

800^{1222·2022}
ANNI



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

**Università Degli Studi Di Padova
Dipartimento di Psicologia Generale**

Corso Di Laurea Magistrale In Psicologia Clinica

Tesi di laurea magistrale

**LA PERCEZIONE DEL TEMPO IMPLICITO E DEL TEMPO
ESPLICITO IN SOGGETTI CON LESIONI FOCALI AL
CERVELLETTO**

**IMPLICIT AND EXPLICIT TIMING IN PATIENTS WITH CEREBELLAR
STROKE**

Relatrice

Prof.ssa Giovanna Mioni

Laureanda: Angela Colotta

Matricola: 2014832

Anno Accademico 2021/2022

SOMMARIO

1. LA PERCEZIONE DEL TEMPO	3
1.1. <i>Modelli di riferimento.....</i>	5
1.2. <i>Metodi per indagare la percezione del tempo.....</i>	9
1.3. <i>Basi neurali della percezione del tempo</i>	10
1.4. <i>Tempo esplicito</i>	18
1.4.1. <i>Basi neurali del Tempo Esplicito</i>	20
1.5. <i>Tempo Implicito</i>	22
1.5.1. <i>Basi neurali del Tempo Implicito</i>	29
2. LESIONI FOCALI ACQUISITE	33
2.1. <i>Lesioni focali al cervelletto.....</i>	33
2.2. <i>Studi sul cervelletto mediante l'utilizzo della Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS).....</i>	48
3. RICERCA SPERIMENTALE POTIS	55
3.1. <i>Introduzione e metodo.....</i>	55
3.2. <i>Soggetti</i>	56
3.3. <i>Compiti e procedura sperimentale.....</i>	59
3.3.1. <i>Compiti utilizzati per il Tempo Esplicito</i>	59
3.3.1.1. <i>Finger Tapping.....</i>	59
3.3.1.2. <i>Bisection Task.....</i>	60
3.3.2. <i>Compiti utilizzati per il Tempo Implicito</i>	61

3.3.2.1. <i>Temporal Monitoring</i>	61
3.3.2.2. <i>Temporal Orienting</i>	62
3.4. <i>Risultati Tasks di Tempo Esplicito</i>	63
3.4.1. <i>Risultati Finger Tapping</i>	63
3.4.2. <i>Risultati Bisection Task</i>	65
3.5. <i>Risultati Tasks di Tempo Implicito</i>	66
3.5.1. <i>Risultati Temporal Monitoring</i>	66
3.5.2. <i>Risultati Temporal Orienting</i>	67
3.6. <i>Discussione</i>	70
3.6.1. <i>Finger Tapping</i>	71
3.6.2. <i>Bisection Task</i>	72
3.6.3. <i>Temporal Monitoring</i>	73
3.6.4. <i>Temporal Orienting</i>	75
3.7. <i>Conclusioni</i>	77
BIBLIOGRAFIA	79

“Che cos'è allora il tempo?

Se nessuno me lo chiede, so di cosa si tratta;

se voglio spiegarlo a chi chiede, non lo so.”

Sant' Agostino, Confessioni – Libro XI.

1. LA PERCEZIONE DEL TEMPO

La percezione del tempo, ovvero la durata soggettiva risultante dall'interazione tra esperienza personale e condizioni ambientali (Marinho et al., 2019), è circostanza che accomuna ciascun essere vivente. Essa si pone come fondamento della sopravvivenza in quanto permette di anticipare, organizzare e pianificare le azioni da svolgere – sia nell'immediato sia in un arco temporale più ampio – tramite la stima degli intervalli temporali.

Vari contributi neuroscientifici hanno messo in luce l'influenza di diverse componenti sulle stime della durata temporale; tra queste rientrano funzioni cognitive quali attenzione, memoria di lavoro e memoria a lungo termine (Brown, 1997; Taatgen, Van Rijn, & Anderson, 2007), stati d'animo ed emozioni (Wittmann et al. 2006; Droit-Volet & Meck, 2007; Noulhiane et al., 2007), nonché tratti di personalità (Rammsayer, 1997) e livello di benessere soggettivo.

