESSIONE
Spiegazione dello studio e del Consenso Informato	X	
Verifica dei criteri di inclusione/esclusione	X	
Raccolta dei dati demografici	X	
Questionario di dominanza manuale	X	
Somministrazione del <u>MoCA</u> e del FCSRT-P	X	
Somministrazione del ANT "Pre"	X	
Adattamento Prismatico (<u>Sham</u> e Real)		X
Somministrazione del ANT "Post"		X
Adattamento Prismatico post-esposizione differito		X

Tabella 3: Diagramma di flusso dello studio sperimentale.

3.2.3 Strumenti

Nel presente paragrafo verranno descritti gli strumenti testistici utilizzati durante lo studio sperimentale. I test originali sono riportati in appendice.

- *MOntreal Cognitive Assessment (MoCA)* [Nasreddine et al., 2005; vers. di Pirani et al., 2006];
- *Free and Cued Selective Reminding Test Picture version (FCSRT-P)* [Grober & Buschke, 1987; vers. di Frasson et al., 2011];
- Attention Network Test (ANT) [Fan et al., 2002];
- Adattamento prismatico.

MOntreal Cognitive Assessment (MoCA) [Nasreddine et al., 2005; versione italiana: Pirani et al., 2006]

Il MoCA è stato progettato come test di screening del deficit cognitivo in pazienti anziani. In particolare, il MoCA è in grado di individuare, con una buona sensibilità, la presenza di un deterioramento cognito lieve. La versione del MoCA utilizzata in questo studio sperimentale è italiana [Pirani et al., 2006]. Il test è composto da una serie di prove che indagano vari domini cognitivi: le funzioni visuo-spaziali/esecutive (trail making test, il test dell'orologio, la copia di un cubo); la denominazione (figure di 3 animali); la memoria (ripetizione di una lista di 5 parole in 2 tentativi consecutivi); l'attenzione (digit span in avanti, digit span all'indietro, attenzione sostenuta e calcolo seriale); il linguaggio (ripetizione di una frase e fluenza); l'astrazione (similarità tra parole); la memoria differita (richiamo differito della lista di 5 parole); l'orientamento (temporale e spaziale). Il tempo necessario per la somministrazione del MoCA è stato circa dieci minuti.

A questo punto, l'esaminatore ha calcolato il punteggio grezzo sommando i risultati delle singole prove. È stato aggiunto un punto se il partecipante aveva un livello di scolarità \leq a 12 anni. Il punteggio massimo ottenibile è 30 punti. Il punteggio grezzo viene corretto per età e scolarità, ottenendo un punteggio corretto che viene classificato in cinque punteggi equivalenti (PE) da 0 a 4. PE 0 comprende i punteggi corretti da 0 a 17.362 e rappresenta una prestazione al di sotto della norma. PE da 1 a 3 rappresentano livelli di prestazione intermedi. PE 4 riguarda punteggi corretti $>$ 23.361 e indica una prestazione uguale o superiore al valore mediano della popolazione normale. Per prendere parte allo studio sperimentale i partecipanti hanno dovuto ottenere un PE da 1 a 4.

Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) - Picture version (FCSRT-P) [Grober & Buschke, 1987; versione italiana: Frasson et al., 2011]

Il FCSRT [Buschke, 1984; Grober & Buschke, 1987] è un test di memoria in cui si valuta la capacità di codifica e apprendimento di stimoli visivi e l'impatto della facilitazione, attraverso il suggerimento semantico, sulla rievocazione. La performance al FCSRT viene spesso utilizzata nella valutazione per la diagnosi di AD in fase prodromica. Infatti, un deficit nella rievocazione libera può predire una progressione da MCI ad AD [Sarazin, 2007]. Oltre a predire la presenza di demenza, il test viene anche utilizzato nella popolazione sana come screening neuropsicologico durante la valutazione iniziale del funzionamento cognitivo globale. Tra le innumerevoli versioni del test, in questo studio sperimentale è stata utilizzata la versione immagini, il FCSRT-P [Grober & Buschke, 1987]. In particolare, è stata utilizzata la versione convalidata sulla popolazione italiana di Frasson e colleghi [2011].

Il FCSRT-P consiste di 12 immagini a colori appartenenti a categorie semantiche diverse, 6 dal dominio degli esseri viventi e 6 da quello dei non viventi. In questo studio, gli stimoli sono stati presentati su un Apple MacBook Air del 2017. La somministrazione del test è suddivisa in due fasi. Nella prima fase di codifica vengono presentate una alla volta delle tavole con 4 stimoli ciascuna e, dopo aver fornito il *cue* semantico, l'esaminatore chiede al partecipante di indicare e denominare l'item corrispondente. Tra la presentazione di una tavola e quella successiva avviene la verifica della codifica, durante la quale l'esaminatore chiede un richiamo immediato degli item. Viene coperta la tavola dalla vista del partecipante, l'esaminatore fornisce il *cue* semantico per i 4 stimoli appena presentati e chiede di rievocare l'item corrispondente. La stessa procedura viene applicata a tutti i 12 item delle 3 tavole. La seconda fase è composta dal compito di interferenza (si chiede al partecipante di contare all'indietro a partire da 100 per 20 s), dal compito di rievocazione immediata libera (si chiede al partecipante di rievocare nell'ordine che preferisce il maggior numero di item precedentemente presentati), e dalla rievocazione immediata facilitata prevista solo per gli item non rievocati durante la rievocazione libera. La sequenza dei 3 compiti viene ripetuta 3 volte. Infine, avviene il trial di rievocazione differita a distanza di 30 minuti.

A questo punto, l'esaminatore ha calcolato vari punteggi: i punteggi grezzi della rievocazione immediata libera (RIL), della rievocazione immediata guidata (RIG), della rievocazione differita libera (RDL) e della rievocazione differita guidata (RDG). I risultati del test vengono corretti per età, sesso ed istruzione, ottenendo i punteggi corretti per RIL

e RDL. Tali punteggi corretti vengono poi classificati in cinque PE da 0 a 4. PE 0 rappresenta una prestazione patologica che si colloca nella coda inferiore della distribuzione, al di sotto del 5° percentile. Questa prestazione deficitaria è delimitata da un valore di cutoff (19.59 per RIL, 6.31 per RDL) al di sopra del quale si trova il 95% della popolazione nella norma. PE 1 rappresenta una prestazione ai limiti della norma e PE 2 e 3 rappresentano livelli di prestazione intermedi. Mentre, PE 4 (28.41-26 per RIL, 10.35-12 per RDL) indica una prestazione superiore al valore mediano, cioè che si colloca oltre il 50° percentile. Di conseguenza, per soddisfare il criterio di inclusione e proseguire con la sessione, i partecipanti dovevano ottenere un PE da 1 a 4.

Attention Network Test (ANT) [Fan et al., 2002]

Tutti i partecipanti hanno eseguito l'ANT di Fan e colleghi [2002], secondo la procedura esposta nel primo capitolo (vedi **Capitolo 1**).

In questo studio l'ANT è stato presentato su un computer portatile (MacBook Air 2017 da 1,8 GHz, macOS Monterey, monitor 13,3"). Il test è stato somministrato tramite il software PEBL (*Psychology Experiment Building Language*), versione 2.1 (sito web: <https://pebl.sourceforge.net>). In particolare, il test è stato presentato selezionando le istruzioni in lingua italiana e in modalità *full screen* (*screen size: 800x525*). Lo sfondo era di colore grigio, mentre le istruzioni e gli stimoli che apparivano erano di colore nero. L'ANT era composto da 4 blocchi, come nell'ANT originale (vedi **Capitolo 1**), ed ogni trial consisteva di cinque eventi (vedi **Figura 5**, Capitolo 1). Ogni trial durava 4000 msec e lo svolgimento dell'intero ANT ha richiesto all'incirca 20 minuti totali. Una volta che il partecipante ha completato il test, il software PEBL ha fornito 4 file: un file CSV comprendente i risultati dei quattro blocchi e tre file TexEdit di riepilogo del primo, del secondo ed infine dei tre blocchi sperimentali. Quest'ultimo file comprendeva il numero di errori totali, l'accuratezza media, il RT medio, e i punteggi relativi alle tre sottocomponenti attentive - alerting, orienting, executive control - sia nei trial totali sia nei trial corretti. Il medesimo file, inoltre, comprendeva delle tabelle per i RTs e per l'accuratezza con la media, la mediana e la deviazione standard per le quattro condizioni di *cue* e le tre condizioni di *flankers*. Dove il *No cue* corrisponde alla condizione "1", il *Center cue* corrisponde alla condizione "2", il *Double cue* corrisponde alla condizione "3" ed il *Spatial cue* corrisponde alla condizione "4". Mentre, i *flankers* congruenti corrispondono alla condizione "1", i *flankers* incongruenti corrispondono alla condizione "- 1", ed infine i *flankers* neutri corrispondono alla condizione "0".

Adattamento prismatico

Durante la procedura di AP, i partecipanti erano comodamente seduti davanti ad un tavolo sul quale, ad una distanza di circa 50 cm dal loro sterno, era posizionato un supporto rettangolare di legno (72 x 23 x 30), aperto su entrambi i lati. Ai partecipanti è stato chiesto di partire con la mano destra dal centro del tronco, a livello dello sterno, e di puntare il più velocemente possibile con il dito indice verso una barriera trasparente in plastica, dietro alla quale erano collocati tre aste di legno, alte 50 cm, che costituivano i bersagli da raggiungere. Le aste di legno erano localizzate al centro (corrispondente a 0 cm), a destra (corrispondente a + 15 cm) e a sinistra (corrispondente a - 15 cm) rispetto alla linea mediana del partecipante. Poiché ciascuna asta era larga 1 cm, le misure che andavano da - 14,5 cm a - 15,5 cm a sinistra, da + 14,5 cm a + 15,5 cm a destra e da - 0,5 cm a + 0,5 cm al centro corrispondevano ad una deviazione di 0 cm (indicante l'accuratezza). La larghezza complessiva della barriera trasparente era di 50 cm, con l'estremo sinistro che corrispondeva a - 25 cm e l'estremo destro che corrispondeva a + 25 cm. L'esaminatore indicava verbalmente ("centro", "destra", "sinistra"), in ordine randomizzato, a quale asta target il partecipante doveva puntare. Contemporaneamente l'esaminatore registrava l'accuratezza spaziale del *pointing* eseguito dal partecipante in termini di distanza in cm tra la posizione dell'asta target e la posizione finale del dito indice del partecipante, attraverso un righello non visibile al partecipante che era fissato alla barriera trasparente. I movimenti di *pointing* venivano eseguiti al di sotto del supporto di legno, la cui parte superiore poteva essere spostata avanti o indietro in modo da rendere o meno visibile al partecipante la parte finale del movimento di *pointing*. Il partecipante, durante i *pointing*, non doveva guardare al di sotto del supporto di legno ma doveva tenere lo sguardo al di sopra del supporto.

Il compito di *pointing* è stato eseguito in quattro condizioni, per un totale di 150 *pointing*:

- (i) prima di indossare i prismi (Pre-Esposizione), composta da 15 *pointing* visibili e 15 *pointing* non-visibili (vedi **Figura 10a**) in direzione delle tre posizioni spaziali (10 a sinistra, 10 al centro, 10 a destra);
- (ii) mentre il partecipante indossava i prismi (Esposizione), composta da 90 *pointing* visibili (vedi **Figura 10b**), (30 a sinistra, 30 al centro, 30 a destra);
- (iii) dopo la rimozione dei prismi (Post-Esposizione), composta da 15 *pointing* non-visibili, (5 a sinistra, 5 al centro, 5 a destra);

- (iv) 20 minuti dopo la rimozione dei prismi (Post-Esposizione Differita), composta da 15 *pointing* non-visibili, (5 a sinistra, 5 al centro, 5 a destra).



(a)



(b)

Figura 10: Set up sperimentale per la procedura AP: (a) pointing invisibili senza l'utilizzo dei prismi; (b) pointing visibili mentre il partecipante indossa i prismi.

3.3 Analisi statistica

Nel seguente paragrafo verrà descritto il disegno sperimentale dello studio e le tecniche statistiche utilizzate per l'analisi dei dati. Le analisi dei dati sono state effettuate tramite i software statistici JASP (versione 0.14.1 intel, sito web: <https://jasp-stats.org>) e Jamovi (versione 2.4.7 intel, sito web: <https://www.jamovi.org>).

Test neuropsicologici

I dati raccolti per la valutazione neuropsicologica eseguita all'inizio della prima sessione, tramite il MoCA [Nasreddine et al., 2005; vers. di Pirani et al., 2006] e il FCSRT-P [Grober & Buschke, 1987; vers. di Frasson et al., 2011], sono stati esaminati correggendo i punteggi grezzi ottenuti da ciascun partecipante. I punteggi grezzi dei partecipanti sono stati corretti in base alle tabelle di calibrazione specifiche di ciascun test, tenendo conto dell'età, del sesso e del livello di istruzione di ciascun partecipante. I punteggi corretti, trasformati in punteggi equivalenti, hanno permesso di verificare se le prestazioni dei partecipanti rientrassero nella distribuzione normativa. Infatti, ogni singolo risultato è stato valutato in relazione alla media o ai punteggi medi della coorte demografica che si presume rappresenti la prestazione normale.

Adattamento prismatico

Per determinare se i *pointing* dell'Adattamento Prismatico fossero efficaci, è stata considerata la media delle deviazioni (in centimetri) di ciascun partecipante nelle seguenti condizioni: per testare l'effetto diretto dei prismi, sono state calcolate e confrontate la Pre-Esposizione Visibile (media dei 15 *pointing* visibili della fase di pre-esposizione) e l'Esposizione Early (media dei primi 3 *pointing* visibili della fase di esposizione); per testare la presenza dell'avvenuto adattamento, sono state calcolate e confrontate l'Esposizione Early e l'Esposizione Late (media degli ultimi 3 *pointing* visibili della fase di esposizione); per testare la presenza di *after-effect* sono state calcolate e confrontate la Pre-Esposizione Invisibile (media dei 15 *pointing* invisibili della fase di pre-esposizione) e la Post-Esposizione Invisibile (media dei 15 *pointing* invisibili della fase di post-esposizione); per testare la persistenza degli *after-effect*, sono state calcolate e confrontate la Post-Esposizione Invisibile e l'Esposizione Differita Invisibile (media dei 15 *pointing* invisibili differiti compiuti dopo circa 20 minuti dal termine della post-esposizione); per

testare il ritorno dei valori alla baseline alla fine della procedura dell'AP, sono state calcolate e confrontate la Pre-Esposizione Invisibile e l'Esposizione Differita Invisibile. Per analizzare i dati relativi all'AP, è stata utilizzata un'ANOVA a due vie a misure ripetute (2x2 ANOVA). In questo disegno, il fattore *between-subjects* era la Condizione sperimentale con due livelli (Real vs Sham), mentre il fattore *within-subjects* era il Tempo con due livelli (le fasi di esposizione confrontate). La variabile dipendente era rappresentata dalle medie delle deviazioni in cm delle fasi di esposizione analizzate. Tale analisi ha permesso di valutare se ci fossero differenze significative nelle medie delle deviazioni tra il gruppo Real (gruppo sperimentale) ed il gruppo Sham (gruppo di controllo) durante le diverse fasi di esposizione, valutando così l'efficacia dell'AP.

Tramite il test di Shapiro-Wilk è stata valutata la distribuzione normale dei dati e tramite il test di Levene è stata verificata l'uguaglianza delle varianze. Quando l'assunzione di uguaglianza è stata violata, è stato applicato il test di sfericità di Mauchly. Il livello di alfa è stato fissato a $p < 0.05$. Nel caso di effetti significativi, sono stati eseguiti confronti post-hoc con l'applicazione della correzione di Bonferroni. Inoltre, sono state calcolate le medie marginali stimate per la realizzazione di grafici a barre che hanno permesso di visualizzare facilmente le differenze tra gruppi e le interazioni tra fattori.

Attention Network Test (ANT) [Fan et al., 2002]

I dati raccolti sulle prestazioni all'ANT di ciascun partecipante sono stati analizzati attraverso un'ANOVA a misure ripetute (2x2 ANOVA). In questo disegno, il fattore *within-subjects* era rappresentato dal Tempo, con due livelli (Pre vs Post), mentre il fattore *between-subjects* era la Condizione sperimentale, con due livelli (Real vs Sham). Le variabili dipendenti esaminate riguardavano: il numero di errori totali all'ANT; il RT medio all'ANT, ovvero la media dei tempi di risposta impiegati nei trial totali; i punteggi di alerting, orienting, executive control corretti, ottenuti considerando soltanto i trial la cui risposta era stata data correttamente. Infatti, siccome l'accuratezza era a tetto nell'ANT-pre (Real: $M = 0.979 \pm 0.048$; Sham: $M = 0.973 \pm 0.048$), sono stati analizzati i dati relativi agli errori totali commessi e ai RTs medi impiegati, e non le accuratezze medie. L'ANOVA è stata scelta per tenere conto della dipendenza dei dati raccolti dagli stessi partecipanti in due momenti diversi (ANT-pre e ANT-post), permettendo così di analizzare le variazioni nelle prestazioni all'ANT in funzione del Tempo e della Condizione. L'obiettivo dell'analisi era determinare se ci fossero differenze significative nelle prestazioni all'ANT-post tra i due gruppi. Ciò ha permesso di verificare l'ipotesi di

ricerca dello studio, ovvero indagare se l'AP potesse esercitare un effetto positivo statisticamente significativo, rispetto alla stimolazione con lenti neutre (confronto Real e Sham), sulle tre sottocomponenti attentive.

Inoltre, per le sottocomponenti dell'alerting ed executive control sono state condotte ulteriori analisi. Per l'alerting, è stata condotta un'ANOVA a due vie a misure ripetute (2x2). Il fattore *within-subjects* era rappresentato dal Tempo, con due livelli (Pre vs Post), mentre il fattore *between-subjects* era la Condizione sperimentale, con due livelli (Real vs Sham). Le variabili dipendenti esaminate riguardavano i RTs medi impiegati nelle condizioni *No cue* e *Double cue*. L'obiettivo era determinare se esistessero differenze significative nei RTs medi tra il gruppo Real e Sham nei due momenti temporali (Pre e Post), in ciascuna delle due condizioni di *cue*. Anche per l'executive control è stata svolta un'ANOVA a misure ripetute (2x2 ANOVA), con fattore *within-subjects* il Tempo (Pre vs Post) e fattore *between-subjects* la Condizione (Real vs Sham). In questo caso, al posto di analizzare le condizioni di *cue*, sono state analizzate le due condizioni di *flankers*: *Incongruent flankers* e *Congruent flankers*. Questa analisi ha permesso di analizzare se ci fossero differenze significative, tra il gruppo di controllo ed il gruppo sperimentale, nei RTs medi impiegati nell'ANT-pre e nell'ANT-post in ciascuna delle due condizioni di *flankers*. Come per le analisi dell'AP, il livello di alfa è stato fissato a $p < 0.05$.

4. RISULTATI

4.1 Adattamento Prismatico

Per verificare che i partecipanti del gruppo sperimentale (Real) si fossero effettivamente adattati alla stimolazione con lenti prismatiche, sono state prese in considerazione le medie delle deviazioni (in centimetri) di sei fasi di esposizione del paradigma di AP: Pre-Esposizione Visibile, Esposizione Early Visibile, Esposizione Late Visibile, Pre-Esposizione Invisibile, Post-Esposizione Invisibile, Differita Invisibile. Le statistiche descrittive di tali fasi di AP sono esposte nella tabella seguente (vedi **Tabella 4**).

	Condizione	Media	SD	Minimo	Massimo	Shapiro-Wilk	
						W	p
Pre-Exp. Vis.	real	0.047	0.085	-0.100	0.233	0.942	0.441
	sham	0.053	0.091	-0.033	0.267	0.858	0.029
Exp. Early	real	5.393	3.016	0.833	12.333	0.941	0.426
	sham	0.012	0.211	-0.333	0.500	0.881	0.059
Exp. Late	real	0.012	0.045	0.000	0.167	0.297	<.001
	sham	0.000	0.093	-0.167	0.167	0.735	<.001
Pre-Exp. Inv.	real	0.052	0.688	-1.200	1.567	0.948	0.534
	sham	-0.376	0.646	-1.700	1.033	0.950	0.565
Post-Exp. Inv.	real	-3.240	2.413	-7.533	0.133	0.957	0.678
	sham	-0.348	0.822	-2.400	0.500	0.859	0.029
Differita Inv.	real	-0.764	0.703	-2.267	0.133	0.906	0.137
	sham	-0.224	0.716	-1.333	1.567	0.936	0.365

Tabella 4: Statistiche descrittive suddivise per Condizione (Real e Sham) e Tempo (Pre-Esposizione Visibile; Esposizione Early; Esposizione Late; Pre-Esposizione Invisibile; Post-Esposizione Invisibile; Differita Invisibile).

Innanzitutto, per garantire la validità dei risultati dell'ANOVA a misure ripetute 2x2, è stata condotta una verifica delle assunzioni di base relative alla normalità e all'uguaglianza delle varianze. Dalla **Tabella 4**, emerge che il test di Shapiro-Wilk ha evidenziato deviazioni dalla normalità per alcuni dati: (Sham, Pre-Exp. Vis.); (Real, Exp. Late); (Sham, Exp. Late); (Sham, Post-Exp. Inv.). Inoltre, il test di Levene per l'uguaglianza delle varianze ha indicato violazioni significative per le seguenti condizioni: (Exp. Early: $p < 0.001$); (Post-Exp. Inv: $p < 0.001$). Data questa violazione dell'uguaglianza delle varianze, è stato condotto il test di sfericità di Mauchly per il fattore Tempo. L'assunzione di sfericità è risultata automaticamente soddisfatta per il fattore Tempo con due livelli. Questo è stato confermato dal valore W di Mauchly e dai valori e

delle correzioni di sfericità di Greenhouse-Geisser e Huynh-Feldt, tutte pari a 1.00. Il *p-value* non è calcolabile (NaN) in questo contesto, come atteso. Pertanto, i risultati dell'ANOVA sono stati interpretati senza necessità di applicare correzioni per la sfericità.

Partendo dall'analisi dell'effetto diretto dei prismi (confronto tra la Pre-Esposizione Visibile e l'Esposizione Early), l'analisi ha rivelato effetti significativi per il fattore Tempo, [$F_{(1, 26)} = 43.2$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.234$], per il fattore Condizione [$F_{(1, 26)} = 44.0$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.241$] e un'interazione significativa tra Tempo e Condizione, [$F_{(1, 26)} = 44.5$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.242$] (vedi **Tabella 5**). In particolare, l'interazione significativa tra i due fattori indica che ci sono differenze significative tra la media delle deviazioni nella Pre-Esposizione Visibile e la media delle deviazioni nella Early Visibile a seconda della Condizione (Real o Sham) a cui i partecipanti sono stati assegnati. Poiché tali effetti sono risultati significativi, sono stati eseguiti test post-hoc per esplorare quali livelli dei fattori Tempo e Condizione fossero significativamente diversi tra loro. I confronti post-hoc con correzione di Bonferroni hanno mostrato differenze significative nel gruppo Real tra la Pre-Exp. Vis. e la Exp. Early, e alla Exp. Early tra i due gruppi. Specificamente, i partecipanti del gruppo Real hanno deviato verso destra non appena hanno indossato le lenti prismatiche (Exp. Early: $M = 5.39 \pm 3.02$), dimostrando una deviazione significativamente diversa sia rispetto alla baseline (Real, Pre-Exp. Vis: $M = 0.047 \pm 0.085$; $p_{bonf} < 0.001$), sia rispetto al gruppo Sham in entrambe le fasi [(Sham, Pre-Exp. Vis: $M = 0.052 \pm 0.091$; $p_{bonf} < 0.001$); (Sham, Exp. Early: $M = 0.012 \pm 0.211$; $p_{bonf} < 0.001$)].

	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p	η^2
Time	98.5	1	98.51	43.2	<.001	0.234
Time * Condizione	101.5	1	101.54	44.5	<.001	0.242
Residuo	59.3	26	2.28			

	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p	η^2
Condizione	101.1	1	101.13	44.0	<.001	0.241
Residuo	59.7	26	2.30			

Tabella 5: Test ANOVA a misure ripetute; Pre-Exp. Vis. ed Exp. Early.

Il risultati del test post-hoc possono essere meglio visualizzati nel grafico descrittivo delle medie marginali stimate (vedi **Figura 11**). Si può notare che le medie delle deviazioni nella Pre-Esposizione Visibile sono molto omogenee tra i due gruppi, rimanendo vicine

al centro del target (0). Contemporaneamente, si può notare che i *pointing* eseguiti dal gruppo sperimentale (Real) nell'Esposizione Early appaiono significativamente devianti verso destra (>0) rispetto al centro del target (0). Invece, per quanto riguarda il gruppo di controllo (Sham) non si registrano deviazioni significative, sia nella Pre-Exp Vis. sia nella Exp-Early. Ciò significa che i *pointing* del gruppo Sham sono sempre stati accurati rispetto al centro del target.

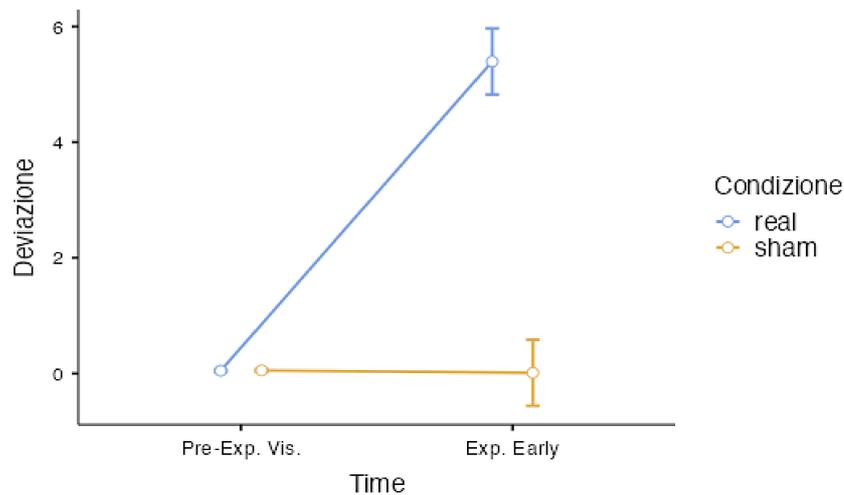


Figura 11: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione* Tempo. Asse x: Tempo (Pre-Exp. Vis.: Pre-Esposizione Visibile; Exp. Early: Esposizione Early). Asse y: deviazioni medie in cm (<0 = deviazione a sinistra; >0 = deviazione a destra; $=0$: centro del target). Barre degli errori (errore standard): 95% IC.

Considerando il confronto tra Esposizione Early ed Esposizione Late, l'analisi ha dimostrato effetti significativi [(Tempo: $F(1, 26) = 44.9$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.24$); (Condizione: $F(1, 26) = 44.1$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.24$); (Tempo*Condizione: $F(1, 26) = 44.5$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.238$)] (vedi **Tabella 6**). Inoltre, i test post-hoc eseguiti hanno chiarito quali livelli dei fattori Tempo e Condizione fossero significativamente diversi tra loro. I confronti post-hoc con correzione di Bonferroni hanno mostrato differenze significative nel gruppo Real tra la Exp. Early e la Exp. Late (Real, Exp. Late: $M = 0.012 \pm 0.045$; $p_{bonf} < 0.001$). Inoltre, le deviazioni del gruppo Real nella Exp. Early differiscono significativamente da quelle del gruppo Sham, sia rispetto alla Exp. Early sia rispetto alla Exp. Late (Sham, Exp. Late: $M = 0.00 \pm 0.093$; $p_{bonf} < 0.001$).

	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p	η^2
Time	101.8	1	101.79	44.9	<.001	0.240
Time * Condizione	100.9	1	100.89	44.5	<.001	0.238
Residuo	58.9	26	2.27			

	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p	η^2
Condizione	101.8	1	101.79	44.1	<.001	0.240
Residuo	60.0	26	2.31			

Tabella 6: Test ANOVA a misure ripetute; Exp. Early ed Exp. Late.

Tali risultati sono evidenti dal grafico descrittivo delle medie marginali (vedi **Figura 12**), in cui i *pointing* eseguiti dal gruppo Real nell'Esposizione Early risultano significativamente devianti verso destra (>0) rispetto al centro del target (0). Al contrario, nell'Esposizione Late i *pointing* del gruppo Real non risultano più devianti verso destra, ma vicini al centro del target (0), come nel gruppo Sham. Infatti, i *pointing* del gruppo Sham sono rimasti accurati rispetto al target in entrambe le fasi di esposizione confrontate.

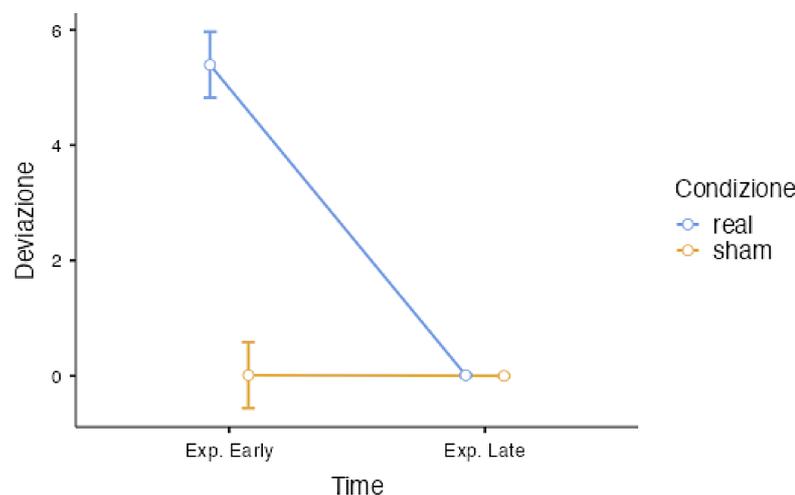


Figura 12: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione* Tempo. Asse x: Tempo (Exp. Early: Esposizione Early; Exp. Late: Esposizione Late). Asse y: deviazioni medie in cm (<0= deviazione a sinistra; >0= deviazione a destra; =0: centro del target). Barre degli errori (errore standard): 95% IC.

Successivamente è avvenuto il confronto tra i 15 *pointing* della Pre-Esposizione Invisibile ed i 15 *pointing* della Post-Esposizione Invisibile, utile per la misurazione degli *after-effect*. L'analisi del Modello Lineare Generale ha riportato effetti significativi sia per il fattore principale Tempo [$F(1, 26) = 33.1; p < 0.001; \eta^2 = 0.193$], sia per il fattore principale Condizione [$F(1, 26) = 8.27; p = 0.008; \eta^2 = 0.11$], sia per l'interazione Tempo*Condizione [$F(1, 26) = 34.3; p < 0.001; \eta^2 = 0.200$] (vedi **Tabella 7**). Tale risultato indica che il gruppo

Real ha deviato verso sinistra non appena ha rimosso le lenti (Post-Exp. Inv: $M = -3.24 \pm 2.41$) in modo significativamente diverso sia da sé stesso nella Pre-Esposizione Invisibile ($M = 0.052 \pm 0.688$; $p_{bonf} < 0.001$), sia dal gruppo Sham in entrambe le fasi [(Sham, Pre-Exp. Inv: $M = -0.376 \pm 0.646$; $p_{bonf} < 0.001$); (Sham, Post-Exp. Inv: $M = -0.348 \pm 0.822$; $p_{bonf} = 0.001$)].

	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p	η^2
Time	37.3	1	37.30	33.1	<.001	0.193
Time * Condizione	38.6	1	38.61	34.3	<.001	0.200
Residuo	29.3	26	1.13			

	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p	η^2
Condizione	21.3	1	21.25	8.27	0.008	0.110
Residuo	66.8	26	2.57			

Tabella 7: Test ANOVA a misure ripetute; Pre-Exp. Inv. e Post-Exp. Inv.

Come si può notare dal grafico descrittivo (vedi **Figura 13**), le deviazioni medie nella Pre-Exp. Inv non differiscono significativamente tra i due gruppi Real e Sham, ma sono entrambe vicine al centro del target (0). Al contrario, si può notare una differenza significativa nella fase Post-Exp. Inv. tra i *pointing* del gruppo Real, devianti verso sinistra (<0), e i *pointing* del gruppo Sham che rimangono accurati rispetto al target come nella fase Pre-Exp Inv.

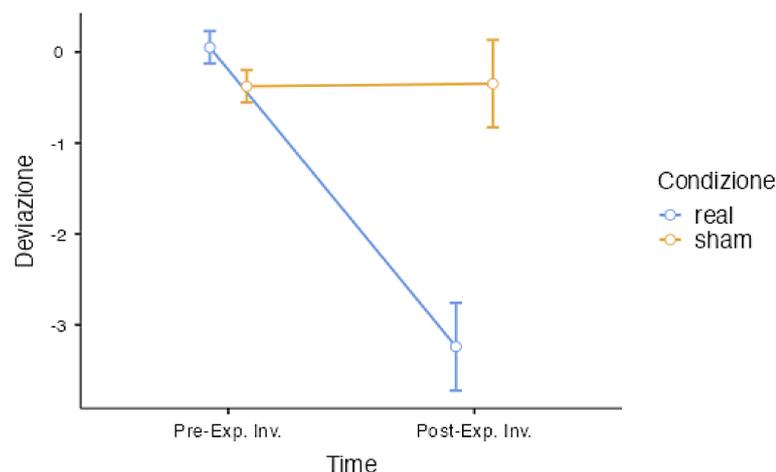


Figura 13: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione* Tempo. Asse x: Tempo (Pre-Exp. Inv.: Pre-Esposizione Invisibile; Post-Exp. Inv.: Post-Esposizione Invisibile). Asse y: deviazioni medie in cm (<0 = deviazione a sinistra; >0 = deviazione a destra; $=0$: centro del target). Barre degli errori (errore standard): 95% IC.

Prendendo in considerazione il confronto tra la Post-Esposizione Invisibile e l'Esposizione Differita Invisibile, utile per testare se gli *after-effect* fossero persistiti anche dopo 20 minuti, il Modello Lineare Generale ha evidenziato effetti significativi [(Tempo: $F_{(1, 26)} = 19.8$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.13$); (Condizione: $F_{(1, 26)} = 16.1$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.227$); (Tempo*Condizione: $F_{(1, 26)} = 16.2$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.106$)] (vedi **Tabella 8**). I confronti post-hoc con correzione di Bonferroni hanno mostrato differenze significative nel gruppo Real tra la Post-Exp. Inv. e la Differita Inv. ($M = -0.764 \pm 0.703$; $p_{bonf} < 0.001$). Inoltre, le deviazioni del gruppo Real nella Post-Exp. Inv. differiscono significativamente da quelle del gruppo Sham in entrambe le fasi, sia nella Post-Exp. Inv. sia nella Differita Inv. (Sham, Differita Inv: $M = -0.244 \pm 0.716$; $p_{bonf} < 0.001$).

	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p	η^2
Time	23.7	1	23.66	19.8	<.001	0.130
Time * Condizione	19.4	1	19.37	16.2	<.001	0.106
Residuo	31.0	26	1.19			
	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p	η^2
Condizione	41.3	1	41.26	16.1	<.001	0.227
Residuo	66.5	26	2.56			

Tabella 8: Test ANOVA a misure ripetute; Post-Exp. Inv. e Differita Inv.

Tali risultati sono evidenti dal grafico descrittivo delle medie marginali (vedi **Figura 14**), in cui i *pointing* eseguiti dal gruppo Real nella Post-Exp Inv. risultano significativamente devianti verso sinistra (<0) rispetto al centro del target. Al contrario, nella Differita Inv. le deviazioni verso sinistra appaiono notevolmente ridotte e più vicine al centro del target (0), con una leggera deviazione verso sinistra rimasta nel gruppo Real. Mentre, nel gruppo Sham i *pointing* sono rimasti sempre accurati, senza mostrare deviazioni significative tra le due fasi analizzate.

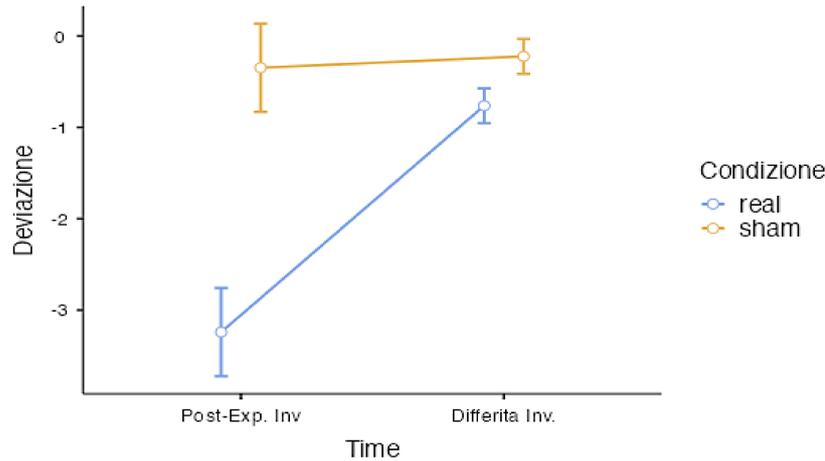


Figura 14: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione* Tempo. Asse x: Tempo (Post-Exp. Inv.: Post-Esposizione Invisibile; Differita Inv.: Esposizione Differita Invisibile). Asse y: deviazioni medie in cm (<0= deviazione a sinistra; >0= deviazione a destra; =0: centro del target). Barre degli errori (errore standard): 95% IC.

Infine, è stato analizzato il confronto tra Pre-Esposizione Invisibile e Differita Invisibile, utile per testare se le deviazioni medie registrate dopo 20 minuti dalla Post-Esposizione Invisibile fossero ritornate ai valori registrati nella Pre-Esposizione o meno. L'analisi del Modello Lineare Generale ha dimostrato effetti significativi per il fattore Tempo, [$F_{(1, 26)} = 6.41$; $p = 0.018$; $\eta^2 = 0.052$], per l'interazione tra Tempo e Condizione, [$F_{(1, 26)} = 13.65$; $p = 0.001$; $\eta^2 = 0.111$], ma non per il fattore Condizione [$F_{(1, 26)} = 0.062$; $p = 0.805$; $\eta^2 = 0.001$] (vedi **Tabella 9**). Ciò suggerisce che, indipendentemente dal Tempo, non ci sono differenze significative tra i gruppi Real e Sham. Infatti, i confronti post-hoc con correzione di Bonferroni hanno evidenziato una sola differenza significativa, quella nel gruppo Real tra la Pre-Exp. Inv. ($M = 0.052 \pm 0.688$) e la Differita Inv. (Real, Differita Inv: $M = -0.764 \pm 0.703$; $p < 0.001$).

	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p	η^2
Time	1.54	1	1.544	6.41	0.018	0.052
Time * Condizione	3.29	1	3.287	13.65	0.001	0.111
Residuo	6.26	26	0.241			

	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p	η^2
Condizione	0.0440	1	0.0440	0.0621	0.805	0.001
Residuo	18.3996	26	0.7077			

Tabella 9: Test ANOVA a misure ripetute; Pre-Exp. Inv e Differita Inv.

Come illustrato dal grafico descrittivo delle medie marginali (vedi **Figura 15**), il gruppo Real mostra un cambiamento maggiore tra le due fasi rispetto al gruppo Sham, confermando la presenza dell'interazione significativa rilevata dall'ANOVA.

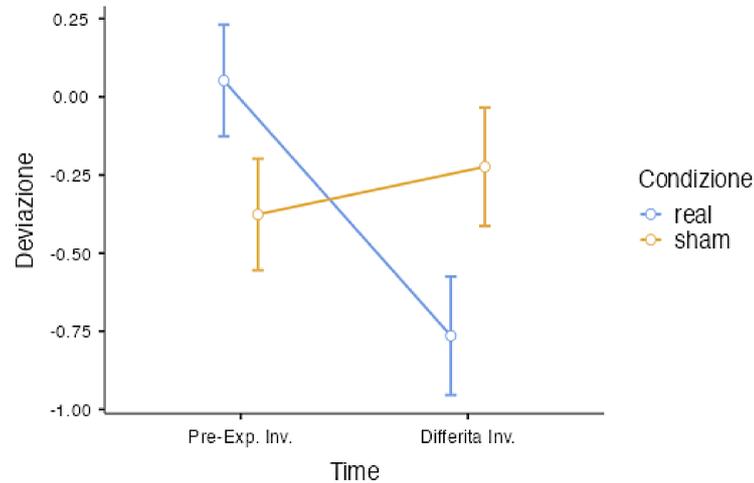


Figura 15: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione* Tempo. Asse x: Tempo (Pre-Exp. Inv.: Pre-Esposizione Invisibile; Differita Inv.: Esposizione Differita Invisibile). Asse y: deviazioni medie in cm (<0= deviazione a sinistra; >0= deviazione a destra; =0: centro del target). Barre degli errori (errore standard): 95% IC.

Sebbene tale differenza nel gruppo Real sia significativa, dal grafico (vedi **Figura 15**) si nota come la differenza tra le deviazioni medie sia in realtà di pochi decimetri. Inoltre, si nota come i *pointing* del gruppo Real nella fase Differita Inv. risultino devianti a sinistra (<0) rispetto ai *pointing* della Pre-Exp. Inv. Ciò suggerisce che tale deviazione verso sinistra, seppure minima, sia presente soltanto nel gruppo Real come effetto duraturo dei prismi indossati nella fase di esposizione prismatica. Al contrario, nel gruppo Sham non si registrano deviazioni significative, sia nella Pre-Exp Inv. sia nella Differita Inv, il che significa che i loro *pointing* sono sempre stati accurati rispetto al target.

In sintesi, i risultati riportati finora sul paradigma dell'Adattamento Prismatico possono essere visualizzati anche tramite il grafico sottostante (vedi **Figura 16**). In particolare, si può notare la deviazione verso destra (>0), rispetto al centro del target (0), del gruppo Real nella fase di Esposizione Early Visibile e la deviazione verso sinistra (<0), rispetto al centro del target (0), del gruppo Real nella fase di Post-Esposizione Invisibile. Inoltre, sempre nel gruppo Real si nota una minima deviazione verso sinistra (<0) rimasta nella fase Differita Invisibile. Contemporaneamente, per il gruppo Sham si nota che le deviazioni medie non differiscono sostanzialmente nel corso delle diverse fasi di esposizione, senza deviare significativamente dal centro del target (0).