È possibile distinguere due differenti cronometraggi: la stima prospettica e la stima retrospettiva (Brown & Stubbs, 1988; Eisler, Eisler, & Montgomery, 2004; Hicks, Miller, & Kinsbourne, 1976; Predebon, 1996). La prima fa

riferimento ad una stima temporale nell'immediato: l'osservatore deve giudicare un intervallo temporale ancora in essere e scegliere di esprimere questo suo giudizio mediante una stima verbale, una riproduzione dell'intervallo, una produzione dell'intervallo – viene specificata una durata temporale da produrre – o, infine, la comparazione con intervalli temporali precedentemente elaborati.

Differentemente, la stima retrospettiva fa riferimento alla durata di un intervallo non più in essere in quanto già trascorso. L'osservatore deve ricostruire una durata temporale a posteriori partendo dalle informazioni disponibili in memoria a breve termine – per intervalli di millisecondi – o a lungo termine – per intervalli più lunghi (Ornstein 1970; Flaherty, Freidin, & Sautu, 2005). Per ottemperare a questa richiesta, il soggetto potrà esporre verbalmente la valutazione dell'intervallo temporale attraverso unità di misura quali secondi o minuti – stima verbale – o riprodurre l'intervallo temporale precedentemente presentato ad esempio premendo un tasto – riproduzione dell'intervallo (Ornstein 1970; Flaherty, Freidin, & Sautu, 2005). Dunque, in un paradigma prospettico il partecipante sa in anticipo che dovrà stimare la durata dell'intervallo che gli verrà mostrato, al contrario, in un paradigma retrospettivo il partecipante non è a conoscenza della successiva richiesta di stima temporale (Mioni et al., 2020).

Per il presente progetto di tesi abbiamo condotto uno studio sperimentale basato sul tempo prospettico – esplicito ed implicito –, confrontando la percezione temporale di pazienti con lesioni focali al cervelletto con soggetti sani giovani ed anziani.

1.1. Modelli di riferimento

La prima ipotesi dell'esistenza di un processo psicofisiologico di valutazione del tempo è stata proposta nel 1927 da Marcel: utilizzando il metodo della diatermia, ovvero il passaggio di cariche elettriche ad alta frequenza, l'alterazione della temperatura corporea dei partecipanti ha influenzato lo svolgimento dei compiti di riproduzione e stima temporale. In particolare, questo esperimento mostra empiricamente come l'aumento della temperatura corporea è correlata ad una produzione di intervalli più brevi e a giudizi di stima di intervallo più lunghi (Wearden, 2019). Qualche anno più tardi, Creelman ipotizza l'esistenza di un meccanismo neurale in grado di computare gli input di un intervallo temporale da stimare (Creelman, 1962).

Riprendendo queste prime intuizioni, gli autori Gibbon, Church & Meck (1984) e Treisman (1963) hanno postulato il modello più noto relativo alle stime sulle durate temporali, il *modello pacemaker-accumulatore* (Gibbon et al, 1984; Treisman, 1963). Le basi di questo pacemaker neurale sono state individuate nel sistema dopaminergico e nei gangli della base, in particolare lo striato – nucleo caudato e putamen - e nella substantia nigra (Meck, Penney, & Pouthas, 2008; Buhusi & Meck, 2005). In ogni essere vivente è presente un orologio cerebrale interno, rappresentato da un pacemaker il quale, a seguito della presentazione di un intervallo temporale, emette impulsi ad un accumulatore servendosi di un interruttore. L'accumulatore si attiva e inizia a contare gli impulsi emessi dal pacemaker grazie alla chiusura dell'interruttore; viceversa, durante compiti non temporali, l'interruttore resta aperto non permettendo dunque l'accumulo di input e impedendo la conseguente attivazione dell'accumulatore. Il contenuto di impulsi, prodotti dal pacemaker interno e raccolto nell'accumulatore, cresce come una funzione lineare del

tempo reale (Piras & Coull, 2011). A seguito di questi passaggi, il numero degli impulsi accumulati viene trasmesso al magazzino di memoria. Per poter essere in grado di esprimere un giudizio temporale sulla durata di un intervallo, gli impulsi conteggiati dall'accumulatore devono essere processati dalla memoria di lavoro o dalla memoria a lungo termine. Facendo riferimento a questa fase del processo, gli stessi autori (1984) hanno dato supporto alla "*Scalar Expectancy Theory*" (SET) secondo la quale la memoria di lavoro permette di mantenere gli impulsi elaborati poco prima dall'accumulatore, mentre la memoria a lungo termine – riuscendo a conservare per maggior tempo gli impulsi – permette il confronto con intervalli temporali precedentemente elaborati. Il soggetto, a seguito di quest'ultimo processo, è in grado di stimare l'intervallo temporale come uguale, più lungo o più breve rispetto ad intervalli temporali già immagazzinati (figura 1).