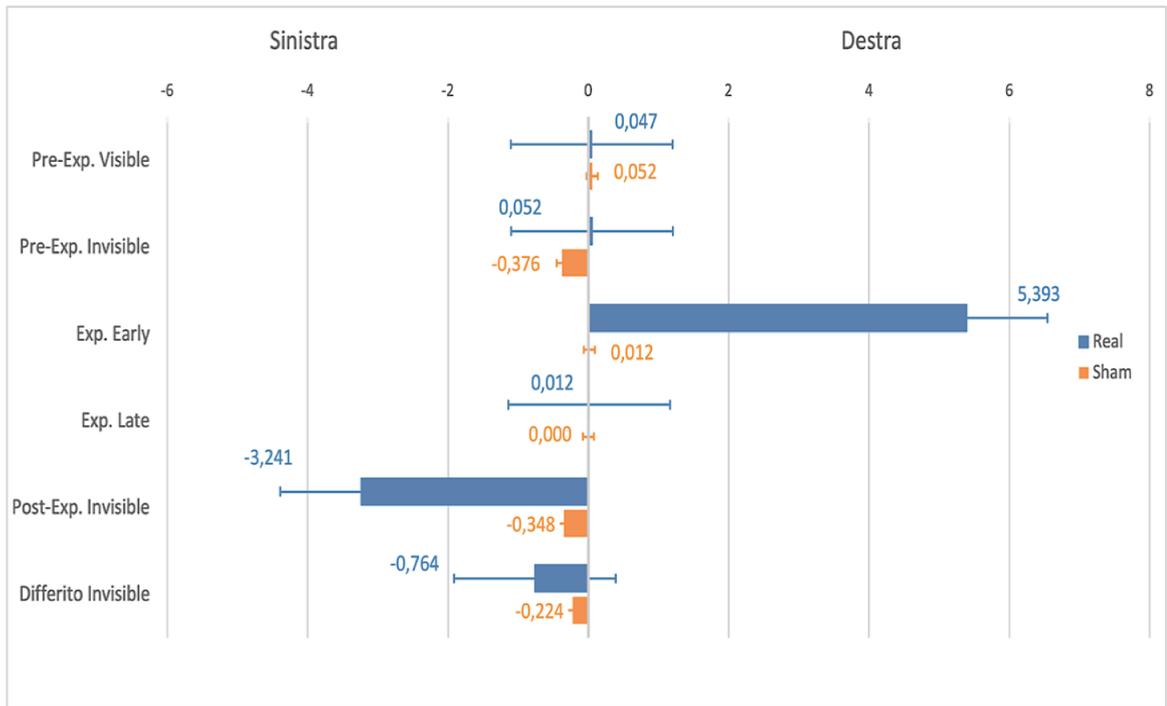


Figura 16: Istogramma che delinea le deviazioni medie dal target. Le medie sono state calcolate su tutti i partecipanti suddivisi per condizione, considerando i pointing nelle diverse fasi di esposizione. Asse X: media delle deviazioni in cm. Asse Y: fase di esposizione (Pre-Esposizione Visibile, Pre-Esposizione Invisible, Esposizione Early, Esposizione Late, Post-Esposizione Invisible, Esposizione Differita Invisible). Barre di errore (errore standard): 95% IC.

4.2 Attention Network Test

Considerando la variabile RT medio, prima di procedere con l'analisi è stata effettuata una verifica delle assunzioni fondamentali per poter utilizzare l'ANOVA a misure ripetute. Il test di Levene ha confermato l'uguaglianza delle varianze [RT medio pre: $p = 0.52$; RT medio post: $p = 0.26$]. Inoltre, il test di Shapiro-Wilk ha indicato che i dati della Condizione Real seguivano una distribuzione normale [Pre: $W = 0.956$, $p = 0.649$; Post: $W = 0.969$; $p = 0.864$], mentre i dati della Condizione Sham non seguivano una distribuzione normale [Pre: $W = 0.819$, $p = 0.009$; Post: $W = 0.754$, $p = 0.001$]. Pertanto, al fine di rispettare l'assunto di normalità richiesto dall'ANOVA, i RTs medi sono stati trasformati in logaritmi naturali (ln). Dopo la trasformazione logaritmica, i dati sono stati nuovamente sottoposti al test di Shapiro-Wilk, il quale ha mostrato che i dati trasformati seguivano una distribuzione normale sia nel gruppo Real sia nel gruppo Sham (vedi **Tabella 10**).

	Condition	ANT RT pre	ANT RT post
Media	real	6.563	6.502
	sham	6.617	6.564
Deviazione standard	real	0.1544	0.1377
	sham	0.1865	0.1899
Minimo	real	6.277	6.220
	sham	6.351	6.348
Massimo	real	6.878	6.747
	sham	7.110	7.060
Shapiro-Wilk W	real	0.9650	0.9760
	sham	0.9048	0.8770
Shapiro-Wilk p	real	0.803	0.945
	sham	0.133	0.053

Tabella 10: Statistiche descrittive suddivise per Tempo e Condizione della variabile RT medio.

Di conseguenza, è stato possibile procedere con l'ANOVA a misure ripetute sui dati trasformati. L'analisi ha rivelato un effetto principale significativo del fattore Tempo, [$F_{(1, 26)} = 20.815$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.029$]. L'effetto principale del fattore Condizione non è risultato significativo, [$F_{(1, 26)} = 0.860$; $p = 0.362$; $\eta^2 = 0.030$]. Non è stata trovata un'interazione significativa tra Tempo e Condizione, [$F_{(1, 26)} = 0.109$; $p = 0.743$; $\eta^2 = 0.000$]. Questo indica che ci sono differenze significative soltanto tra le misure Pre e Post, indipendentemente dalla Condizione Real o Sham di appartenenza. Tale effetto principale significativo per il fattore Tempo può essere visualizzato tramite il grafico seguente (vedi

Figura 17). In questo caso, per facilitare l'interpretazione dei dati, le medie dei RTs sono state riportate nella scala originale (millisecondi) anziché in forma logaritmica.

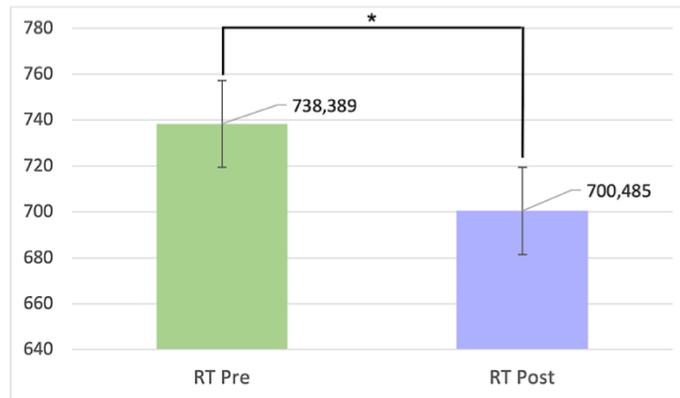


Figura 17: Istogramma che rappresenta l'effetto principale del Tempo sulla variabile RT medio. Asse X: Tempo (Pre e Post). Asse Y: media dei RTs in msec impiegati da tutti i partecipanti, indipendentemente dalla Condizione. Barre di errore (errore standard): 95% IC.

Inoltre, confrontando le prestazioni Real-Pre e Sham-Pre, attraverso l'analisi di post-hoc (vedi **Tabella 11**), è stato possibile escludere una differenza significativa nei RTs tra i due gruppi alla baseline ($p = 0.404$). L'analisi di contrasto ha anche confermato la significatività del fattore Tempo, sia nella Condizione Real ($p = 0.002$) sia nella Condizione Sham ($p = 0.019$).

Comparison	Estimate	SE	df	t	p
1	-44.377	52.335	27.624	-0.848	0.404
2	43.608	12.888	26.000	3.384	0.002
3	32.200	12.888	26.000	2.498	0.019
4	-55.786	52.335	27.624	-1.066	0.296

Condition	Time	Comparison 1	Comparison 2	Comparison 3	Comparison 4
real	pre	1	1	0	0
sham	pre	-1	0	1	0
real	post	0	-1	0	1
sham	post	0	0	-1	-1

Tabella 11: Analisi Custom Contrasts – Condizione*Tempo per la variabile RT medio (Tabella 1). Coefficienti di contrasto scelti (Tabella 2).

Per una migliore visualizzazione dei risultati, il grafico descrittivo delle medie marginali (vedi **Figura 18**) mostra il cambiamento di ciascun gruppo tra i due momenti temporali (Pre e Post). Tale grafico mostra i RTs medi, nella scala originale (millisecondi), per ciascuna Condizione sperimentale. In particolare, il grafico mostra che in entrambi i gruppi la media dei RTs è maggiore al Pre-Time (Real: 716.200 ± 111.260 ; Sham:

760.577 ± 158.706) rispetto alla media dei RTs al Post-Time (Real: 672.592 ± 92.664; Sham: 728.377 ± 174.752). Ciò suggerisce una riduzione dei RTs nell'ANT-post, indipendentemente dalla Condizione.

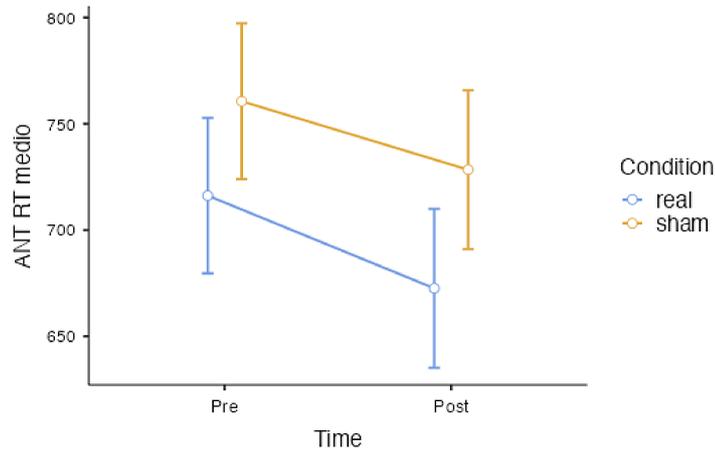


Figura 18: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione*Tempo. Asse X: Tempo (Pre-Post). Asse Y: media dei RTs in msec. Barre degli errori (errore standard): 95% IC.

Al contrario, non sono stati riscontrati effetti statisticamente significativi nella variabile Errori totali (vedi **Tabella 12**) per il fattore Tempo [$F_{(1, 26)} = 2.321$; $p = 0.14$; $\eta^2 = 0.007$], per il fattore Condizione [$F_{(1, 26)} = 0.298$; $p = 0.59$; $\eta^2 = 0.010$], né per l'interazione tra questi [$F_{(1, 26)} = 0.189$; $p = 0.67$; $\eta^2 = 0.001$].

	Condition	ANT errors pre	ANT errors post
Media	real	6.071	3.500
	sham	7.857	6.429
Deviazione standard	real	13.86	8.272
	sham	13.83	10.90
Minimo	real	1	0
	sham	0	0
Massimo	real	54	32
	sham	54	33
Shapiro-Wilk W	real	0.3791	0.4066
	sham	0.5386	0.5996
Shapiro-Wilk p	real	<.001	<.001
	sham	<.001	<.001

Tabella 12: Statistiche descrittive suddivise per Tempo e Condizione della variabile Errori totali.

Nonostante la non significatività a livello statistico, a livello qualitativo si può notare dal grafico delle medie marginali stimate (vedi **Figura 19**) che i gruppi Real e Sham hanno avuto un cambiamento nella stessa direzione nel Post-Time. In particolare, entrambi i gruppi hanno registrato un minor numero di errori nell'ANT post-AP (Real: 3.500 ±

8.272; Sham: 6.429 ± 10.903) rispetto agli errori commessi nell'ANT pre-AP (Real: 6.071 ± 13.865 ; Sham: 7.857 ± 13.833). Pertanto, sia il gruppo di controllo sia il gruppo sperimentale sono risultati più accurati nel Post-Time (Real: 0.988 ± 0.029 ; Sham: 0.978 ± 0.038) rispetto al Pre-Time (Real: 0.979 ± 0.048 ; Sham: 0.973 ± 0.048). Ciò significa che, seppure non a livello statistico, i partecipanti di entrambi i gruppi hanno ridotto il numero di errori commessi e, di conseguenza, è aumentata l'accuratezza media nell'ANT-post.

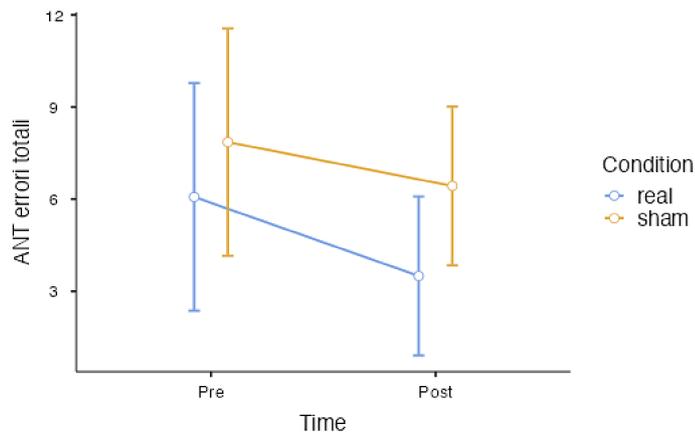


Figura 19: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione*Tempo. Asse X: Tempo (Pre-Post). Asse Y: media degli Errori totali. Barre degli errori (errore standard): 95% IC.

Per quanto riguarda la variabile Alerting corretto, è stata soddisfatta l'assunzione di normalità delle distribuzioni dei dati (vedi **Tabella 13**). Tuttavia, si è registrata una deviazione dell'assunzione di omogeneità delle varianze nel Pre-Time [Alerting pre: $p = 0.035$; Alerting post: $p = 0.725$].

	Condition	ANT alerting pre corr	ANT alerting post corr
Media	real	29.729	56.525
	sham	38.761	43.230
Deviazione standard	real	55.542	34.974
	sham	24.093	38.413
Minimo	real	-71.160	10.070
	sham	-7.2500	-27.780
Massimo	real	150.75	128.00
	sham	66.870	115.77
Shapiro-Wilk W	real	0.95798	0.94072
	sham	0.92007	0.98257
Shapiro-Wilk p	real	0.690	0.428
	sham	0.220	0.987

Tabella 13: Statistiche descrittive suddivise per Tempo e Condizione della variabile Alerting corretto.

Pertanto, essendo il test di omogeneità significativo, è stata applicata la correzione di Greenhouse-Geisser. In particolare, tramite l'ANOVA è stato riscontrato un effetto principale significativo per il fattore Tempo [$F_{(1, 26)} = 5.655$; $p = 0.025$; $\eta^2 = 0.039$], con il p -value ed i gradi di libertà corretti secondo Greenhouse-Geisser. Al contrario, non sono stati riscontrati effetti statisticamente significativi né per il fattore Condizione [$F_{(1, 26)} = 0.025$; $p = 0.876$; $\eta^2 = 0.001$] né per il fattore Tempo*Condizione [$F_{(1, 26)} = 2.883$; $p = 0.101$; $\eta^2 = 0.020$]. Ciò significa che si è verificata una variazione significativa tra le misure di Alerting Pre-Time e Post-Time indipendentemente dalla Condizione sperimentale, come si può notare dal grafico descrittivo sottostante (vedi **Figura 20**).

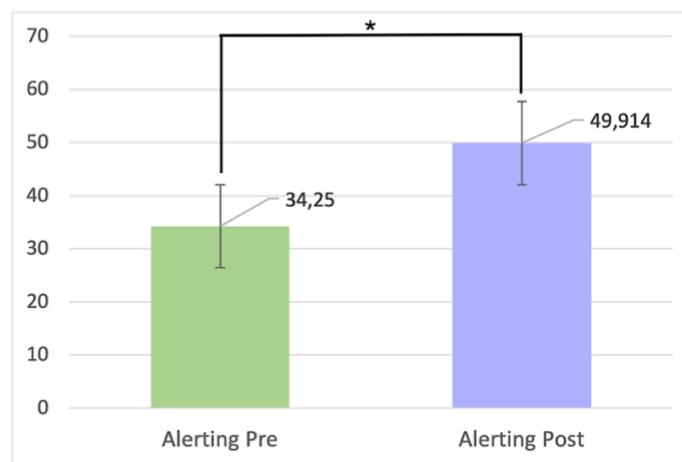


Figura 20: Istogramma che rappresenta l'effetto principale del Tempo sulla variabile Alerting corretto. Asse X: Tempo (Pre e Post). Asse Y: media degli Alerting ottenuti da tutti i partecipanti, indipendentemente dalla Condizione. Barre di errore (errore standard): 95% IC.

Inoltre, il cambiamento avvenuto sia nel gruppo Real sia nel gruppo Sham tra le due condizioni temporali può essere visualizzato tramite il grafico delle medie marginali sottostante (vedi **Figura 21**). Infatti, risulta evidente che i punteggi di Alerting corretto sono aumentati, in entrambi i gruppi, nel Post-Time (Real: 56.525 ± 34.974 ; Sham: 43.230 ± 38.413) rispetto al Pre Time (Real: 29.729 ± 55.542 ; Sham: 38.761 ± 24.093).

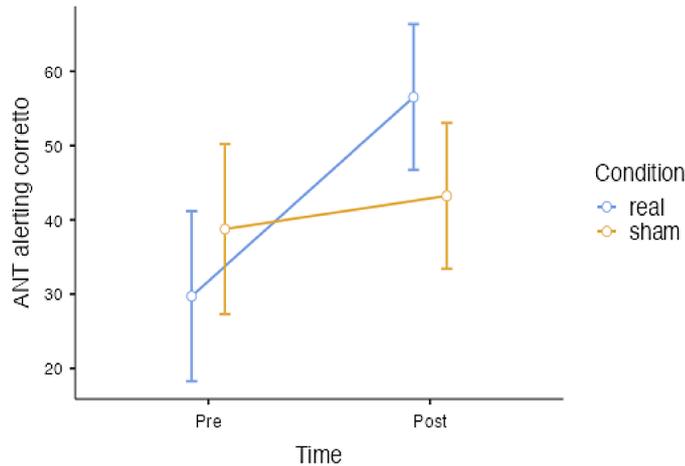


Figura 21: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione*Tempo. Asse X: Tempo (Pre-Post). Asse Y: Alerting medio corretto. Barre degli errori (errore standard): 95% IC.

Dal momento che è emerso un effetto significativo per il fattore Tempo, ci si è domandati più nello specifico come fossero cambiati dal Pre-Time al Post-Time i RTs delle due condizioni di *cue* che permettono di ottenere il punteggio di Alerting. Infatti, il punteggio dell'Alerting corretto è dato dalla differenza tra i RTs impiegati nei trial corretti con *No cue*, il minuendo, e i RTs impiegati nei trial corretti con *Double cue*, il sottraendo (vedi **Paragrafo 1.3**). Le statistiche descrittive per queste due condizioni di *cue* possono essere meglio visualizzate tramite la **Tabella 14** sottostante.

	Condition	Pre No cue	Post No cue	Pre Double cue	Post Double cue
Media	real	733.753	711.706	704.022	657.138
	sham	778.748	752.819	734.520	709.587
Deviazione standard	real	101.762	94.971	88.614	83.458
	sham	142.432	148.663	134.371	159.525
Minimo	real	552.403	531.056	541.472	490.352
	sham	615.507	587.789	554.181	565.181
Massimo	real	884.211	904.381	866.414	816.761
	sham	1169.090	1168.630	1120.540	1196.410

Tabella 14: Statistiche descrittive in msec per i RTs medi del *No cue* e *Double cue*, suddivise per Condizione e Tempo.

In primo luogo, dalle statistiche descrittive si può notare che entrambi i gruppi hanno ottenuto RTs inferiori nella condizione *Double cue* rispetto alla condizione *No cue*, sia durante l'ANT-pre sia durante l'ANT-post. In seguito, è stato necessario svolgere delle analisi statistiche per sapere se le differenze nei RTs delle due condizioni di *cue* fossero significative o meno. Prima di procedere con l'ANOVA a misure ripetute, sono state verificate le assunzioni fondamentali. Il test di Levene ha confermato l'uguaglianza delle varianze [*No cue* pre: $p = 0.623$; *No cue* post: $p = 0.541$; *Double cue* pre: $p = 0.495$;

Double cue post: $p = 2.579$]. Il test di Shapiro-Wilk ha mostrato che i dati della Condizione Real erano distribuiti normalmente [*No cue* pre: $W = 0.954, p = 0.626$; *No cue* post: $W = 0.983, p = 0.989$; *Double cue* pre: $W = 0.977, p = 0.954$; *Double cue* post: $W = 0.965, p = 0.803$]. Invece, i dati della Condizione Sham non seguivano una distribuzione normale [*No cue* pre: $W = 0.864, p = 0.035$; *No cue* post: $W = 0.834, p = 0.014$; *Double cue* pre: $W = 0.825, p = 0.010$; *Double cue* post: $W = 0.743, p = 0.001$]. Di conseguenza, per rispettare l'assunto di normalità richiesto dall'ANOVA, i RTs medi del *No cue* e *Double cue* sono stati trasformati in logaritmi naturali (ln). Dopo la trasformazione logaritmica, il test di Shapiro-Wilk ha confermato che i dati trasformati seguivano una distribuzione normale anche nel gruppo Sham (vedi **Tabella 15**).

	Condition	Pre No cue	Post No cue	Pre Double cue	Post Double cue
Media	real	6.589	6.559	6.549	6.480
	sham	6.644	6.608	6.586	6.565
Deviazione standard	real	0.142	0.134	0.129	0.128
	sham	0.169	0.178	0.168	0.209
Minimo	real	6.314	6.275	6.294	6.195
	sham	6.422	6.376	6.317	6.337
Massimo	real	6.785	6.807	6.764	6.705
	sham	7.064	7.064	7.022	7.087
Shapiro-Wilk W	real	0.948	0.982	0.966	0.961
	sham	0.923	0.905	0.896	0.875
Shapiro-Wilk p	real	0.526	0.983	0.822	0.734
	sham	0.246	0.133	0.100	0.050

Tabella 15: Statistiche descrittive in forma logaritmica per i RTs medi del *No cue* e *Double cue*, suddivise per Condizione e Tempo.

A questo punto, è stata eseguita un'ANOVA a misure ripetute per analizzare se ci fossero differenze significative nei RTs medi del *No cue* tra le due Condizioni sperimentali e tra Pre-Time e Post-Time. È stato riscontrato un effetto principale significativo per il fattore Tempo [$F(1, 26) = 6.474; p = 0.017; \eta^2 = 0.011$]. Al contrario, non sono stati riscontrati effetti statisticamente significativi né per il fattore Condizione [$F(1, 26) = 0.802; p = 0.379; \eta^2 = 0.028$] né per l'interazione Tempo*Condizione [$F(1, 26) = 0.056; p = 0.815; \eta^2 = 0.000$]. Inoltre, è stata eseguita la stessa analisi anche per il sottraendo, ovvero per i RTs medi della condizione *Double cue*. Anche in questo caso, è stato riscontrato un effetto principale significativo soltanto per il fattore Tempo [(Tempo: $F(1, 26) = 9.478; p = 0.005; \eta^2 = 0.019$); (Condizione: $F(1, 26) = 1.039; p = 0.318; \eta^2 = 0.035$); (Tempo*Condizione: $F(1, 26) = 2.783; p = 0.107; \eta^2 = 0.006$)]. Questi risultati suggeriscono che entrambi i gruppi hanno significativamente migliorato le loro prestazioni nel Tempo, ovvero hanno ridotto

i RTs impiegati, sia nella condizione *No cue* che in quella *Double cue*, indipendentemente dalla Condizione sperimentale di appartenenza. In particolare, i grafici descrittivi delle medie marginali stimate mostrano il cambiamento dei due gruppi tra l'ANT-pre e l'ANT-post, sia nei RTs medi del *No cue* (vedi **Figura 22a**) sia nei RTs medi del *Double cue* (vedi **Figura 22b**). Anche in questo caso, le medie dei RTs impiegati sono state riportate nella scala originale (millisecondi) anziché in forma logaritmica. Pertanto, è possibile notare che nell'ANT post-AP i RTs sono diminuiti in entrambe le condizioni di *cue*, sia nel gruppo Real [(*No cue* pre: 733.753 ± 101.762 ; *Double cue* pre: 704.022 ± 88.614); (*No cue* post: 711.706 ± 94.971 ; *Double cue* post: 657.138 ± 83.458)], sia nel gruppo Sham [(*No cue* pre: 778.748 ± 142.432 ; *Double cue* pre: 734.520 ± 134.371); (*No cue* post: 752.819 ± 148.663 ; *Double cue* post: 709.587 ± 159.525)].

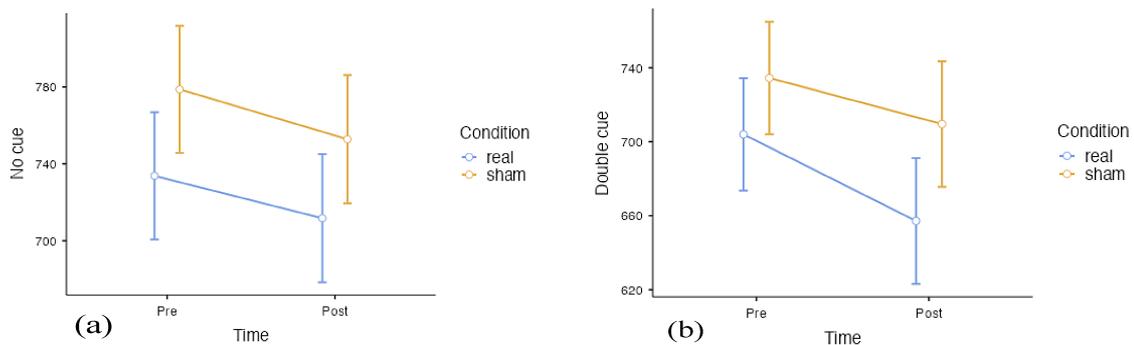


Figura 22: Grafici descrittivi delle medie marginali stimate – Condizione*Tempo. (a) Asse X: Tempo (Pre-Post); asse Y: RTs medi del *No cue*. (b) Asse X: Tempo (Pre-Post); asse Y: RTs medi del *Double cue*. Barre degli errori (errore standard): 95% IC.

Per quanto riguarda la variabile Orienting corretto (vedi **Tabella 16**), il test di Shapiro-Wilk indica che i dati seguono una distribuzione normale e il test di Levene conferma che l'assunzione di omogeneità delle varianze è soddisfatta [Orienting pre: $p = 0.05$; Orienting post: $p = 0.08$]. Tuttavia, non sono stati riscontrati effetti significativi [(Tempo: $F_{(1, 26)} = 0.212$; $p = 0.649$; $\eta^2 = 0.003$); (Condizione: $F_{(1, 26)} = 1.264$; $p = 0.272$; $\eta^2 = 0.026$); (Tempo*Condizione: $F_{(1, 26)} = 1.278$; $p = 0.269$; $\eta^2 = 0.020$)]. Questi risultati indicano che non ci sono differenze significative nei punteggi di Orienting corretto tra i diversi Tempi (Pre e Post) e tra le diverse Condizioni (Real e Sham). Inoltre, l'assenza di un'interazione significativa tra Tempo e Condizione suggerisce che l'effetto del Tempo non dipende dal livello della Condizione e viceversa. Pertanto, le variazioni nei punteggi medi di Orienting (vedi **Tabella 16**) non possono essere attribuite in modo significativo ai cambiamenti nel Tempo o alle Condizioni sperimentali.

	Condition	ANT orienting pre corr	ANT orienting post corr
Media	real	24.228	28.039
	sham	23.242	14.185
Deviazione standard	real	24.220	17.211
	sham	15.562	31.642
Minimo	real	-6.0100	-0.45000
	sham	-12.770	-45.590
Massimo	real	73.320	51.570
	sham	49.110	56.030
Shapiro-Wilk W	real	0.94554	0.92215
	sham	0.93641	0.92057
Shapiro-Wilk p	real	0.494	0.236
	sham	0.374	0.224

Tabella 16: Statistiche descrittive suddivise per Tempo e Condizione della variabile Orienting corretto.

Nonostante la non significatività a livello statistico per il fattore Tempo e per l'interazione Tempo* Condizione nella variabile Orienting corretto, a livello qualitativo si può notare tramite il grafico descrittivo delle medie marginali (vedi **Figura 23**) che il punteggio di Orienting al Post-Time è aumentato nel gruppo Real (Pre: 24.228 ± 24.220; Post: 28.039 ± 17.211), mentre è diminuito nel gruppo Sham (Pre: 23.242 ± 15.562; Post: 14.185 ± 31.642).

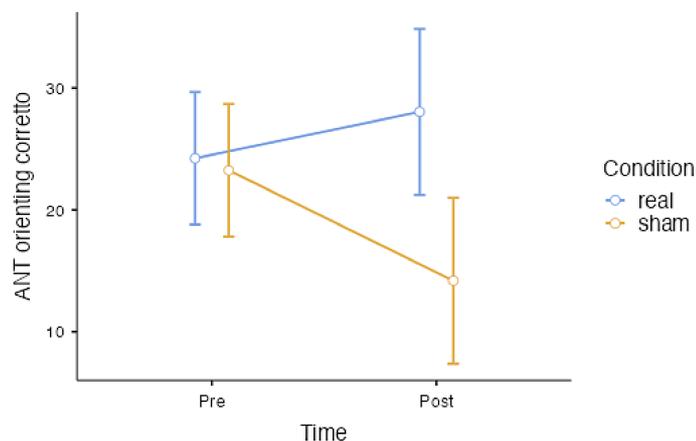


Figura 23: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione*Tempo. Asse X: Tempo (Pre-Post). Asse Y: Orienting medio corretto. Barre degli errori (errore standard): 95% IC.

Infine, considerando la variabile Executive control corretto (vedi **Tabella 17**), il test di Shapiro-Wilk indica che i dati seguono una distribuzione normale ed il test di Levene ha confermato l'uguaglianza delle varianze [Executive control pre: $p = 0.94$; Executive control post: $p = 0.05$]. È stato riscontrato un effetto principale significativo per il fattore Tempo, come confermato dal test post-hoc con correzione di Bonferroni [$F_{(1, 26)} = 5.114$; $p_{bonf} = 0.032$; $\eta^2 = 0.050$]. Al contrario, non sono stati riscontrati effetti statisticamente

significativi per il fattore Condizione [$F_{(1, 26)} = 0.809$; $p = 0.377$; $\eta^2 = 0.021$] e per il fattore Tempo*Condizione [$F_{(1, 26)} = 0.137$; $p = 0.714$; $\eta^2 = 0.001$].

	Condition	ANT executive control pre corr	ANT executive control post corr
Media	real	105.02	92.076
	sham	117.63	99.621
Deviazione standard	real	38.786	17.938
	sham	40.464	36.930
Minimo	real	20.420	57.810
	sham	54.520	47.590
Massimo	real	162.07	125.62
	sham	216.64	174.00
Shapiro-Wilk W	real	0.95807	0.97923
	sham	0.93346	0.94345
Shapiro-Wilk p	real	0.691	0.970
	sham	0.341	0.464

Tabella 17: Statistiche descrittive suddivise per Tempo e Condizione della variabile Executive control corretto.

In particolare, l'effetto principale del fattore Tempo può essere visualizzato tramite l'istogramma sottostante (vedi **Figura 24**). Infatti, si possono notare differenze significative nei punteggi di Executive control corretto tra l'ANT pre-AP e l'ANT post-AP, indipendentemente dalla Condizione.

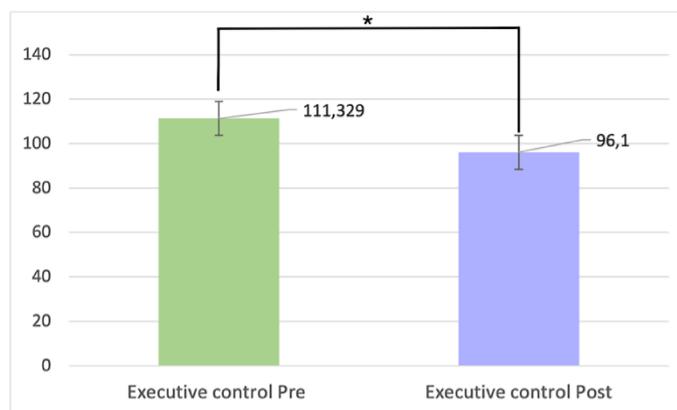


Figura 24: Istogramma che rappresenta l'effetto principale del Tempo sulla variabile Executive control corretto. Asse X: Tempo (Pre e Post). Asse Y: media degli Executive control ottenuti da tutti i partecipanti, indipendentemente dalla Condizione. Barre di errore (errore standard): 95% IC.

In aggiunta, il grafico delle medie marginali riportato di seguito (vedi **Figura 25**) permette di visualizzare il cambiamento avvenuto tra le due condizioni temporali, sia nel gruppo Real che nel gruppo Sham. Si può notare che il punteggio di Executive control è diminuito nell'ANT-post, sia nel gruppo Real (Pre: 105.02 ± 38.786; Post: 92.076 ± 17.938) sia nel gruppo Sham (Pre: 117.63 ± 40.464; Post: 17.938 ± 36.930).

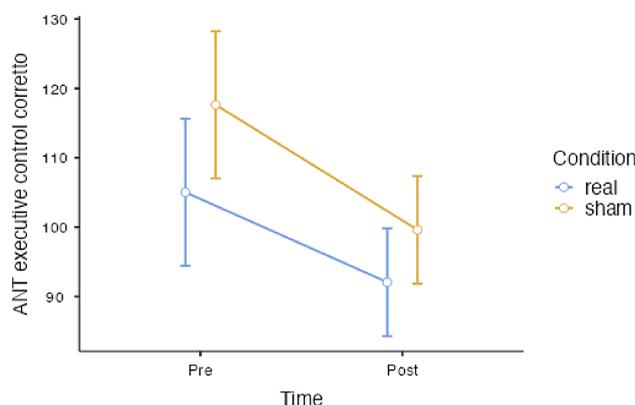


Figura 25: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione*Tempo. Asse X: Tempo (Pre-Post). Asse Y: Executive control medio corretto. Barre degli errori (errore standard): 95% IC.

Di conseguenza, come per la variabile Alerting corretto, ci si è chiesti come i due gruppi avessero cambiato dal Pre-Time al Post-Time i RTs in base alle condizioni di *flankers*. In particolare, il punteggio dell'Executive control corretto è dato dalla differenza tra i RTs impiegati nei trial corretti con *Incongruent flankers*, il minuendo, ed i RTs impiegati nei trial corretti con *Congruent flankers*, il sottraendo (vedi **Paragrafo 1.3**). Innanzitutto, dalle statistiche descrittive della **Tabella 18** si può notare che entrambi i gruppi hanno ottenuto RTs maggiori nella condizione di *flankers* incongruenti rispetto alla condizione di *flankers* congruenti, sia durante l'ANT-pre sia durante l'ANT-post.

	Condition	Pre Incongruent flankers	Post Incongruent flankers	Pre Congruent flankers	Post Congruent flankers
Media	real	792.921	747.332	687.927	656.556
	sham	844.064	799.254	726.430	699.633
Deviazione standard	real	96.770	92.787	95.996	84.960
	sham	156.240	173.367	130.448	152.224
Minimo	real	621.234	579.177	510.635	482.885
	sham	648.625	646.351	538.250	531.760
Massimo	real	969.630	924.305	848.325	798.684
	sham	1287.940	1320.800	1071.300	1156.890

Tabella 18: Statistiche descrittive in msec per i RTs medi dei *flankers* incongruenti e dei *flankers* congruenti, suddivise per Condizione e Tempo.

Tuttavia, anche in questo caso è stato necessario svolgere delle analisi statistiche per sapere se tali differenze possano considerarsi significative o meno. Innanzitutto, sono stati verificati gli assunti necessari per l'applicazione dell'ANOVA. Il test di Levene ha confermato l'uguaglianza delle varianze [*Inc. flankers* pre: $p = 0.399$; *Inc. flankers* post: $p = 0.184$; *Con. flankers* pre: $p = 0.583$; *Con. flankers* post: $p = 0.469$]. Il test di Shapiro-Wilk ha mostrato che i dati della Condizione Real erano distribuiti normalmente [*Inc. flankers* pre: $W = 0.967, p = 0.835$; *Inc. flankers* post: $W = 0.958, p = 0.694$; *Con. flankers*

pre: $W = 0.933$, $p = 0.339$; *Con. flankers* post: $W = 0.957$, $p = 0.676$]. Invece, i dati della Condizione Sham non seguivano una distribuzione normale [*Inc. flankers* pre: $W = 0.843$, $p = 0.018$; *Inc. flankers* post: $W = 0.760$, $p = 0.002$; *Con. flankers* pre: $W = 0.907$, $p = 0.144$; *Con. flankers* post: $W = 0.782$, $p = 0.003$]. Pertanto, per soddisfare l'assunto di normalità, i RTs medi delle condizioni di *flankers* incongruenti e *flankers* congruenti sono stati convertiti in logaritmi naturali (ln). Dopo questa trasformazione, il test di Shapiro-Wilk ha confermato che i dati trasformati del gruppo Sham seguivano una distribuzione normale (vedi **Tabella 19**).

	Condition	Pre Inc. flankers	Post Inc. flankers	Pre Con. flankers	Post Con. flankers
Media	real	6.669	6.609	6.524	6.479
	sham	6.724	6.680	6.574	6.532
Deviazione standard	real	0.125	0.123	0.146	0.132
	sham	0.169	0.200	0.171	0.189
Minimo	real	6.432	6.362	6.236	6.180
	sham	6.475	6.471	6.288	6.276
Massimo	real	6.877	6.829	6.743	6.683
	sham	7.161	7.186	6.977	7.053
Shapiro-Wilk W	real	0.951	0.967	0.902	0.949
	sham	0.914	0.876	0.955	0.879
Shapiro-Wilk p	real	0.579	0.835	0.122	0.549
	sham	0.179	0.050	0.642	0.056

Tabella 19: Statistiche descrittive in forma logaritmica per i RTs medi dei flankers incongruenti e dei flankers congruenti, suddivise per Condizione e Tempo.

Di conseguenza, è stata eseguita un'ANOVA a misure ripetute per analizzare se ci fossero differenze significative nei RTs degli *Incongruent flankers* tra gruppo Real e Sham nel Tempo. È stato riscontrato un effetto principale significativo per il fattore Tempo [$F(1, 26) = 13.329$; $p = 0.001$; $\eta^2 = 0.027$]. Al contrario, non sono stati riscontrati effetti statisticamente significativi né per il fattore Condizione [$F(1, 26) = 1.191$; $p = 0.285$; $\eta^2 = 0.040$] né per l'interazione Tempo*Condizione [$F(1, 26) = 0.278$; $p = 0.602$; $\eta^2 = 0.001$]. Inoltre, sempre tramite l'ANOVA a misure ripetute è stato analizzato anche il sottraendo del punteggio di Executive control, ovvero i RTs dei *Congruent flankers*. Anche in questo caso, è stato riscontrato un effetto principale significativo soltanto per il fattore Tempo [(Tempo: $F(1, 26) = 10.137$; $p = 0.004$; $\eta^2 = 0.019$); (Condizione: $F(1, 26) = 0.765$; $p = 0.390$; $\eta^2 = 0.027$); (Tempo*Condizione: $F(1, 26) = 0.011$; $p = 0.917$; $\eta^2 = 0.000$)]. Tali risultati indicano che entrambi i RTs, sia dei trial congruenti che incongruenti, differiscono significativamente nell'ANT post-AP indipendentemente dal gruppo al quale i partecipanti sono stati assegnati. In particolare, entrambi i gruppi mostrano una riduzione

significativa sia dei RTs negli *Incongruent flankers* (vedi **Figura 26a**) [Real (Pre: 792.921 ± 96.770 ; Post: 747.332 ± 92.787); Sham (Pre: 844.064 ± 156.240 ; Post: 799.254 ± 173.367)], sia dei RTs nei *Congruent flankers* (vedi **Figura 26b**) [Real (Pre: 687.927 ± 95.996 ; Post: 656.556 ± 84.960); Sham (Pre: 726.430 ± 130.448 ; Post: 699.633 ± 152.224)]. Anche in questo caso, per facilitare l'interpretazione dei dati, le medie dei RTs sono state riportate nella scala originale (millisecondi) anziché in forma logaritmica.

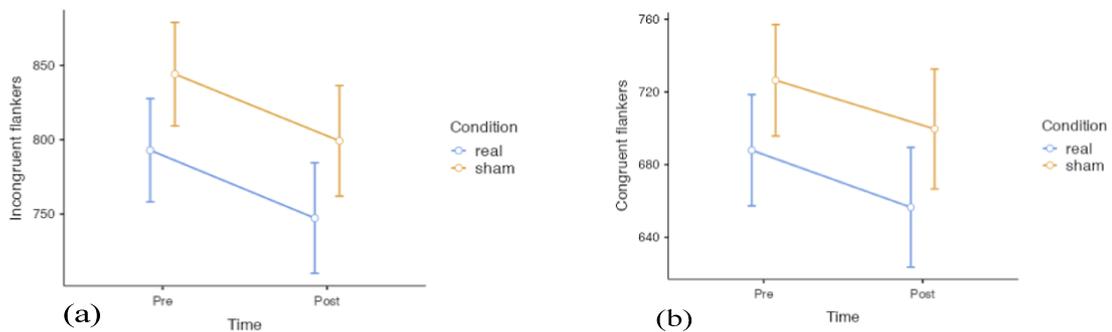


Figura 26: Grafici descrittivi delle medie marginali stimate – Condizione*Tempo. (a) Asse X: Tempo (Pre-Post); asse Y: RTs medi degli *Incongruent flankers*. (b) Asse X: Tempo (Pre-Post); asse Y: RTs medi dei *Congruent flankers*. Barre degli errori (errore standard): 95% IC.

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

5.1 Discussione

L'attenzione è la capacità che consente, tra le altre cose, di utilizzare in modo efficiente le informazioni disponibili nell'ambiente, al fine di controllare il comportamento e la cognizione. Ne consegue che un sistema di attenzione efficiente risulta fondamentale per la maggior parte degli altri tipi di funzionamento cognitivo e, più in generale, per la sopravvivenza. Pertanto, il presente studio sperimentale aveva l'intento di implementare un intervento da applicare nel corso dell'invecchiamento fisiologico al fine di sostenere la capacità cognitiva attentiva e prevenirne un eventuale decadimento con l'avanzare dell'età. In particolare, si è scelto di utilizzare l'AP in soggetti anziani sani. Infatti, l'AP si è dimostrato efficace nella riabilitazione dei disturbi visuo-attentivi e visuo-spaziali [Rossetti et al., 1998; Frassinetti et al., 2002; Serino et al., 2007; 2009]. Inoltre, l'AP risulta avere effetti diversi su soggetti giovani e soggetti anziani, con un adattamento più lento e *after-effect* più persistenti negli anziani [Fernandez-Ruiz et al., 2000]. Di conseguenza, l'obiettivo primario del presente studio sperimentale era quello di verificare se il paradigma dell'AP potesse modulare le tre reti attenzionali - alerting, orienting, executive control - nei partecipanti anziani sani. L'ipotesi avanzata nell'attuale studio è che l'AP possa modulare positivamente le tre reti attenzionali sia in termini di tempi di reazioni più brevi, sia in termini di facilitazione dell>alerting, orienting ed executive control nel gruppo sperimentale (Condizione Real).