Questa teoria, dunque, vede il susseguirsi di tre fasi: fase dell'orologio, fase della memoria e fase di decisione. Nella prima fase, protagonista è l'accumulatore, poiché fornisce la materia prima per stimare l'intervallo temporale. Nella fase di memoria, subentrano sia la memoria di lavoro sia la memoria a lungo termine: il contenuto stimato viene trattenuto nella memoria di lavoro al fine di permettere il confronto con il numero di impulsi accumulati nelle prove precedenti – contenuto processato dalla memoria a lungo termine. Nell'ultima fase, quella decisionale, il soggetto è in grado, dopo aver confrontato i valori ottenuti dai due sistemi di memoria, di decidere l'adeguata risposta temporale (Mioni, Grondin, Bardi & Stablum, 2020).

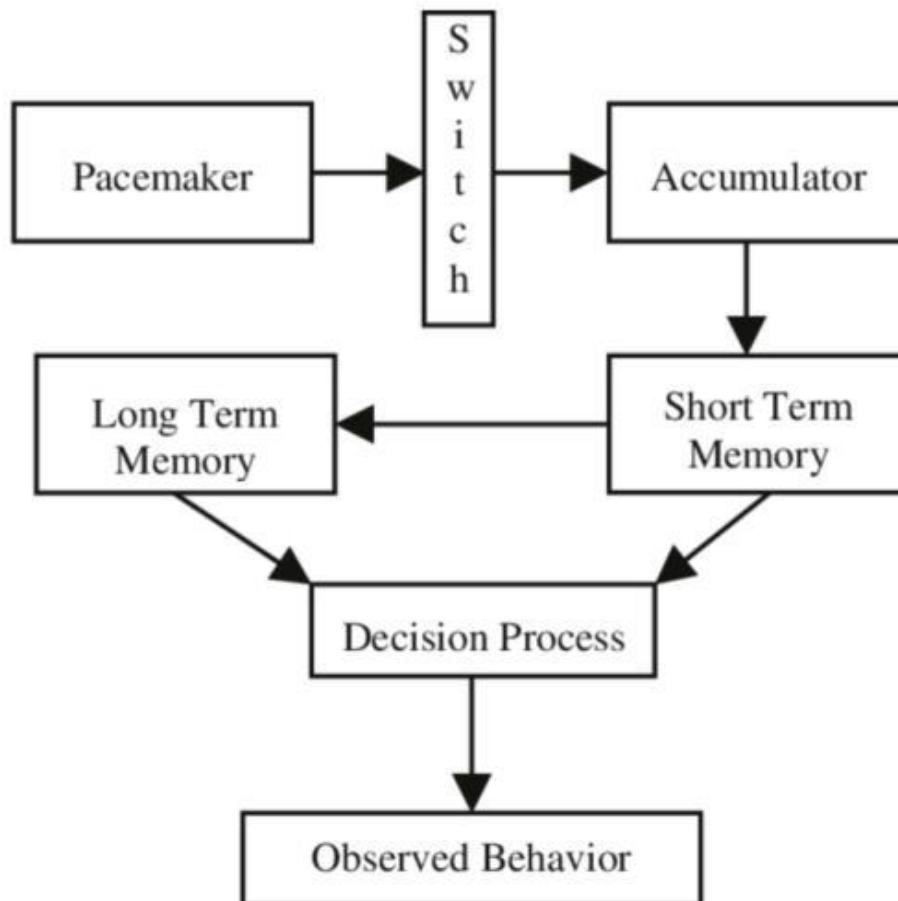


Figura 1. Schema del “Pacemaker Accumulator Model” degli autori Gibbon, Curch, & Meck (1984) & Treisman (1963).

Nonostante ancora oggi questo sia il modello psicologico con maggiori evidenze e riscontri empirici, non tutti gli studiosi dell’argomento lo condividono; il principale elemento di disaccordo è dato dalla centralizzazione di un unico orologio neurale. Molti neuroscienziati, infatti, sostengono che il tempo derivi da cambiamenti neurali di aree funzionalmente distribuite: l’ipotesi dell’esistenza di più aree cerebrali specializzate a tale elaborazione temporale è stata definita “*State-dependent network*” (Karmarkar & Buonomano, 2007).

Buhusi e Meck (2009), condividendo questa ipotesi, propongono il modello dell’orologio multiplo che postula l’esistenza di più clock interni indipendenti

l'uno dall'altro e aventi risorse di memoria di lavoro separate. Il supporto neurobiologico dei loro risultati è dato dall'attivazione sia dello striato e della corteccia prefrontale nei compiti di temporizzazione sia di diverse regioni del cervello – corteccia prefrontale, cervelletto, striato e nucleo soprachiasmatico – durante le principali scale temporali (Buhusi & Meck, 2009). Gli stessi autori discutono come il tempo psicologico relativo sia ancora oggetto di dibattito, nonostante anche Albert Einstein abbia riconosciuto la sua somiglianza con la relatività del tempo fisico: orologi dipendenti dal contesto registrano in modo diverso un dato intervallo di tempo (Buhusi & Meck, 2009). *“Quando un uomo si siede con una bella ragazza per un'ora, sembra un minuto. Ma lascio sedere su una stufa calda per un minuto ed è più lungo di un'ora. Questa è la relatività.”* (Buhusi & Meck, 2009). Riprendendo il modello *“Attentional Gate Model”* di Zakay & Block (1996) – modello di percezione temporale che integra l'idea di un orologio interno con il ruolo dell'attenzione – il funzionamento del cronometro dipende dall'attenzione. Gestendo gli impulsi, l'attenzione consente l'anticipazione degli eventi che verrà successivamente processata dalla memoria di lavoro (Harrington, Lee, Boyd, Rapcsak, & Knight, 2004). Basandosi su questo modello, Buhusi e Meck (2009) hanno messo in luce il ruolo dell'attenzione nel processo di sottostima della durata temporale: minore attenzione prestata al passare del tempo porta a un minore numero di impulsi conteggiati dall'accumulatore. Harrington, Lee, Boyd, Rapcsak e Knight (2004) affermano che la compromissione anche di uno solo di questi processi comporta l'alterazione dell'elaborazione temporale.

In conclusione, questa prospettiva suggerisce che il cervello cronometra la durata di più eventi rispetto ai contesti nei quali gli eventi stessi sono inseriti (Buhusi & Meck, 2009).

1.2. *Metodi per indagare la percezione del tempo*

Tra i principali procedimenti impiegati per indagare la percezione del tempo rientrano la produzione, la riproduzione e il confronto di tempo. Nel compito di produzione del tempo, i partecipanti devono generare un intervallo omogeneo alla consegna temporale fornita. Questo metodo è utile per analizzare le differenze intersoggettive relative all'orologio interno, poiché permette di confrontare una durata "oggettiva" – corrispondente alla consegna fornita – con una durata sperimentata – l'intervallo temporale prodotto (Zakay, 1990; Mioni, 2018). Il metodo basato sulla riproduzione del tempo ha come intento far generare un intervallo omogeneo a quello precedentemente presentato. Nella prima fase (fase di codifica), i partecipanti sperimentano la durata target che devono riprodurre nella fase successiva (fase di riproduzione). I risultati raccolti possono essere valutati in termini di errore relativo, errore assoluto e coefficiente di variazione (Mioni, 2018). Quest'ultimo è un indice di variabilità temporale: valori alti denotano prestazioni temporali inficiate conseguenti ad una difficoltà nel mantenere la rappresentazione della durata stabile (Mioni et al., 2020).

Ultimo compito citato è il confronto di tempo: i soggetti devono valutare la durata dell'intervallo di tempo presentato come più breve o più lungo di quello esposto precedentemente premendo rispettivamente uno dei due tasti. La stima della sensibilità di discriminazione sarà fornita dalla *soglia di differenza* (DL), ovvero "*la minima differenza fisica tra due stimoli necessaria a un partecipante per notare la differenza tra loro*" (Mioni et al., 2020, p. 3). Dividendo il DL per il punto medio degli intervalli standard è possibile ricavare il *Weber Ratio* (WR): valori bassi di DL e WR esprimono un alto grado di sensibilità temporale del soggetto (Grondin, 2012; Grondin, 2014).