In primo luogo, era necessario verificare che i partecipanti del gruppo sperimentale (stimolazione prismatica) si fossero effettivamente adattati alle lenti prismatiche. Per determinare se l'effetto diretto provocato dalle lenti prismatiche si fosse verificato, sono state confrontate le medie delle deviazioni dei *pointing* visibili alla baseline (Pre-Esposizione Visibile) con le deviazioni medie dei *pointing* all'inizio dell'esposizione (Esposizione Early). Dal momento che le lenti prismatiche indossate durante la fase di esposizione deviavano verso destra, i partecipanti della Condizione Real avrebbero dovuto mostrare uno spostamento dell'attenzione verso l'emisfero visivo destro e, di conseguenza, avrebbero dovuto verificarsi deviazioni verso destra nei primi *pointing* compiuti dopo aver indossato le lenti prismatiche. Al contrario, le deviazioni verso destra non avrebbero dovuto verificarsi nei partecipanti della Condizione Sham, poiché indossavano lenti neutre. I risultati hanno confermato tali ipotesi teoriche, evidenziando

una differenza statisticamente significativa tra le deviazioni medie nella Pre-Esposizione Visibile e nell'Esposizione Early, solo se si considera la Condizione Real. Inoltre, per determinare se i meccanismi di compensazione della coordinazione visuo-motoria si fossero verificati nella Condizione Real, sono state confrontate le medie delle deviazioni dei *pointing* all'inizio dell'esposizione (Esposizione Early) con quelle alla fine dell'esposizione (Esposizione Late). Avrebbero dovuto verificarsi deviazioni verso destra nei primi *pointing* con le lenti prismatiche, mentre alla fine dell'esposizione l'errore di *pointing* verso destra avrebbe dovuto essere gradualmente compensato fino a raggiungere i livelli precedenti l'esposizione. I risultati hanno confermato le premesse teoriche, evidenziando una differenza statisticamente significativa tra le deviazioni medie nell'Esposizione Early e le deviazioni medie nell'Esposizione Late, considerando la Condizione Real. Invece, per testare la presenza di *after-effect* sono state confrontate le medie delle deviazioni dei *pointing* invisibili alla baseline (Pre-Esposizione Invisibile) con le deviazioni medie dei *pointing* invisibili compiuti dopo aver tolto le lenti (Post-Esposizione Invisibile). Nel gruppo sperimentale avrebbero dovuto verificarsi deviazioni verso sinistra in seguito alla rimozione delle lenti prismatiche nella Post-Esposizione, rispetto ai *pointing* invisibili della Pre-Esposizione. Anche in questo caso i risultati hanno confermato una differenza statisticamente significativa solo se si considera la Condizione Real. Mentre, per determinare la permanenza degli *after-effect* sono state confrontate la Post-Esposizione Invisibile e l'Esposizione Differita Invisibile avvenuta circa 20 minuti dopo il termine della fase di Post-Esposizione. Anche in questo confronto, i risultati hanno riportato una differenza statisticamente significativa tra le due fasi di esposizione nella Condizione Real. Tale differenza significativa rivela che i *pointing* dell'Esposizione Differita non erano più significativamente devianti verso sinistra come i *pointing* della Post-Esposizione, suggerendo che gli *after-effect* sono scomparsi. Tuttavia, è possibile affermare che, pur essendosi ridotta la deviazione media nella Differita Invisibile, le deviazioni medie dei *pointing* non sono tornate ai valori baseline registrati nei *pointing* invisibili Pre-Esposizione. In particolare, è rimasta una leggera deviazione verso sinistra nella Condizione Real rispetto alla Condizione Sham. Infatti, la differenza tra le deviazioni medie dei *pointing* nella Pre-Esposizione Invisibile e quelle dei *pointing* nella Differita Invisibile è risultata significativa nel gruppo Real. Pertanto, quest'ultimo risultato ha dimostrato che le deviazioni medie dei *pointing* differiti non sono ritornate ai valori baseline dopo l'intero intervallo di tempo, circa 1 ora, trascorso dall'inizio del paradigma di AP. Ciò suggerisce che l'ANT-post, eseguito nell'intervallo tra la Post-

Esposizione Invisibile e la Differita Invisibile, è stato svolto dal gruppo Real sotto effetto attivo dell'AP, poiché, anche 20 minuti dopo il termine della Post-Esposizione, le deviazioni non erano tornate ai valori baseline.

Effetti dell'Adattamento Prismatico sulle sottocomponenti attentive

Dopo aver verificato i processi di adattamento con le lenti prismatiche reali, sono state effettuate analisi sulle performance dei partecipanti all'ANT, confrontando le prestazioni dell'ANT-pre con quelle dell'ANT-post tra le due Condizioni, Real e Sham. Tale confronto è servito per testare l'obiettivo primario dello studio, ovvero per determinare l'influenza dell'AP sulle sottocomponenti attentive tramite la performance nell'ANT-post nel gruppo che aveva indossato lenti prismatiche reali. Dalle analisi è stato riscontrato un effetto principale significativo per il fattore Tempo (Pre e Post) nelle variabili RT medio, Alerting corretto ed Executive control corretto. Ciò significa che entrambi i gruppi, indipendentemente dalla Condizione Real o Sham, hanno ridotto significativamente il loro tempo di risposta, sono migliorati nella capacità di aumentare la vigilanza e la prontezza di risposta e sono migliorati nella capacità di monitorare e risolvere i conflitti cognitivi nell'ANT-post somministrato dopo l'AP. D'altra parte, non sono stati riscontrati risultati statisticamente significativi per le variabili Errori totali ed Orienting corretto. Pertanto, le prestazioni di entrambi i gruppi sono rimaste stabili dopo la modulazione cognitiva dell'AP se si considera la percentuale di risposte errate e la capacità di selezionare informazioni specifiche tra i numerosi input sensoriali. In sintesi, i risultati dell'ANT, in particolare la presenza dell'effetto significativo del Tempo ma non della Condizione, evidenziano che la modulazione cognitiva dell'AP non ha esercitato un effetto sulle sottocomponenti attentive in soggetti anziani sani, contrastando le ipotesi del presente studio sperimentale.

Inoltre, per l'Alerting corretto sono stati approfonditi anche i RTs medi impiegati nelle condizioni *No cue* e *Double cue*, in funzione della Condizione sperimentale e del Tempo. È emerso che in entrambi i gruppi c'era una differenza significativa nei RTs impiegati nelle due condizioni di *cue*, tra l'ANT-pre e l'ANT-post. Specificamente, i risultati mostrano un miglioramento significativo nei RTs nel corso del tempo, sia nella condizione *No cue* che in quella *Double cue*, suggerendo che entrambi i gruppi hanno affinato le loro prestazioni indipendentemente dal tipo di *cue* ricevuto, sia che fosse un *cue* allertante (*Double cue*) sia che non fosse presentato il *cue* (*No cue*). Pertanto, la mancanza di effetti significativi per il fattore Condizione e per l'interazione

Tempo*Condizione implica che il tipo di *cue* non ha avuto un impatto rilevante sulle prestazioni all'ANT. Allo stesso modo, anche per l'*executive control* sono stati approfonditi i RTs medi, in questo caso delle condizioni di *Incongruent flankers* e *Congruent flankers*. È emerso che entrambi i gruppi, indipendentemente dalla Condizione sperimentale, hanno diminuito i loro tempi di reazione sia nella condizione congruente che in quella incongruente. Pertanto, tali risultati indicano un miglioramento significativo nei RTs delle due condizioni di *flankers*, suggerendo che entrambi i gruppi hanno affinato le loro prestazioni generali nell'ANT post-AP.

Infine, nonostante non siano stati rilevati effetti significativi per l'interazione Tempo*Condizione nella performance all'ANT avvenuta dopo la modulazione dell'AP, è comunque importante sottolineare che non si è verificato alcun peggioramento nel gruppo sperimentale nelle prestazioni attentive a seguito della somministrazione dell'AP.

Inizialmente, per spiegare la mancanza di differenze significative tra il gruppo di controllo ed il gruppo sperimentale è stato ipotizzato l'effetto apprendimento, il quale potrebbe essersi verificato nei partecipanti a seguito della somministrazione ripetuta dell'ANT. Nello specifico, la teoria ideomotoria [Greenwald, 1970] si concentra sull'apprendimento risposta-effetto (*response-effect learning*; Nattkemper & Prinz, 1997). Durante la prima fase del *response-effect learning* vengono stabilite delle associazioni bidirezionali tra le azioni motorie compiute e i loro effetti successivi nell'ambiente. Successivamente, le associazioni acquisite vengono utilizzate per la pianificazione ed esecuzione delle azioni, attivando automaticamente lo schema motorio associato [Elsner & Hommel, 2001]. Pertanto, l'effetto apprendimento potrebbe ipoteticamente chiarire il miglioramento nelle prestazioni attentive del presente studio sperimentale, spiegando la riduzione dei RTs e l'aumento dei punteggi di alerting, orienting ed *executive control* nell'ANT-post in entrambi i gruppi. Tuttavia, tale ipotesi è stata rifiutata, poiché uno studio di Ishigami e Klein [2010] ha confermato che l'ANT rimane affidabile al test-retest anche dopo 10 sessioni. In particolare, gli autori hanno somministrato sia l'ANT originale [Fan et al., 2002] sia l'ANT-I [Callejas et al., 2004] per 10 sessioni consecutive, al fine di esaminare la stabilità, l'isolabilità, la robustezza e l'affidabilità delle misure delle reti attenzionali derivate dalle due versioni dell'ANT. Lo studio di Ishigami & Klein [2010] ha osservato degli effetti apprendimento soltanto per il controllo esecutivo. Infatti, i partecipanti avrebbero imparato a ignorare i *flankers* incongruenti attraverso le varie sessioni, riducendo con la pratica i RTs. Nonostante questi

effetti apprendimento, sia l'ANT che l'ANT-I hanno prodotto un indice robusto di ogni rete attenzionale anche dopo le 10 sessioni, consentendo l'utilizzo di entrambe le versioni in applicazioni che richiedono test ripetuti. Per tale ragione, riteniamo che i cambiamenti osservati dopo l'AP siano dovuti ad altri fattori e non a un effetto apprendimento.

In seguito, un'altra possibile spiegazione presa in considerazione riguarda l'effetto placebo nel gruppo Sham, il quale ha indossato inconsapevolmente lenti neutre al posto delle lenti prismatiche durante l'AP. Esempi di effetti placebo si riscontrano in ogni campo della medicina, al punto che numerose ricerche hanno dimostrato come pensieri e convinzioni possano effettivamente influenzare la neurobiologia umana, generando effetti positivi anche in seguito a interventi non realmente effettuati [Požgain et al., 2014]. Tuttavia, secondo le considerazioni di Harris [2021] sull'effetto placebo in ambito chirurgico, estendibili anche agli altri ambiti della medicina, l'uso del termine "effetto placebo" per descrivere i miglioramenti osservati potrebbe portare a una diffusa interpretazione errata che il trattamento placebo stesso causi il miglioramento, mentre in realtà i placebo non hanno alcun effetto diretto. I miglioramenti riscontrati, invece, potrebbero essere dovuti a effetti contestuali, anche definiti effetti non specifici (*non-specific effects*) [Rosén et al., 2021]. Ad esempio, questi includono le aspettative del partecipante, la fiducia nel medico e nella ricerca medica. Inoltre, un altro importante fattore spesso trascurato, che potrebbe spiegare la maggior parte dei miglioramenti negli interventi della pratica clinica, è il trattamento concomitante. Infatti, è possibile che l'intervento avvenuto nel gruppo sperimentale non abbia aggiunto nulla e che l'efficacia percepita dal partecipante sia dovuta esclusivamente al trattamento concomitante, avvenuto sia nel gruppo di controllo che in quello sperimentale [Harris, 2021]. Pertanto, oltre all'ipotesi dell'effetto placebo, è stata presa in considerazione l'ipotesi dell'effetto creato dal trattamento concomitante per spiegare la mancanza di effetti statisticamente significativi per il fattore Condizione e soprattutto per il fattore Tempo*Condizione. Specificamente, nel presente studio il trattamento concomitante corrisponderebbe ai ripetuti *pointing* compiuti durante il protocollo di AP, ovvero al training visuo-motorio compiuto da entrambi i gruppi, indipendentemente dal tipo di lenti che hanno indossato. Si potrebbe infatti ipotizzare che le prestazioni nell'ANT-post siano migliorate nel gruppo di controllo semplicemente grazie all'esecuzione ripetitiva di *pointing*. Tali *pointing* ripetuti potrebbero avere sollecitato i processi attentivi, pre-attivando anche i soggetti del gruppo Sham nell'ANT-post. Inoltre, i *pointing* potrebbero aver attivato i processi di coordinazione visuo-motoria, anche senza la deviazione del campo visivo indotta dalle

lenti prismatiche. A tal proposito, lo studio di Serino e colleghi [2009], condotto su pazienti con neglect, aveva confrontato gli effetti dell'AP con lenti deviate di 10° verso destra con quelli di un allenamento visuo-motorio di *pointing* eseguito con lenti neutre. Entrambi i trattamenti consistevano in 10 sessioni svolte nell'arco di 2 settimane. Alla fine del trattamento, i pazienti del trattamento con lenti neutre sono stati sottoposti ad un ulteriore trattamento di 2 settimane con occhiali prismatici. Il neglect è stato valutato al momento del ricovero, dopo il trattamento e, nei pazienti con lenti neutre, anche dopo il trattamento con occhiali prismatici. I risultati di Serino e colleghi [2009] hanno dimostrato che le capacità visuo-spaziali sono migliorate sia nel gruppo con trattamento AP sia nel gruppo trattato con lenti neutre, sebbene il gruppo AP abbia avuto un miglioramento significativamente maggiore. Inoltre, quando i pazienti che avevano indossato lenti neutre sono stati sottoposti ad AP, sono ulteriormente migliorati fino al livello raggiunto dai pazienti del gruppo AP, cioè a livelli non patologici. In particolare, il miglioramento ottenuto dopo il trattamento con lenti neutre è stato parzialmente spiegato come conseguenza di effetti non specifici come la familiarità con il test, la stimolazione generale o anche un effetto placebo. Tuttavia, questi effetti da soli non possono spiegare completamente il miglioramento. Secondo Serino e colleghi [2009], avrebbe giocato un ruolo importante proprio la pianificazione ed esecuzione di *pointing* verso target visivi occasionalmente posti all'interno dell'emisfero trascurato dal neglect. Infatti, il *pointing* si basa su una forma di coordinazione visuo-motoria tra la mano e l'occhio, la quale allenerebbe il paziente a orientare il suo sistema sensomotorio verso il lato sinistro dello spazio. Inoltre, essendo che il *pointing* è stato rafforzato dalla ripetizione della procedura, l'allenamento visuo-motorio stesso potrebbe comportare un parziale miglioramento del neglect. Ne consegue che, sebbene lo studio di Serino e colleghi [2009] sia stato condotto su pazienti con neglect, gli effetti positivi dei *pointing* ripetuti con lenti neutre potrebbero essere estendibili anche al nostro studio sperimentale su soggetti anziani sani, spiegando i risultati ottenuti dal gruppo Sham.

Inoltre, si è ipotizzato che la mancanza di differenze significative tra gruppo Real e Sham, in particolare il fatto che il gruppo Sham abbia anch'esso migliorato le sue prestazioni attentive, potrebbe essere spiegata dalla concomitanza dei fattori esposti finora: effetto placebo, effetti non specifici del trattamento ed il semplice training di coordinazione visuo-motoria che avrebbe attivato il sistema senso-motorio.

Infine, un altro fattore da considerare per la spiegazione dei risultati del presente studio riguarda la variabilità intra-individuale relativamente alta delle sottocomponenti

attentive. Tale variabilità sarebbe emersa da una metanalisi di Macleod e colleghi [2010] condotta su 15 studi, al fine di analizzare le proprietà psicometriche e teoriche dell'ANT. Nello specifico, Macleod e colleghi [2010] hanno considerato la differenza tra stati neuropsicologici e tratti neuropsicologici. Da una parte, se una componente dell'attenzione è un tratto tenderà ad essere stabile in più occasioni di misurazione e la sua affidabilità sarà relativamente alta. Al contrario, se una componente dell'attenzione è uno stato sarà più libera di variare tra più misurazioni e la sua affidabilità sarà relativamente bassa. Pertanto, la differenza di affidabilità emersa dalla metanalisi tra il controllo esecutivo, da un lato, e l'allerta e l'orientamento, dall'altro, potrebbe semplicemente riflettere il fatto che il controllo esecutivo è più simile ad un tratto, mentre l'allerta e l'orientamento sono più simili ad uno stato [Macleod et al., 2010]. Tale distinzione tra tratto e stato nelle reti di attenzione è confermata anche dalla struttura della varianza nei punteggi ANT: il controllo esecutivo presenta una bassa varianza *within-subjects* e un'alta varianza *between-subjects*, mentre le reti di allerta e orientamento mostrano un'alta varianza *within-subjects* e una bassa varianza *between-subjects*. Inoltre, anche altri studi genetici sulle reti di attenzione hanno riportato prove di elevata ereditabilità nell'efficienza del controllo esecutivo, ma non hanno trovato risultati simili per le reti di allerta e di orientamento [Fan et al., 2001]. Quest'ultima considerazione sull'affidabilità dei punteggi e sulla variabilità intra-individuale delle reti attenzionali ha evidenziato che le proprietà psicometriche dell'ANT devono sempre essere considerate in qualsiasi studio che utilizza tale strumento. Per questo motivo, tali considerazioni sono anch'esse state ipotizzate come fattori che potrebbero parzialmente spiegare i dati ottenuti.

5.2 Limiti e futuri sviluppi

I risultati presentati in questo studio sperimentale devono essere considerati sulla base di alcune limitazioni e, di conseguenza, sulla base degli obiettivi di ricerca futuri.

In primo luogo, i risultati ottenuti possono essere attribuiti alle piccole dimensioni del campione reclutato. La dimensione ridotta del campione è probabilmente responsabile della mancanza di risultati significativi per quanto riguarda l'effetto Condizione. Pertanto, è ragionevole pensare che, per confermare l'ipotesi secondo cui il paradigma di AP eserciti un effetto positivo significativo rispetto alla Condizione Sham, sia necessario aumentare il numero di partecipanti. Infatti, un campione più grande potrebbe aumentare la generalizzabilità e la rappresentatività della popolazione anziana sana.

Inoltre, nei capitoli precedenti è emerso che il paradigma di AP è in grado di agire anche su funzioni di alto livello, come le capacità visuo-spaziali e visuo-attentive [Rossetti et al., 1998; Frassinetti et al., 2002; Serino et al., 2007; 2009]. Partendo dunque da questo presupposto, il presente studio aveva ipotizzato che l'AP potesse modulare anche le sottocomponenti attentive di alerting, orienting ed executive control. Tuttavia, poiché non sono state riscontrate differenze significative tra gruppo Sham e Real nell'ANT-post, si potrebbe supporre che l'AP non sia stato in grado di modulare tali funzioni di alto livello, contrariamente a quanto ipotizzato. Più nello specifico, il limite potrebbe risiedere nel fatto che è stata eseguita una sola sessione di AP. Difatti, i vari studi condotti per verificare l'effetto dell'AP sulle capacità visuo-spaziali in pazienti con neglect hanno ottenuto risultati promettenti dopo un numero ripetuto di sessioni di AP [Rossetti et al., 1998; Frassinetti et al., 2002; Serino et al., 2007; 2009]. Perciò, si è ipotizzato che, nella popolazione anziana sana, sebbene non presenti un grave danno neurologico come nel caso del neglect, potrebbe essere necessario in futuro aumentare il numero di sessioni di AP per ottenere una modulazione più significativa delle sottocomponenti attentive.

In terzo luogo, per ridurre il rischio che le differenze nelle prestazioni attentive alla baseline tra il gruppo di controllo e il gruppo sperimentale influenzino i risultati, studi futuri dovrebbero considerare una randomizzazione più accurata dei partecipanti. Questo approccio aiuterebbe a garantire che non ci siano differenze preesistenti nelle prestazioni attentive tra i due gruppi, migliorando così l'affidabilità e la generalizzabilità dei risultati. Ad esempio, si potrebbero valutare alla baseline la vigilanza e l'attenzione sostenuta tramite test neuropsicologici. Un test utile in questo contesto è il *Psychomotor Vigilance Task* (PVT), che permette di misurare i tempi di reazione ai segnali visivi presentati a

intervalli casuali, fornendo una valutazione della vigilanza psicomotoria e della prontezza di risposta. Inoltre, sarebbe opportuno esplorare l'influenza di variabili confondenti, come l'età, il genere, il livello di istruzione e lo stato emotivo, per migliorare la robustezza delle conclusioni e garantire che i risultati siano più accurati e generalizzabili.

In aggiunta, dal momento che i risultati hanno suggerito la presenza di effetti positivi anche nel gruppo Sham, un'altra spiegazione potrebbe derivare dal fatto che la semplice esecuzione ripetuta di *pointing* abbia attivato i processi attentivi, la coordinazione visuo-motoria ed il sistema senso-motorio. Per ovviare a tale ipotesi, studi futuri potrebbero evitare di eseguire l'AP nei partecipanti appartenenti al gruppo di controllo tra la somministrazione dell'ANT-pre e dell'ANT-post. Al contrario, il gruppo sperimentale continuerebbe a seguire la procedura proposta in questo studio, ovvero a eseguire l'ANT-pre, successivamente l'AP, ed infine l'ANT-post.

Un'altra interessante prospettiva per ricerche future riguarda la scelta della versione di ANT. Infatti, l'AP potrebbe non avere provocato effetti significativi riscontrabili nell'ANT a causa del piano sul quale viene posto il focus attentivo. In particolare, l'AP richiede ai partecipanti di compiere dei *pointing* spostandosi lungo un piano orizzontale (sinistra, centro, destra). Ciò comporterebbe l'attivazione di processi di coordinazione visuo-motoria, e di conseguente attenzione e concentrazione, sull'asse orizzontale. D'altra parte, l'ANT è composto da condizioni di *cue* e di *flankers* presentate lungo il piano verticale (sopra o sotto rispetto alla croce di fissazione) e sulle quali inevitabilmente il soggetto sposta l'attenzione. Pertanto, la diversa direzione dell'asse lungo la quale il soggetto sposta il focus attentivo, durante l'AP e l'ANT, potrebbe essere discordante. Di conseguenza, in futuro si potrebbe testare il *Revised Attentional Network Test (ANT-R)* di Fan e colleghi [2009]. Come nell'ANT originale, il target è la freccia centrale di un vettore di 5 frecce (2 a destra e 2 a sinistra) che possono essere congruenti o incongruenti con la freccia target. Nell'ANT-R, però, il vettore di frecce è presentato a sinistra o a destra della croce di fissazione, anziché sopra o sotto. In particolare, la posizione destra o sinistra del vettore di frecce introduce un ulteriore tipo di congruenza in cui a sua volta la posizione spaziale del vettore può essere congruente o incongruente con la direzione della freccia target (e quindi con la risposta corretta). Questo tipo di manipolazione è definita *spatial Stroop* [Lu & Proctor, 1995]. Conseguentemente, un obiettivo di ricerca futuro potrebbe indagare l'effetto diretto dell'AP nella modulazione delle tre sottocomponenti attentive in soggetti anziani sani tramite l'ANT-R.

Inoltre, concentrandosi nuovamente sul campione da reclutare, si potrebbero analizzare gli effetti dell'AP sulle sottocomponenti attentive confrontando soggetti anziani sani con soggetti giovani sani. Infatti, a nostra conoscenza l'unico studio che ha studiato la combinazione di alerting e orienting, confrontando le prestazioni di soggetti giovani e soggetti anziani, è quello di Kintzel e colleghi [2015] (vedi **Paragrafo 2.3.1**). Tuttavia, tale studio ha analizzato l'effetto di alert uditivi durante la procedura di AP, senza studiare l'effetto diretto dell'AP sulle sottocomponenti. Inoltre, Kintzel e colleghi [2015] non hanno utilizzato l'ANT come strumento per verificare le differenze rispetto alla baseline pre-AP, ma hanno utilizzato la versione ANT-I come test di *outcome*. Pertanto, una futura ricerca incentrata sul confronto tra soggetti giovani e anziani, entrambi suddivisi in Condizione Real e Sham, potrebbe chiarire se la modulazione dell'AP produce effetti statisticamente significativi nella popolazione anziana sana.

Infine, il presente studio ha consentito di raccogliere un database normativo di riferimento, utile come confronto e controllo di eventuali pazienti con aMCI o con AD. Infatti, la compromissione della rete del controllo esecutivo potrebbe essere un sintomo prodromico di degenerazione, poiché un'alterazione selettiva del controllo esecutivo è stata riscontrata in pazienti con aMCI [Van Dam et al., 2013]. Anche nelle prime fasi dell'AD ci sarebbero delle riduzioni nel controllo esecutivo, a differenza dell'invecchiamento normale che è associato a menomazioni dell'alerting [McDonough et al., 2019]. Inoltre, nelle fasi successive (AD diagnosticato), l'orientamento sembra diminuire ad un ritmo simile all'allerta [McDonough et al., 2019]. Si evince perciò l'importanza dello studio sistematico delle diverse componenti attentive, sia nella popolazione sana anziana che in quella neurologicamente compromessa, per chiarire quali cambiamenti sono fisiologicamente correlati all'avanzare dell'età e quali invece possono essere prodromici di malattia, permettendo di conseguenza una diagnosi più veloce ed efficace nel caso di ipotesi di aMCI o AD. Per tale ragione, direzioni future di ricerche potrebbero confrontare gli effetti dell'AP sulle sottocomponenti attentive in gruppi di soggetti anziani sani, pazienti con MCI e pazienti con AD, al fine di analizzare in quale gruppo di soggetti la modulazione dell'AP risulta più efficace e promettente.

5.3 Conclusioni

Con l'aumentare della popolazione anziana a livello mondiale, l'interesse della ricerca si è sempre più focalizzato sulla persona anziana e su ciò che comporta questa fase della vita. In particolare, la concezione classica dell'anzianità come caratterizzata dalla diminuzione delle capacità e autonomie individuali, spesso anche aggravata dall'insorgenza di malattie, è stata gradualmente sostituita da una prospettiva di invecchiamento attivo. Con invecchiamento attivo si intende la volontà di ottimizzare le possibilità di salute, sicurezza e socializzazione, migliorando la qualità della vita e il benessere psico-fisico delle persone anziane. Inoltre, il riconoscimento delle differenze tra invecchiamento fisiologico e patologico ha condotto allo studio dei cambiamenti a livello comportamentale e neurale negli anziani, con l'obiettivo di aiutarli a mantenere i loro attuali livelli di funzionamento mentale e a prevenire un eventuale decadimento delle competenze cognitive e sociali. Principalmente, i cambiamenti fisiologici che avvengono con l'avanzare dell'età possono avere delle implicazioni a livello delle capacità cognitive come le funzioni attentive, sia nell'invecchiamento sano che in quello patologico. Pertanto, il presente studio si è proposto di approfondire le sottocomponenti attentive dell'alerting, orienting ed executive control, e allo stesso tempo di sperimentare uno strumento che sostenga la capacità cognitiva attentiva nei soggetti anziani ancora cognitivamente integri. Per questo motivo, nel presente studio è stata sperimentata la somministrazione combinata di ANT e AP. Da una parte, l'ANT è un test utile per misurare l'attività delle tre reti attenzionali e per distinguere tra le condizioni di invecchiamento fisiologico e le condizioni neurologicamente compromesse o a rischio di compromissione. D'altra parte, si è scelto di utilizzare l'AP in quanto si è rivelato in grado di modulare positivamente le capacità visuo-spaziali e visuo-attentive. Perciò, il razionale alla base del presente studio sperimentale è che l'AP possa esercitare un effetto positivo come strumento di modulazione delle capacità attentive in soggetti anziani sani.

Le analisi condotte in questo studio sperimentale non hanno riscontrato un effetto significativo dell'AP sulle sottocomponenti attentive. Infatti, non sono emerse differenze statisticamente significative tra il gruppo di controllo e il gruppo sperimentale nelle prestazioni all'ANT somministrato dopo la modulazione dell'AP. In particolare, a livello statistico è stato riscontrato un effetto principale significativo soltanto per il fattore Tempo nelle variabili: RT medio, Alerting corretto, Executive control corretto. I cambiamenti avvenuti in entrambi i gruppi, evidenziati dal fattore Tempo significativo,

potrebbero essere spiegati da alcuni fattori che hanno agito da soli o contemporaneamente. Ad esempio, potrebbe essersi verificato nel gruppo di controllo l'effetto placebo o effetti non specifici, come le aspettative del partecipante, la fiducia nei professionisti e nello studio. Inoltre, la semplice esecuzione ripetuta di *pointing* verso target visivi, durante il protocollo di AP, potrebbe essere stata sufficiente per attivare il sistema senso-motorio e portare a dei miglioramenti nelle sottocomponenti attentive anche nel gruppo di controllo.

Di conseguenza, la ricerca futura in questo campo può offrire nuove prospettive, al fine da migliorare la procedura sperimentale adottata in questo studio e portare a differenze evidenti e significative. Inoltre, la ricerca futura potrebbe anche approfondire le similitudini e differenze nelle sottocomponenti attentive tra più popolazioni di soggetti, considerando sia soggetti giovani sani sia soggetti con patologie dementigene. Quest'ultimo obiettivo futuro aiuterebbe a chiarire quali cambiamenti sono fisiologici e correlati all'avanzare dell'età, senza essere sintomo di compromissione, e quali invece possono essere prodromici di una patologia.

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1: Anatomia delle reti dorsale e ventrale fronto-parietali. Il circuito dorsale, colorato in blu, comprende le aree: FEF, IPS e SPL. Il circuito ventrale, colorato in giallo, comprende le aree: TPJ (IPL e STG) e VFC (IFg e MFg) [Corbetta & Shulman, 2002].	9
Figura 2: Anatomia dei tre network attenzionali: alerting, orienting ed executive control [Posner & Rothbart, 2007].	11
Figura 3: Cue endogeni e cue esogeni nei trial validi ed invalidi [Posner, 1980].	13
Figura 4: Attention Network Test [Fan et al., 2002]; (a) quattro condizioni di cue; (b) tre tipologie di stimoli.	16
Figura 5: Un esempio della procedura sperimentale dell'ANT [Fan et al., 2002].	17
Figura 6: Grafico a linee che illustra il RT medio (grafico superiore) e l'ER medio (grafico inferiore) per ogni combinazione di cue e flankers [MacLeod et al., 2010].	19
Figura 7: Revisione sulla traiettoria dei meccanismi di attenzione nell'invecchiamento sano [McDonough et al., 2019]: l'allerta diminuisce gradualmente con l'età, l'attenzione esecutiva diminuisce solo in età molto avanzata e l'orientamento rimane stabile [Mahoney et al., 2010].	24
Figura 8: Percezione visiva e propriocettiva della posizione della mano e del target visivo durante i movimenti di puntamento dell'AP [Prablanc et al., 2020].	30
Figura 9: Rappresentazione grafica di un protocollo classico di AP, diviso in tre fasi: pre-AP (OLP senza feedback visivo); esposizione (CLP con feedback parziale o totale) che conduce ad una curva di riduzione dell'errore; post-AP (OLP senza feedback visivo) che conduce alla misura dell'AE [adattato da Prablanc et al., 2020].	35
Figura 10: Set up sperimentale per la procedura AP: (a) pointing invisibili senza l'utilizzo dei prismi; (b) pointing visibili mentre il partecipante indossa i prismi.	58
Figura 11: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione* Tempo. Asse x: Tempo (Pre-Exp. Vis: Pre-Esposizione Visibile; Exp. Early: Esposizione Early). Asse y: deviazioni medie in cm (<0= deviazione a sinistra; >0= deviazione a destra; =0: centro del target). Barre degli errori (errore standard): 95% IC.	64
Figura 12: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione* Tempo. Asse x: Tempo (Exp. Early: Esposizione Early; Exp. Late: Esposizione Late). Asse y: deviazioni medie in cm (<0= deviazione a sinistra; >0= deviazione a destra; =0: centro del target). Barre degli errori (errore standard): 95% IC.	65
Figura 13: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione* Tempo. Asse x: Tempo (Pre-Exp. Inv.: Pre-Esposizione Invisibile; Post-Exp. Inv.: Post-Esposizione Invisibile). Asse y: deviazioni medie in cm (<0= deviazione a sinistra; >0= deviazione a destra; =0: centro del target). Barre degli errori (errore standard): 95% IC.	66

Figura 14: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione* Tempo. Asse x: Tempo (Post-Exp. Inv.: Post-Esposizione Invisibile; Differita Inv.: Esposizione Differita Invisibile). Asse y: deviazioni medie in cm (<0= deviazione a sinistra; >0= deviazione a destra; =0: centro del target). Barre degli errori (errore standard): 95% IC.....	68
Figura 15: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione* Tempo. Asse x: Tempo (Pre-Exp. Inv.: Pre-Esposizione Invisibile; Differita Inv.: Esposizione Differita Invisibile). Asse y: deviazioni medie in cm (<0= deviazione a sinistra; >0= deviazione a destra; =0: centro del target). Barre degli errori (errore standard): 95% IC.....	69
Figura 16: Istogramma che delinea le deviazioni medie dal target. Le medie sono state calcolate su tutti i partecipanti suddivisi per condizione, considerando i pointing nelle diverse fasi di esposizione. Asse X: media delle deviazioni in cm. Asse Y: fase di esposizione (Pre-Esposizione Visibile, Pre-Esposizione Invisibile, Esposizione Early, Esposizione Late, Post-Esposizione Invisibile, Esposizione Differita Invisibile). Barre di errore (errore standard): 95% IC.	70
Figura 17: Istogramma che rappresenta l'effetto principale del Tempo sulla variabile RT medio. Asse X: Tempo (Pre e Post). Asse Y: media dei RTs in msec impiegati da tutti i partecipanti, indipendentemente dalla Condizione. Barre di errore (errore standard): 95% IC.	72
Figura 18: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione*Tempo. Asse X: Tempo (Pre-Post). Asse Y: media dei RTs in msec. Barre degli errori (errore standard): 95% IC.	73
Figura 19: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione*Tempo. Asse X: Tempo (Pre-Post). Asse Y: media degli Errori totali. Barre degli errori (errore standard): 95% IC.	74
Figura 20: Istogramma che rappresenta l'effetto principale del Tempo sulla variabile Alerting corretto. Asse X: Tempo (Pre e Post). Asse Y: media degli Alerting ottenuti da tutti i partecipanti, indipendentemente dalla Condizione. Barre di errore (errore standard): 95% IC.	75
Figura 21: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione*Tempo. Asse X: Tempo (Pre-Post). Asse Y: Alerting medio corretto. Barre degli errori (errore standard): 95% IC.	76
Figura 22: Grafici descrittivi delle medie marginali stimate – Condizione*Tempo. (a) Asse X: Tempo (Pre-Post); asse Y: RTs medi del No cue. (b) Asse X: Tempo (Pre-Post); asse Y: RTs medi del Double cue. Barre degli errori (errore standard): 95% IC.....	78
Figura 23: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione*Tempo. Asse X: Tempo (Pre-Post). Asse Y: Orienting medio corretto. Barre degli errori (errore standard): 95% IC.	79
Figura 24: Istogramma che rappresenta l'effetto principale del Tempo sulla variabile Executive control corretto. Asse X: Tempo (Pre e Post). Asse Y: media degli Executive control ottenuti da	

tutti i partecipanti, indipendentemente dalla Condizione. Barre di errore (errore standard): 95% IC.	80
Figura 25: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate – Condizione*Tempo. Asse X: Tempo (Pre-Post). Asse Y: Executive control medio corretto. Barre degli errori (errore standard): 95% IC.	81
Figura 26: Grafici descrittivi delle medie marginali stimate – Condizione*Tempo. (a) Asse X: Tempo (Pre-Post); asse Y: RTs medi degli Incongruent flankers. (b) Asse X: Tempo (Pre-Post); asse Y: RTs medi dei Congruent flankers. Barre degli errori (errore standard): 95% IC.	83

INDICE DELLE TABELLE

Tabella 1: Analisi descrittiva dei partecipanti assegnati in modo casuale ai gruppi sperimentale (real) e di controllo (sham). 1 ^a riga: media; 2 ^a riga: DS; 3 ^a riga: valore minimo; 4 ^a riga: valore massimo.	50
Tabella 2: Statistiche descrittive per il MoCA [Nasreddine et al., 2005; vers. di Pirani et al., 2006] e FCSRT-P [Grober & Buschke, 1987; vers. di Frasson et al., 2011].	52
Tabella 3: Diagramma di flusso dello studio sperimentale.....	53
Tabella 4: Statistiche descrittive suddivise per Condizione (Real e Sham) e Tempo (Pre-Esposizione Visibile; Esposizione Early; Esposizione Late; Pre-Esposizione Invisibile; Post-Esposizione Invisibile; Differita Invisibile).....	62
Tabella 5: Test ANOVA a misure ripetute; Pre-Exp. Vis. ed Exp. Early.	63
Tabella 6: Test ANOVA a misure ripetute; Exp. Early ed Exp. Late.....	65
Tabella 7: Test ANOVA a misure ripetute; Pre-Exp. Inv. e Post-Exp. Inv.	66
Tabella 8: Test ANOVA a misure ripetute; Post-Exp. Inv. e Differita Inv.	67
Tabella 9: Test ANOVA a misure ripetute; Pre-Exp. Inv e Differita Inv.....	68
Tabella 10: Statistiche descrittive suddivise per Tempo e Condizione della variabile RT medio.	71
Tabella 11: Analisi Custom Contrasts – Condizione*Tempo per la variabile RT medio (Tabella 1). Coefficienti di contrasto scelti (Tabella 2).	72
Tabella 12: Statistiche descrittive suddivise per Tempo e Condizione della variabile Errori totali.	73
Tabella 13: Statistiche descrittive suddivise per Tempo e Condizione della variabile Alerting corretto.....	74
Tabella 14: Statistiche descrittive in msec per i RTs medi del No cue e Double cue, suddivise per Condizione e Tempo.	76
Tabella 15: Statistiche descrittive in forma logaritmica per i RTs medi del No cue e Double cue, suddivise per Condizione e Tempo.....	77
Tabella 16: Statistiche descrittive suddivise per Tempo e Condizione della variabile Orienting corretto.	79
Tabella 17: Statistiche descrittive suddivise per Tempo e Condizione della variabile Executive control corretto.....	80
Tabella 18: Statistiche descrittive in msec per i RTs medi dei flankers incongruenti e dei flankers congruenti, suddivise per Condizione e Tempo.....	81
Tabella 19: Statistiche descrittive in forma logaritmica per i RTs medi dei flankers incongruenti e dei flankers congruenti, suddivise per Condizione e Tempo.	82

BIBLIOGRAFIA

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279.
- Allport, A. (1989). Visual attention. In M. I. Posner (Ed.), *Foundations of cognitive science*, 631–682. Cambridge, MA: MIT.
- Aston-Jones, G. S., Desimone, R., Driver, J., Luck, S. J., & Posner, M. I. (1999). Attention. In “Fundamental Neuroscience” (MJ Zigmond, FE Bloom, SC Landis, JL Roberts, and LR Squire, eds.) (tr. it. Neuroscienze. EdiSES, 2003).
- Barrett, A.M., Craver-Lemley, C.E. (2008). Is it what you see, or how you say it? Spatial bias in young and aged subjects. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14, 562–570.
- Bastian, A. J. (2008). Understanding sensorimotor adaptation and learning for rehabilitation. *Current opinion in neurology*, 21(6), 628-633.
- Beane, M., & Marrocco, R. T. (2004). Norepinephrine and acetylcholine mediation of the components of reflexive attention: implications for attention deficit disorders. *Progress in neurobiology*, 74(3), 167-181.
- Bedford, F. L. (1989). Constraints on learning new mappings between perceptual dimensions. *Journal of experimental psychology: Human perception and performance*, 15(2), 232.
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic resonance in medicine*, 34(4), 537-541.
- Biswal, B.B. (2012). Resting state fMRI: A personal history. *NeuroImage*, 62, 938-944.
- Broadbent, D. E. (1958). *Perception and communication*. New York: Oxford UP.
- Brocki, K., Clerkin, S. M., Guise, K. G., Fan, J., & Fossella, J. A. (2009). Assessing the molecular genetics of the development of executive attention in children: focus on genetic pathways related to the anterior cingulate cortex and dopamine. *Neuroscience*, 164(1), 241-246.

- Buch, E. R., Young, S., & Contreras-Vidal, J. L. (2003). Visuomotor adaptation in normal aging. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *10*(1), 55–63.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*(1), 1–38.
- Buckner, R. L., Krienen, F. M., & Yeo, B. T. (2013). Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. *Nature neuroscience*, *16*(7), 832–837.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of clinical neuropsychology*, *6*(4), 433–440.
- Callejas, A., Lupiáñez, J., Tudela, P. (2004). The three attentional networks: on their independence and interactions. *Brain Cognition*, *54* (3), 225–227.
- Callejas, A., Lupiáñez, J., Funes, M. J., & Tudela, P. (2005). Modulations among the alerting, orienting and executive control networks. *Experimental brain research*, *167*(1), 27–37.
- Campbell, N. L., Unverzagt, F., LaMantia, M. A., Khan, B. A., & Boustani, M. A. (2013). Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clinics in geriatric medicine*, *29*(4), 873–893.
- Charles, J., Sahraie, A., McGeorge, P. (2007). Hemispatial asymmetries in judgment of stimulus size. *Perception & Psychophysics*, *69*, 687–698.
- Cherry, E. C. (1953). Some experiments on the recognition of speech, with one and with two ears. *The Journal of the acoustical society of America*, *25*(5), 975–979.
- Chica, A.B., Thiebaut de Schotten, M., Toba, M., Malhotra, P., Lupianez, J., Bartolomeo, P. (2012). Attention networks and their interactions after right-hemisphere damage. *Cortex*, *48* (6), 654–663.
- Christophe, L., Chabanat, E., Delporte, L., Revol, P., Jacquin-Courtois, S., Volckmann, P., & Rossetti, Y. (2016). Prisms to shift pain away: Physiopathological and therapeutic exploration of CRPS with prism adaptation. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *59*, e145-e146.
- Cirillo, J., Todd, G., & Semmler, J. G. (2011). Corticomotor excitability and plasticity following complex visuomotor training in young and old adults. *The European journal of neuroscience*, *34*(11), 1847–1856.

- Clower, D. M., Hoffman, J. M., Votaw, J. R., Faber, T. L., Woods, R. P., & Alexander, G. E. (1996). Role of posterior parietal cortex in the recalibration of visually guided reaching. *Nature*, 383(6601), 618–621.
- Colent, C., Pisella, L., Bernieri, C., Rode, G., Rossetti, Y. (2000). Cognitive bias induced by visuo-motor adaptation to prisms: A simulation of unilateral neglect in normal individuals? *Neuroreport*, 11, 1899–1902.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 3(3), 201–215.
- Cristinzio, C., Bononi, M., Piacentini, S., Albanese, A., & Bartolomeo, P. (2013). Attentional networks in Parkinson's disease. *Behavioural neurology*, 27(4), 495–500.
- Crivelli, D., & Balconi, M. (2017). *Potenziare le funzioni esecutive nell'invecchiamento fisiologico: Protocolli di neuromodulazione e di empowerment cognitivo*. ITA.
- Crivelli, L., Farez, M. F., González, C. D., Fiol, M., Amengual, A., Leiguarda, R., & Correale, J. (2012). Alerting network dysfunction in early multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 18(4), 757–763.
- Cromarty, R. A., Schumacher, J., Graziadio, S., Gallagher, P., Killen, A., Firbank, M. J., Blamire, A., Kaiser, M., Thomas, A. J., O'Brien, J. T., Peraza, L. R., & Taylor, J. P. (2018). Structural Brain Correlates of Attention Dysfunction in Lewy Body Dementias and Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 347.
- Czaja, S. J., & Sharit, J. (1993). Age differences in the performance of computer-based work. *Psychology and aging*, 8(1), 59.
- de Jaeger, C. (2018). Fisiologia dell'invecchiamento. *EMC-Medicina Riabilitativa*, 25(2), 1-10.
- Deiber, M.P., Ibañez, V., Missonnier, P., Rodriguez, C., Giannakopoulos, P. (2013). Age-associated modulations of cerebral oscillatory patterns related to attention control. *Neuroimage*, 82, 531–46.
- Deutsch, J. A., & Deutsch, D. (1963). Some theoretical considerations. *Psychological review*, 70, 80–90.
- DeYoe, E. A., Bandettini, P., Neitz, J., Miller, D., & Winans, P. (1994). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the human brain. *Journal of neuroscience methods*, 54(2), 171-187.