1.3. Basi neurali della percezione del tempo

L'elaborazione temporale – differentemente da altre dimensioni come la vista, il suono o il tatto, i quali si appellano a specifiche aree del cervello – si basa sul contributo di un'ampia mappatura cerebrale (Mioni et al., 2020). In base alla durata dell'intervallo da valutare, al compito richiesto e alla modalità del tempo dello stimolo, saranno prevalentemente coinvolte strutture neurali specifiche.

A livello neurale, dunque, non è possibile localizzare un'unica area deputata all'elaborazione temporale: questa ipotesi è confermata sia dalle lesioni focali sia dall'assenza di disturbi neurologici che portano ad una totale compromissione nell'elaborazione temporale (Piras et al., 2014; Mioni, Grondin, & Stablum, 2014; Koch, Oliveri, Caltagirone, 2009). In particolare, lesioni focali in più aree cerebrali hanno mostrato che zone diverse sono implicate nell'analisi temporale (Coull, Cheng, & Meck, 2011).

Come rappresentato nella figura 2 e 3, la percezione del tempo, del giudizio e dell'elaborazione degli intervalli è gestita da un sistema altamente distribuito che coinvolge la corteccia prefrontale, l'area motoria supplementare (SMA), il cervelletto e i gangli della base (Marinho et al., 2019).

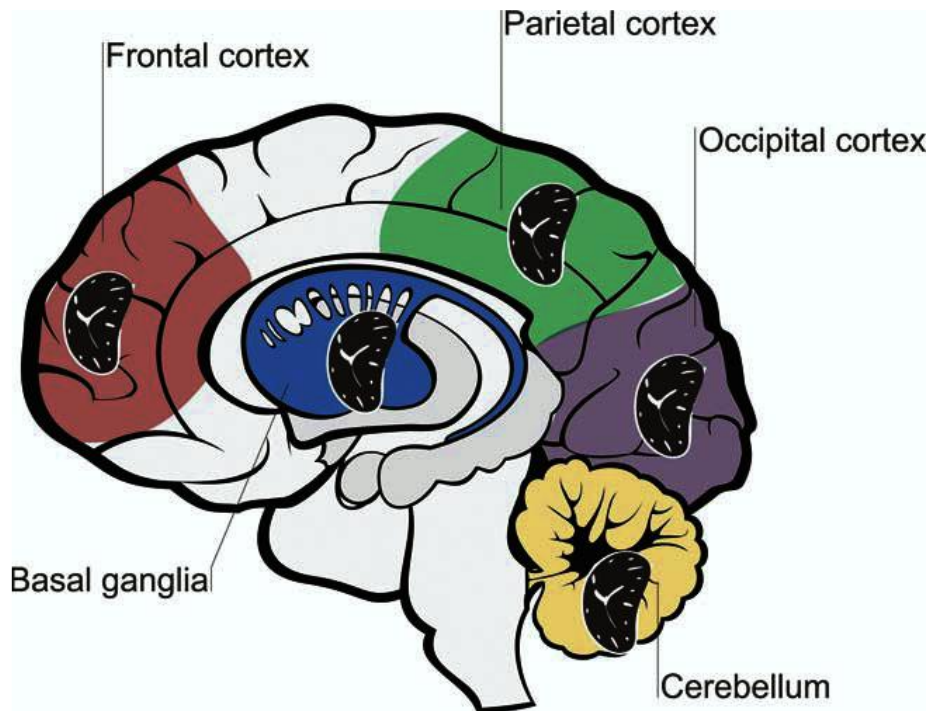


Figura 2. Strutture cerebrali dedite al sistema di tempo e di decision-making. (Adattata da Marinho et al., 2019).