- Dye, M. W. G., Baril, D. E., & Bavelier, D. (2007). Which aspects of visual attention are changed by deafness? the case of the attentional network test. *Neuropsychologia*, 45, 1801–1811.
- Eidelberg, D., & Galaburda, A. M. (1984). Inferior parietal lobule: divergent architectonic asymmetries in the human brain. *Archives of neurology*, 41(8), 843-852.
- Elsner, B., & Hommel, B. (2001). Effect anticipation and action control. *Journal of experimental psychology: human perception and performance*, 27(1), 229.
- Eriksen, B.A., & Eriksen, C.W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16, 143–149.
- Fan, J., Wu, Y., Fossella, J., & Posner, M. (2001). Assessing the heritability of attentional networks. *BMC Neuroscience*, 2, 14.
- Fan, J., McCandliss, B.D., Sommer, T., Raz, A., Posner, M.I. (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks, *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14 (3), 340 - 347.
- Fan, J., McCandliss, B. D., Fossella, J., Flombaum, J. I., & Posner, M. I. (2005). The activation of attentional networks. *NeuroImage*, 26(2), 471–479.
- Fan, J., Byrne, J., Worden, M. S., Guise, K. G., McCandliss, B. D., Fossella, J., Posner, M. I. (2007). The relation of brain oscillations to attentional networks. *Journal of Neuroscience*, 27, 6197–6206.
- Fan, J., Gu, X., Guise, G.K., Liu, X., Fossella, J., Wang, H., Posner, M.I. (2009). Testing the behavioral interaction and integration of attentional networks, *Brain Cognition*, 70 (2), 209 - 220.
- Fathi, D., Ueki, Y., Mima, T., Koganemaru, S., Nagamine, T., Tawfik, A., & Fukuyama, H. (2010). Effects of aging on the human motor cortical plasticity studied by paired associative stimulation. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(1), 90–93.
- Fernández, P. J., Campoy, G., García Santos, J. M., Antequera, M. M., García-Sevilla, J., Castillo, A., Antúnez, C., & Fuentes, L. J. (2011). Is there a specific pattern of attention deficit in mild cognitive impairment with subcortical vascular features? Evidence from the Attention Network Test. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 31(4), 268–275.
- Fernández-Ballesteros, R. (2008). *Active aging: The contribution of psychology*. Hogrefe Publishing GmbH.

- Fernandez-Duque, D., & Black, S. E. (2006). Attentional networks in normal aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *20*(2), 133–143.
- Fernandez-Ruiz, J., Diaz, R. (1999). Prism adaptation and after-effect: specifying the properties of a procedural memory system. *Learning and Memory*, *6*, 47–53.
- Fernandez-Ruiz, J., Hall, C., Vergara, P., & Diaz, R. (2000). Prism adaptation in normal aging: slower adaptation rate and larger aftereffect. *Brain research. Cognitive brain research*, *9*(3), 223–226.
- Fernandez-Ruiz, J., Diaz, R., Hall-Haro, C., Vergara, P., Mischner, J., Nuñez, L., Drucker-Colin, R., Ochoa, A., & Alonso, M. E. (2003). Normal prism adaptation but reduced after-effect in basal ganglia disorders using a throwing task. *The European journal of neuroscience*, *18*(3), 689–694.
- Ferreira, L. K., & Busatto, G. F. (2013). Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(3), 384-400
- Fossella, J., Sommer, T., Fan, J., Wu, Y., Swanson, J. M., Pfaff, D. W., & Posner, M. I. (2002). Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC neuroscience*, *3*, 14.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(27), 9673–9678.
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(26), 10046-10051.
- Frassinetti, F., Magnani, B., & Oliveri, M. (2009). Prismatic lenses shift time perception. *Psychological Science*, *20*(8), 949-954.
- Frasson, P., Ghiretti, R., Catricalà, E., Pomati, S., Marcone, A., Parisi, L., Rossini, P.M., Cappa, S.F., Mariani, C., Vanacore, N., Clerici, F. (2011). Free and cued selective reminding test: an Italian normative study. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *32*(6), 1057–1062.
- Gamboz, N., Zamarian, S., & Cavallero, C. (2010). Age-related differences in the attention network test (ANT). *Experimental aging research*, *36*(3), 287–305.

- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (2006). *Cognitive Neuroscience*. The biology of the mind, (2014). (tr. it. Neuroscienze cognitive. Zanichelli, 2015).
- Goedert, K. M., Leblanc, A., Tsai, S. W., & Barrett, A. M. (2010). Asymmetrical effects of adaptation to left- and right-shifting prisms depends on pre-existing attentional biases. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 16(5), 795–804.
- Greene, D.J., Barnea, A., Herzberg, K., Rassis, A., Neta, M., Raz, A., Zaidel, E. (2008). Measuring attention in the hemispheres: the lateralized attention network test (LANT). *Brain and cognition*, 66 (1), 21–31.
- Greenwald, A. G. (1970). Sensory feedback mechanisms in performance control: with special reference to the ideo-motor mechanism. *Psychological review*, 77(2), 73.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the national academy of sciences*, 100(1), 253–258.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental neuropsychology*, 3(1), 13-36.
- Gusnard, D. A., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature reviews neuroscience*, 2(10), 685-694.
- Hall, J. M., O'Callaghan, C., Shine, J. M., Muller, A. J., Phillips, J. R., Walton, C. C., Lewis, S. J., & Moustafa, A. A. (2016). Dysfunction in attentional processing in patients with Parkinson's disease and visual hallucinations. *Journal of Neural Transmission*, 123(5), 503–507.
- Harikumar, A., Evans, D. W., Dougherty, C. C., Carpenter, K. L. H., & Michael, A. M. (2021). A Review of the Default Mode Network in Autism Spectrum Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain connectivity*, 11(4), 253–263.
- Harris, C. S. (1965). Perceptual adaptation to inverted, reversed, and displaced vision. *Psychological review*, 72(6), 419.
- Harris, I. (2021). When the placebo effect is not an effect. *Acta orthopaedical*, 92(5), 501–502.
- Hay, J. C., Pick, H. L., & Ikeda, K. (1965). Visual capture produced by prism spectacles. *Psychonomic Science*, 2(1), 215–216.
- Held, R., & Hein, A. V. (1958). Adaptation of disarranged hand-eye coordination contingent upon re-afferent stimulation. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 87–90.

Helmholtz von, H. (1962). Helmholtz's treatise on physiological optics (J. P. C. Southall, Trans. and Ed.). New York, NY: Dover Publication (Original work published 1866).

Ishigami, Y., & Klein, R. M. (2009). Are individual differences in absentmindedness correlated with individual differences in attention? *Journal of Individual Differences*, 20, 220–237.

Ishigami, Y., & Klein, R. M. (2010). Repeated measurement of the components of attention using two versions of the Attention Network Test (ANT): Stability, isolability, robustness, and reliability. *Journal of neuroscience methods*, 190(1), 117–128.

Ishigami, Y., Lawrence, M. A., Klein, R. M., & Eskes, G. (2012). Attention networks and their interactions in healthy aging. *our future is aging: current research on knowledge, practice and policy*, Halifax, NS, Canada.

Jacquin-Courtois, S., Rode, G., Pisella, L., Boisson, D., & Rossetti, Y. (2008). Wheelchair driving improvement following visuo-manual prism adaptation. *Cortex*, 44(1), 90–96.

James, W. (1890). *The Principles of Psychology* (Vol. 1 & 2). Henry Holt and Company

Jeannerod, M., & Rossetti, Y. (1993). Visuomotor coordination as a dissociable visual function: experimental and clinical evidence. *Bailliere's clinical neurology*, 2(2), 439–460.

Jennings, J. M., Dagenbach, D., Engle, C. M., & Funke, L. J. (2007). Age-Related Changes and the Attention Network Task: An Examination of Alerting, Orienting, and Executive Function. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 14(4), 353–369.

Kausler, D. H. (1994). *Learning and memory in normal aging*. Academic Press.

Kerber, K. A., Enrietto, J. A., Jacobson, K. M., & Baloh, R. W. (1998). Disequilibrium in older people: a prospective study. *Neurology*, 51(2), 574–580.

Kincade, J. M., Abrams, R. A., Astafiev, S. V., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2005). An event-related functional magnetic resonance imaging study of voluntary and stimulus-driven orienting of attention. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(18), 4593–4604.

Kintzel, F., Ishigami, Y., & Eskes, G. A. (2015). Ready, set, point: the effects of alertness on prism adaptation in healthy adults. *Experimental brain research*, 233(5), 1441–1454.

Lehtonen, S. E. (2008). Self-reported inattention and hyperactivity-impulsivity as predictors of attention network efficiency. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, 68(12–B), 8402.

- Loftus, A. M., Nicholls, M. E., Mattingley, J. B., & Bradshaw, J. L. (2008). Left to right: representational biases for numbers and the effect of visuomotor adaptation. *Cognition*, *107*(3), 1048–1058.
- Lu, C. H., & Proctor, R. W. (1995). The influence of irrelevant location information on performance: A review of the Simon and spatial Stroop effects. *Psychonomic bulletin & review*, *2*, 174-207.
- Lu, H., Fung, A.W., Chan, S.S., Lam, L.C. (2016). Disturbance of attention network functions in Chinese healthy older adults: an intra-individual perspective. *International Psychogeriatrics*, *28*(2), 291–301.
- Luauté, J., Halligan, P., Rode, G., Jacquin-Courtois, S., & Boisson, D. (2006). Prism adaptation first among equals in alleviating left neglect: a review. *Restorative neurology and neuroscience*, *24*(4-6), 409–418.
- Luna, F. G., Marino, J., Roca, J., & Lupiáñez, J. (2018). Executive and arousal vigilance decrement in the context of the attentional networks: The ANTI-Vea task. *Journal of neuroscience methods*, *306*, 77-87.
- Luna, F.G., Roman-Caballero, R., Barttfeld, P., Lupianez, J., Martín-Arevalo, E. (2020). A High-Definition tDCS and EEG study on attention and vigilance: brain stimulation mitigates the executive but not the arousal vigilance decrement. *Neuropsychologia*, 107-447.
- Mackworth, A. K. (1976). Model-driven interpretation in intelligent vision systems. *Perception*; *5*(3), 349-70.
- MacLeod, J.W., Lawrence, M.A., McConnell, M.M., Eskes, G.A., Klein, R.M., Shore, D.I. (2010). Appraising the ANT: psychometric and theoretical considerations of the attention network test. *Neuropsychology*, *24* (5), 637–651.
- Mahoney, J. R., Verghese, J., Goldin, Y., Lipton, R., & Holtzer, R. (2010). Alerting, orienting, and executive attention in older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *16*(5), 877–889.
- Marrocco, R. T., & Davidson, M. C. (1998). Neurochemistry of attention. *The Attentive Brain*, ed Parasuraman R.
- Martin, T.A., Keating, J.G., Goodkin, H.P., Bastian, A.J., Thach, W.T. (1996). Throwing while looking through prisms II: specificity and storage of multiple gaze-throw calibrations. *Brain*, *119*, 1196–1211.

McDonough, I. M., Wood, M. M., & Miller Jr, W. S. (2019). Focus: Attention science: A review on the trajectory of attentional mechanisms in aging and the Alzheimer's disease continuum through the attention network test. *The Yale journal of biology and medicine*, 92(1), 37.

Menon V. (2023). 20 years of the default mode network: A review and synthesis. *Neuron*, 111(16), 2469–2487.

Michel, C. (2006). Simulating unilateral neglect in normals: Myth or reality? *Restorative Neurology and Neuroscience*, 24, 419–430.

Morris, A. P., Kritikos, A., Berberovic, N., Pisella, L., Chambers, C. D., & Mattingley, J. B. (2004). Prism adaptation and spatial attention: a study of visual search in normals and patients with unilateral neglect. *Cortex*, 40(4-5), 703-721.

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699.

Nattkemper, D., & Prinz, W. (1997). Stimulus and response anticipation in a serial reaction task. *Psychological Research*, 60(1), 98-112.

Nigam, Y., Knight, J., Bhattacharya, S., & Bayer, A. (2012). Physiological Changes Associated with Aging and Immobility. *Journal of Aging Research*, 2012.

Parasuraman, R., Greenwood, P. M., Kumar, R., & Fossella, J. (2005). Beyond heritability: neurotransmitter genes differentially modulate visuospatial attention and working memory. *Psychological science*, 16(3), 200-207.

Pauletti, C., Mannarelli, D., Locuratolo, N., Pollini, L., Currà, A., Marinelli, L., Rinalduzzi, S., & Fattapposta, F. (2017). Attention in Parkinson's disease with fatigue: evidence from the attention network test. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 124(3), 335–345.

Paulsen, J. S., Butters, N., Salmon, D. P., Heindel, W. C., & Swenson, M. R. (1993). Prism adaptation in Alzheimer's and Huntington's disease. *Neuropsychology*, 7(1), 73-81.

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*, 56(3), 303-308

Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild Cognitive Impairment: an overview. *CNS Spectrums*, 13(1), 45-53.

- Pirani, A., Tulipani, C., Neri, M. (2006). Italian translation of MoCA test and of its instructions.
- Pisella, L., Rossetti, Y., Michel, C., Rode, G., Boisson, D., Pélisson, D., & Tilikete, C. (2005). Ipsidirectional impairment of prism adaptation after unilateral lesion of anterior cerebellum. *Neurology*, *65*(1), 150–152.
- Pizzo, R., Urban, S., VAN DER Linden, M., Borradori-Tolsa, C., Freschi, M., Forcada-Guex, M., Hüppi, P., & Barisnikov, K. (2010). Attentional networks efficiency in preterm children. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *16*(1), 130–137.
- Posner, M. I. (1978). *Chronometric explorations of mind*. Lawrence Erlbaum.
- Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *The Quarterly journal of experimental psychology*, *32*(1), 3–25.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience*, *13*, 25–42.
- Posner, M. I., & Raichle, M. E. (1994). *Images of mind*. Scientific American Library/Scientific American Books.
- Posner, M. I., & Fan, J. (2001). *Attention as an organ system*. National Institutes of Health.
- Posner, M.I., Rothbart, M.K. (2007). Research on Attention Networks as a Model for the Integration of Psychological Science, *Annual of Review Psychology*, *58*, 1-23.
- Požgain, I., Požgain, Z., & Degmečić, D. (2014). Placebo and nocebo effect: a mini review. *Psychiatria Danubina*, *26*(2), 100–107.
- Prablanc, C., Panico, F., Fleury, L., Pisella, L., Nijboer, T., Kitazawa, S., & Rossetti, Y. (2020). Adapting terminology: clarifying prism adaptation vocabulary, concepts, and methods. *Neuroscience research*, *153*, 8–21.
- Qiu, H., Wang, J., Yi, W., Yin, Z., Wang, H., & Li, J. (2021). Effects of prism adaptation on unilateral neglect after stroke: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *100*(3), 259–265.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(2), 676–682.

- Redding, G. M., & Wallace, B. (1993). Adaptive coordination and alignment of eye and hand. *Journal of motor behavior*, 25(2), 75-88.
- Redding, G. M., & Wallace, B. (1996). Adaptive spatial alignment and strategic perceptual-motor control. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 22(2), 379–394.
- Redding, G. M., & Wallace, B. (2002). Strategic calibration and spatial alignment: A model from prism adaptation. *Journal of Motor Behavior*, 34(2), 126–138.
- Redding, G. M., Rossetti, Y., & Wallace, B. (2005). Applications of prism adaptation: a tutorial in theory and method. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 29(3), 431–444.
- Redding, G. M., & Wallace, B. (2006). Prism adaptation and unilateral neglect: review and analysis. *Neuropsychologia*, 44(1), 1–20.
- Redick, T. S., & Engle, R. W. (2006). Working memory capacity and attention network test performance. *Applied Cognitive Psychology*, 20, 713–721.
- Riout-Pedotti, M. S., Friedman, D., Hess, G., & Donoghue, J. P. (1998). Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nature neuroscience*, 1(3), 230-234.
- Roberts, K. L., Summerfield, A. Q., & Hall, D. A. (2006). Presentation modality influences behavioral measures of alerting, orienting, and executive control. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(4), 485-492.
- Robertson, I.H., Mattingley, J.B., Rorden, C., Driver, J. (1998). Phasic alerting of neglect patients overcomes their spatial deficit in visual awareness. *Nature*, 395, 169–172.
- Roca, J., Castro, C., López-Ramón, M. F., & Lupiáñez, J. (2011). Measuring vigilance while assessing the functioning of the three attentional networks: The ANTI-Vigilance task. *Journal of neuroscience methods*, 198(2), 312-324.
- Roca, J., Fuentes, L. J., Marotta, A., López-Ramón, M. F., Castro, C., Lupiáñez, J., & Martella, D. (2012). The effects of sleep deprivation on the attentional functions and vigilance. *Acta psychologica*, 140(2), 164-176.
- Roca, J., Crundall, D., Moreno-Ríos, S., Castro, C., & Lupiáñez, J. (2013). The influence of differences in the functioning of the neurocognitive attentional networks on drivers' performance. *Accident Analysis & Prevention*, 50, 1193-1206.
- Roller, C. A., Cohen, H. S., Kimball, K. T., & Bloomberg, J. J. (2002). Effects of normal aging on visuo-motor plasticity. *Neurobiology of aging*, 23(1), 117–123.

- Rosén, A., Sachs, L., Ekdahl, A., Westberg, A., Gerdhem, P., Kaptchuk, T. J., & Jensen, K. (2021). Surgeons' behaviors and beliefs regarding placebo effects in surgery. *Acta orthopaedica*, 92(5), 507–512.
- Rossetti, Y., Rode, G., Pisella, L., Farné, A., Li, L., Boisson, D., & Perenin, M. T. (1998). Prism adaptation to a rightward optical deviation rehabilitates left hemispatial neglect. *Nature*, 395(6698), 166–169.
- Rueda, M.R., Fan, J., McCandliss, B.D., Halparin, J.D., Gruber, D.B., Lercari, L.P., Posner, M.I. (2004). Development of attentional networks in childhood. *Neuropsychologia*, 42 (8), 1029–1040.
- Sanchis, C., Blasco, E., Luna, F. G., & Lupiáñez, J. (2020). Effects of caffeine intake and exercise intensity on executive and arousal vigilance. *Scientific reports*, 10(1), 8393.
- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., Michel, B., Puel, M., Volteau, M., Touchon, J., Verny, M., Dubois, B. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD. *Neurology*, 69 (19), 1859-1867.
- Sarrias-Arrabal, E., Izquierdo-Ayuso, G., & Vázquez-Marrufo, M. (2023). Attentional networks in neurodegenerative diseases: anatomical and functional evidence from the Attention Network Test. *Neurologia*, 38(3), 206–217.
- Schintu, S., Freedberg, M., Gotts, S. J., Cunningham, C. A., Alam, Z. M., Shomstein, S., & Wassermann, E. M. (2020). Prism Adaptation Modulates Connectivity of the Intraparietal Sulcus with Multiple Brain Networks. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 30 (9), 4747–4758.
- Serino, A., Barbiani, M., Rinaldesi, M. L., & Làdavas, E. (2009). Effectiveness of prism adaptation in neglect rehabilitation: A controlled trial study. *Stroke*, 40(4), 1392–1398.
- Serino, A., Bonifazi, S., Pierfederici, L., & Làdavas, E. (2007). Neglect treatment by prism adaptation: What recovers and for how long. *Neuropsychological Rehabilitation*, 17(6), 657-687.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge University Press.
- Sharaev, M. G., Zavyalova, V. V., Ushakov, V. L., Kartashov, S. I., & Velichkovsky, B. M. (2016). Effective Connectivity within the Default Mode Network: Dynamic Causal Modeling of Resting-State fMRI Data. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 14.

- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1997). Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *Journal of cognitive neuroscience*, 9(5), 648–663.
- Spreng, R. N., Stevens, W. D., Viviano, J. D., & Schacter, D. L. (2016). Attenuated anticorrelation between the default and dorsal attention networks with aging: evidence from task and rest. *Neurobiology of aging*, 45, 149-160.
- Stratton, G. M. (1897). Upright Vision and the Retinal Image. *Psychological Review*, 4(2), 182–187.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Szczepanski, S. M., Pinsk, M. A., Douglas, M. M., Kastner, S., & Saalmann, Y. B. (2013). Functional and structural architecture of the human dorsal frontoparietal attention network. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(39), 15806–15811.
- Tam, M., & Boulton-Lewis, G. (2012). *Active Ageing, Active Learning*. Springer Netherlands.
- Testa, R., Olivieri, F., Ceriello, A., & Sala, L. (2011). Biologia dell'invecchiamento. *La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio-Italian Journal of Laboratory Medicine*, 2(7), 65-72.
- Tian, Y., Dong, B., Ma, J., Zhou, S., Zhou, N., & Wang, K. (2010). Attention networks in children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B*, 19(3), 513–517.
- Treisman, A. M. (1969). Strategies and models of selective attention. *Psychological review*, 76(3), 282–299.
- Tsujimoto, K., Mizuno, K., Nishida, D., Tahara, M., Yamada, E., Shindo, S., Kasuga, S., & Liu, M. (2019). Prism adaptation changes resting-state functional connectivity in the dorsal stream of visual attention networks in healthy adults: A fMRI study. *Cortex*, 119, 594–605.
- Turriziani, P., Chiamonte, G., Mangano, G. R., Bonaventura, R. E., Smirni, D., & Oliveri, M. (2021). Improvement of phonemic fluency following leftward prism adaptation. *Scientific reports*, 11(1), 7313.

- Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. In D. J. Ingle, M. A. Goodale, & R. J. W. Mansfield (Eds.), *Analysis of visual behavior* (pp. 549-586). MIT Press.
- Urbanek, C., Weinges-Evers, N., Bellmann-Strobl, J., Bock, M., Dörr, J., Hahn, E., Neuhaus, A. H., Opgen-Rhein, C., Ta, T. M., Herges, K., Pfueller, C. F., Radbruch, H., Wernecke, K. D., Ohlraun, S., Zipp, F., Dettling, M., & Paul, F. (2010). Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *16*(1), 93–99.
- Van Dam, N. T., Sano, M., Mitsis, E. M., Grossman, H. T., Gu, X., Park, Y., Hof, P. R., & Fan, J. (2013). Functional neural correlates of attentional deficits in amnesic mild cognitive impairment. *PloS one*, *8*(1), e54035.
- Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., Spildooren, J., Vercruyse, S., Nieuwboer, A., & Kerckhofs, E. (2011). Freezing of gait in Parkinson disease is associated with impaired conflict resolution. *Neurorehabilitation and neural repair*, *25*(8), 765–773.
- Vazquez-Marrufo, M., Galvao-Carmona, A., González-Rosa, J. J., Hidalgo-Munoz, A. R., Borges, M., Ruiz-Peña, J. L., & Izquierdo, G. (2014). Neural correlates of alerting and orienting impairment in multiple sclerosis patients. *PLoS One*, *9*(5), e97226.
- Wang, J., Liu, J., Wang, Z., Sun, P., Li, K., & Liang, P. (2019). Dysfunctional interactions between the default mode network and the dorsal attention network in subtypes of amnesic mild cognitive impairment. *Aging (Albany NY)*, *11*(20), 9147-9166.
- Weiner, M. J., Hallett, M., Funkenstein, H.H. (1983). Adaptation to lateral displacement of vision in patients with lesions of the central nervous system. *Neurology*, *33*, 766-772.
- Welch, R. B. (1974). Research on adaptation to rearranged vision: 1966-1974. *Perception*, *3*(4), 367–392.
- Welch, R. B. (1978). *Perceptual modification*, Academic Press, New York.
- Welch, R. B., & Warren, D. (1986). *Handbook of perception and human performance*, vol 1, sensory processes and perception.
- Westlye, L. T., Grydeland, H., Walhovd, K. B., & Fjell, A. M. (2011). Associations between regional cortical thickness and attentional networks as measured by the attention network test. *Cerebral cortex*, *21*(2), 345-356.
- Wilf, M., Serino, A., Clarke, S., & Crottaz-Herbette, S. (2019). Prism adaptation enhances decoupling between the default mode network and the attentional networks. *NeuroImage*, *200*, 210–220.

Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine*, 256(3), 240–246.

Wishart, L. R., & Lee, T. D. (1997). Effects of aging and reduced relative frequency of knowledge of results on learning a motor skill. *Perceptual and motor skills*, 84(3), 1107–1122.

Wojtowicz, M., Omisade, A., & Fisk, J. D. (2013). Indices of cognitive dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis: intra-individual variability, processing speed, and attention network efficiency. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 19(5), 551–558.

Yan, J. H., Thomas, J. R., & Stelmach, G. E. (1998). Aging and rapid aiming arm movement control. *Experimental aging research*, 24(2), 155–168.

Zhang, Z., Zheng, H., Liang, K., Wang, H., Kong, S., Hu, J., Wu, F., & Sun, G. (2015). Functional degeneration in dorsal and ventral attention systems in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an fMRI study. *Neuroscience letters*, 585, 160–165.

Zheng, J. O., Yu, L., Huang, D. H., Cao, X. L., Chen, Z. R., & Ye, W. (2015). Reduced self-regulation of cerebrum contributes to executive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(6), 9610–9619.

Zhou, H. X., Chen, X., Shen, Y. Q., Li, L., Chen, N. X., Zhu, Z. C., Castellanos, F. X., & Yan, C. G. (2020). Rumination and the default mode network: Meta-analysis of brain imaging studies and implications for depression. *NeuroImage*, 206, 116-287.

Zhou, S., Chen, X., Wang, C., Yin, C., Hu, P., & Wang, K. (2012). Selective attention deficits in early and moderate stage Parkinson's disease. *Neuroscience letters*, 509(1), 50–55.

Zhou, X., Zhang, Z., Liu, J., Qin, L., Pang, X., & Zheng, J. (2019). Disruption and lateralization of cerebellar-cerebral functional networks in right temporal lobe epilepsy: A resting-state fMRI study. *Epilepsy & behavior: E&B*, 96, 80–86.

APPENDICE

Università degli Studi di Pavia

Scheda raccolta dati

Case Report Form

**Studio sulla stimolazione cognitiva dell'attenzione in anziani sani
tramite l'adattamento prismatico**

ID Partecipanti.....

N°

In caso negativo, spuntare i criteri insoddisfatti nell'elenco fornito (spuntare tutte le voci pertinenti)

1. Firma del consenso informato e sottoscrizione a collaborare a tutte le procedure dello studio;
2. Età compresa tra 65 e 90 anni;
3. Assenza in anamnesi di patologie neurologiche o psichiatriche;
4. Assenza in anamnesi di disturbi sensoriali primari non corretti o disturbi sensoriali ingravescenti (problemi di vista, tatto, etc.);
5. Punteggio al MoCA (MONTreal Cognitive Assessment) nella norma;
6. Punteggio al FCSRT-P (Free and Cued Selective Reminding Test Picture version) nella norma.

Eleggibilità per l'esclusione Criteri di esclusione

1. Questo soggetto ha soddisfatto uno qualsiasi dei criteri di esclusione, come specificato dal protocollo?

Sì No

In caso affermativo, spuntare i criteri insoddisfatti nell'elenco fornito (spuntare tutte le voci pertinenti)

1. Mancata sottoscrizione del Consenso Informato e consenso a collaborare a tutte le procedure dello studio.
2. Età inferiore a 65 anni o superiore ad 90 anni;
3. Presenza in anamnesi di patologie neurologiche o psichiatriche;
4. Presenza in anamnesi di disturbi sensoriali primari non corretti o disturbi sensoriali ingravescenti (problemi di vista, tatto, etc.);
5. Punteggio deficitario al MoCA (MONTreal Cognitive Assessment);
6. Punteggio deficitario al FCSRT-P (Free and Cued Selective Reminding Test Picture version).

Data _____

Firma sperimentatore _____

Valutazione neuropsicologica

Punteggio grezzo

Punteggio corretto

Punteggio equivalente

MoCA

FCSRT - Immagini

R.I. Libera

R.I. Guidata

R.D. Libera

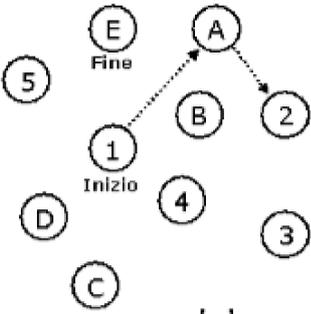
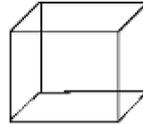
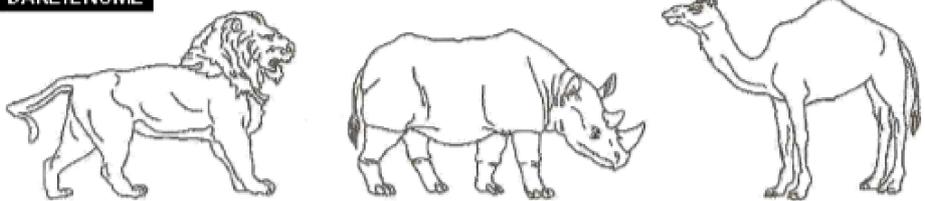
R.D. Guidata

Questionario manualità Edinburgh (Oldfield, 1971)

		L	R
1	Scrivere		
2	Disegnare		
3	Lanciare		
4	Usare le forbici		
5	Usare uno spazzolino per i denti		
6	Usare un coltello (senza forchetta)		
7	Usare un cucchiaio		
8	Usare una scopa (impugnatura superiore)		
9	Accendere un fiammifero		
10	Aprire scatola (coperchio)		
I	Con quale piede preferisce calciare?		
II	Quale occhio usa se ne deve usare uno solo?		

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

Nome: _____
 Sclerità: _____ Data nascita: _____
 Sesso: _____ Data: _____

VISUO SPAZIALE/ESECUTIVA		Copia il cubo 	Disegna un OROLOGIO (alle undici e dieci) (3 punti)	PUNTI
	[]	[]	[] [] [] Quadrante Numeri Lancette	___/5
DAREILNOME				___/3
MEMORIA	Leggi la lista di parole, il soggetto deve ripeterle. Tentare il richiamo dopo 5 minuti.	FACCIA VELLUTO CHIESA MARGHERITA ROSSO 1' tentativo 2' tentativo		Nessun punto
ATTENZIONE	Leggi lista di numeri (1 numero al secondo)	Il soggetto deve ripeterli nello stesso ordine: [] 2 1 8 5 4 Il soggetto deve ripeterli in ordine inverso: [] 7 4 2		___/2
	Leggi la lista di lettere. Il soggetto deve battere le mani a ogni lettera A. Nessun punto con 2 o piú errori. [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB			___/1
	Serie di sottrazioni partendo da 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 o 5 sottrazioni corrette: 3 punti, 2 o 3 corrette: 2 punti, 1 corretta: 1 punto, 0 corrette: 0 punti			___/3
LINGUAGGIO	Ripeti: So solo che Giovanni è l'unico da aiutare oggi. [] Il gatto si nascondeva sempre sotto la poltrona quando i cani erano nella stanza. [] Ridità / Cita il massimo numero di parole che cominciano con la lettera F in un minuto. [] ____ (se ≥ 11 parole)			___/2 ___/1
ASTRAZIONE	Similitudine tra, esempio banana - arancia = frutta [] treno - bid [] orologio - righello			___/2
RICORDO	Deve ricordare le parole: FACCIA VELLUTO CHIESA MARGHERITA ROSSO			Punti solo per parole ricordate senza suggerimento ___/5
RITARDATO	SENZA SUGGERIMENTO [] [] [] [] []			
Opzionale	Suggerimento categoria Suggerimento di piú scelte			
ORIENTAMENTO	[] Data [] Mese [] Anno [] Giorno [] Luogo [] Città			___/6
© Z. Nasreddine MD Version 7.0 www.mocatest.org Normale: ≥ 26/30				Totale _____ / 30 Aggiungere un punto se la sclerità è ≤ 12 anni

Somministrato da: _____

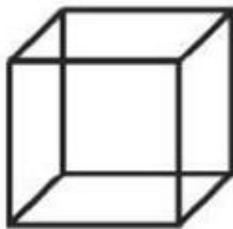
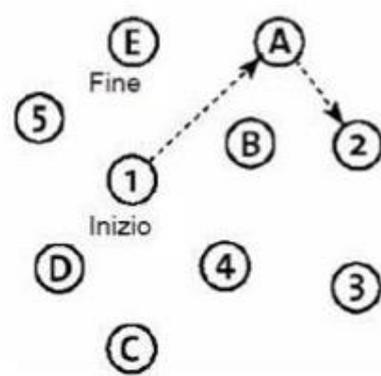
Table 3 Adjustments to be added to, or subtracted from, the raw scores according to age and education (expressed as years of schooling)

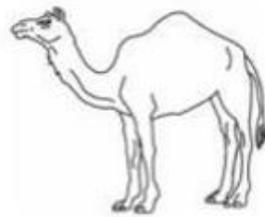
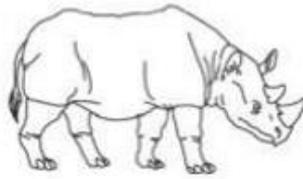
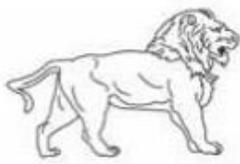
Education	Age							
	55	60	65	70	75	80	85	
5	-0.841	0.034	0.909	1.784	2.659	3.534	4.409	
8	-2.663	-1.788	-0.913	-0.038	0.837	1.712	2.587	
13	-3.832	-2.957	-2.082	-1.206	-0.332	0.543	1.418	
17	-4.271	-3.396	-2.521	-1.646	-0.771	0.104	0.979	
19	-4.422	-3.547	-2.672	-1.796	-0.922	-0.047	0.828	

Table 4 Equivalent scores (ES) classification of adjusted scores

Equivalent scores	Score interval	Density	Cumulative frequency
ES = 0	0 → 17.362	6	6
ES = 1	17.363 → 19.500	16	22
ES = 2	19.501 → 21.562	36	58
ES = 3	21.563 → 23.361	54	112
ES = 4	>23.361	113	225

ES = 0 corresponds to an inferentially controlled judgement of being below the norm; 4 is equal or better than the 50th percentile; 1, 2 and 3 are intermediate between 0 and 4 on a quasi-interval scale





FCSRT- Immagini

Lista di Parole (Items)	Cue Semantico	FASE DI CODIFICA			Rievocazione Immediata (RI)						Rievocazione Differita (RD)	
		Pointing	Denominazione	Verifica con Cue I II	Trial 1		Trial 2		Trial 3		Libera	Facilitata
POMODORO	VERDURA				Libera	Facilitata	Libera	Facilitata	Libera	Facilitata	Libera	Facilitata
LETTO	MOBILE											
LEONE	ANIMALE FEROCO											
MARTELLLO	ATTREZZO											
CANE	ANIMALE DOMESTICO											
FORCHETTA	UTENSILE DA CUCINA											
NOCE	FRUTTA SECCA											
CASCO	SI INDOSSA											
MELA	FRUTTA FRESCA											
AEREO	MEZZO DI TRASPORTO											
ROSA	FIORE											
TROMBA	STRUMENTO MUSICALE											
Intrusioni												
Totale Rievocazioni												
Tot. Intrusioni												

KIA del Neuropsicologia Italiana - Beneda-Bodoff C., Gaspari F., Ghisleni E.
Società Italiana di Neuropsicologia - Bologna (2011)

Table 3 Age, gender and education adjustment grids for FCSRT immediate and delayed-free recall

		Age											
		40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95
(a) Immediate free recall													
Males ^a													
Education													
5	-3.66	-2.90	-2.13	-1.37	-0.60	0.16	0.93	1.69	2.46	3.22	3.99	4.75	
8	-4.28	-3.51	-2.75	-1.98	-1.22	-0.45	0.31	1.08	1.84	2.61	3.37	4.14	
13	-5.09	-4.32	-3.56	-2.79	-2.03	-1.26	-0.50	0.27	1.03	1.80	2.56	3.33	
17	-5.63	-4.86	-4.10	-3.33	-2.57	-1.80	-1.04	-0.27	0.49	1.26	2.02	2.79	
Females ^b													
Education													
5	-2.39	-1.62	-0.86	-0.09	0.67	1.44	2.20	2.97	3.73	4.50	5.26	6.03	
8	-3.01	-2.24	-1.48	-0.71	0.05	0.82	1.58	2.35	3.11	3.88	4.64	5.41	
13	-3.82	-3.05	-2.29	-1.52	-0.76	0.01	0.77	1.54	2.30	3.07	3.83	4.60	
17	-4.35	-3.59	-2.82	-2.06	-1.29	-0.53	0.24	1.00	1.77	2.53	3.30	4.06	
(b) Delayed free recall ^c													
	-1.44	-1.17	-0.90	-0.63	-0.36	-0.09	0.18	0.45	0.72	0.99	1.26	1.53	

^a Corrected score = raw score + [(age - 66.61) × 0.153] - [(√education - 3.24) × 1.042] + 0.637

^b Corrected score = raw score + [(age - 66.61) × 0.153] - [(√education - 3.24) × 1.042] - 0.637

^c Corrected score = raw score + 0.054 × (age - 66.61)

Table 4 FCSRT: cutoff scores and equivalent scores

Equivalent scores	IFR ^a	ITR ^b	DFR ^c	DTR ^b	ISC ^b	Number of intrusions ^b
0	0-19.59	<35	0-6.31	<11	<0.9	> 0
1	19.60-22.53	-	6.32-7.66	-	-	-
2	22.54-25.46	-	7.67-9.00	-	-	-
3	25.47-28.40	-	9.01-10.34	-	-	-
4	28.41-36	-	10.35-12	-	-	-

ADATTAMENTO PRISMATICO

<i>TRIAL</i>	<i>POSIZIONE STIMOLO</i>	<i>DEVIAZIONE (LATO/CM)</i>
<i>1</i>	D	
<i>2</i>	D	
<i>3</i>	S	
<i>4</i>	C	
<i>5</i>	S	
<i>6</i>	C	
<i>7</i>	C	
<i>8</i>	D	
<i>9</i>	S	
<i>10</i>	C	
<i>11</i>	S	
<i>12</i>	D	
<i>13</i>	S	
<i>14</i>	C	
<i>15</i>	D	
<i>16</i>	C	
<i>17</i>	S	
<i>18</i>	C	
<i>19</i>	D	
<i>20</i>	D	
<i>21</i>	S	
<i>22</i>	S	
<i>23</i>	C	
<i>24</i>	D	
<i>25</i>	C	
<i>26</i>	D	
<i>27</i>	S	
<i>28</i>	C	
<i>29</i>	D	
<i>30</i>	S	
<i>31</i>	C	
<i>32</i>	D	
<i>33</i>	S	
<i>34</i>	S	
<i>35</i>	C	
<i>36</i>	D	

<i>37</i>	D	
<i>38</i>	D	
<i>39</i>	C	
<i>40</i>	S	
<i>41</i>	C	
<i>42</i>	S	
<i>43</i>	D	
<i>44</i>	C	
<i>45</i>	C	
<i>46</i>	S	
<i>47</i>	D	
<i>48</i>	D	
<i>49</i>	S	
<i>50</i>	D	
<i>51</i>	S	
<i>52</i>	D	
<i>53</i>	S	
<i>54</i>	C	
<i>55</i>	C	
<i>56</i>	S	
<i>57</i>	D	
<i>58</i>	C	
<i>59</i>	S	
<i>60</i>	D	
<i>61</i>	S	
<i>62</i>	D	
<i>63</i>	D	
<i>64</i>	S	
<i>65</i>	D	

<i>66</i>	C	
<i>67</i>	C	
<i>68</i>	S	
<i>69</i>	C	
<i>70</i>	S	
<i>71</i>	D	
<i>72</i>	S	
<i>73</i>	D	
<i>74</i>	C	
<i>75</i>	D	
<i>76</i>	S	
<i>77</i>	C	
<i>78</i>	S	
<i>79</i>	D	
<i>80</i>	C	
<i>81</i>	S	
<i>82</i>	D	
<i>83</i>	S	
<i>84</i>	C	
<i>85</i>	C	
<i>86</i>	D	
<i>87</i>	D	
<i>88</i>	C	
<i>89</i>	C	
<i>90</i>	S	
<i>91</i>	D	
<i>92</i>	C	
<i>93</i>	D	

<i>94</i>	C	
<i>95</i>	C	
<i>96</i>	C	
<i>97</i>	S	
<i>98</i>	D	
<i>99</i>	S	
<i>100</i>	D	
<i>101</i>	C	
<i>102</i>	S	
<i>103</i>	C	
<i>104</i>	D	
<i>105</i>	S	
<i>106</i>	S	
<i>107</i>	C	
<i>108</i>	S	
<i>109</i>	D	
<i>110</i>	D	
<i>111</i>	C	
<i>112</i>	S	
<i>113</i>	S	
<i>114</i>	C	
<i>115</i>	D	
<i>116</i>	S	
<i>117</i>	C	
<i>118</i>	D	
<i>119</i>	S	
<i>120</i>	C	

AFTER EFFECTS IMMEDIATI

<i>TRIAL</i>	<i>POSIZIONE STIMOLO</i>	<i>DEVIAZIONE (LATO/CM)</i>
<i>1</i>	C	
<i>2</i>	S	
<i>3</i>	D	
<i>4</i>	S	
<i>5</i>	D	
<i>6</i>	C	
<i>7</i>	C	
<i>8</i>	S	
<i>9</i>	D	
<i>10</i>	S	
<i>11</i>	C	
<i>12</i>	S	
<i>13</i>	D	
<i>14</i>	C	
<i>15</i>	D	

AFTER EFFECTS IMMEDIATI

<i>TRIAL</i>	<i>POSIZIONE STIMOLO</i>	<i>DEVIAZIONE (LATO/CM)</i>
<i>1</i>	D	
<i>2</i>	C	
<i>3</i>	S	
<i>4</i>	C	
<i>5</i>	D	
<i>6</i>	S	
<i>7</i>	D	
<i>8</i>	C	
<i>9</i>	S	
<i>10</i>	D	
<i>11</i>	D	
<i>12</i>	S	
<i>13</i>	C	
<i>14</i>	S	
<i>15</i>	C	