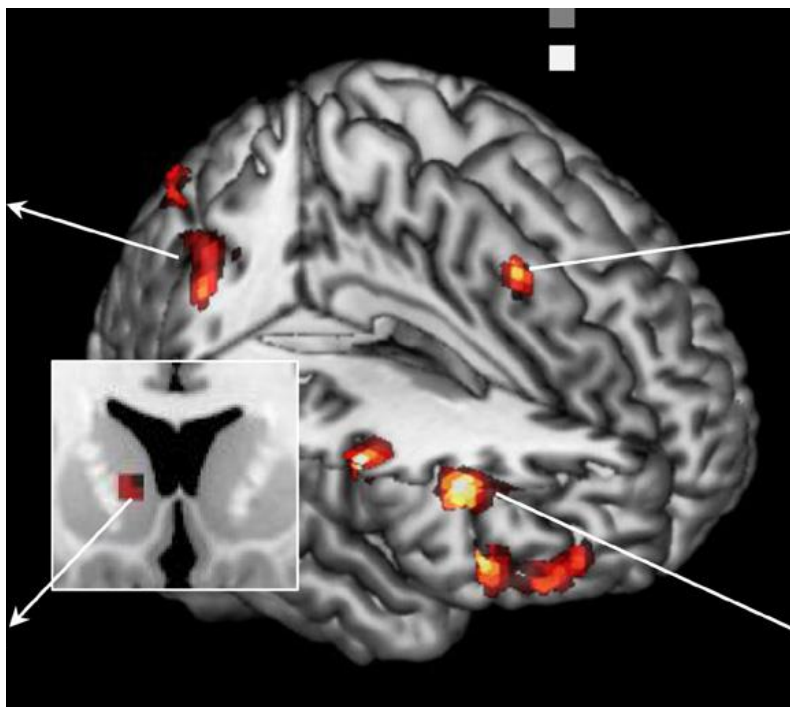


Figura 3. Aree attivate nella produzione e nella previsione temporale. (Adattata da Coull, Davranche, Nazarian, & Vidal; 2013).

L'ampio ruolo che il cervelletto ha nei processi sensomotori e cognitivi (Schmahmann, 1997), - incluso il condizionamento delle palpebre (Mauk e Donegan, 1997), la percezione tattile (Gao, Parsons, Bower, Xiong, Li, & Fox, 1996; Parsons et al., 1997), la memoria di lavoro (Desmond et al., 1997), l'attenzione (Akshoomoff & Courchesne, 1994), l'apprendimento (Leggio, Molinari, Neri, Graziano, Mandolesi, & Petrosini, 2000; Penhune & Doyon, 2002) e la produzione del linguaggio (Paulesu, Frith, & Frackowiak, 1993) – rende difficile riuscire a specificare la funzione che questo ha nei compiti temporali.

Secondo diverse evidenze empiriche, la natura dell'input sensoriale influenza la capacità di stima degli intervalli temporali: in linea generale, la modalità uditiva migliora la sensibilità temporale del soggetto il quale dimostrerà una variabilità inferiore. Inoltre, è stato dimostrato che gli intervalli temporali contrassegnati da stimoli uditivi, piuttosto che visivi, sono giudicati più lunghi (Grondin, 2003; Grondin, 2009; Gontier, Hasuo, Mitsudo, & Grondin, 2013). Indipendentemente dalla modalità sensoriale degli stimoli, sono implicate nell'elaborazione temporale sia strutture corticali – parietale, premotoria e prefrontale – sia strutture sottocorticali – gangli della base e cervelletto (Piras, 2014; Wiener et al., 2010; Rubia, Smith, 2004).

La recente meta-analisi condotta da Nani e colleghi (Nani et al., 2019) mette in luce la possibile attivazione di due sistemi neurali diversificati in base alla misurazione del tempo: attività di temporizzazione inferiore al secondo sono correlate a strutture sottocorticali, mentre in compiti temporali sopra il secondo sono correlate ad aree corticali – come la SMA, la corteccia frontale e il giro cingolato. Gli autori precedentemente citati hanno valutato più di 170 articoli

raccolti tramite il motore di ricerca PubMed, dei quali ne hanno considerati 84 per un totale di 109 esperimenti. Rifacendosi a Wiener et al. (2010), anche Nani e colleghi (Nani et al., 2019) hanno incluso compiti non prettamente motori – definiti come “percettivi” – e compiti motori sia di intervalli superiori a 1 secondo sia inferiori. La creazione delle quattro condizioni sperimentali ha permesso di confrontare le diverse attivazioni neurali in base alla natura dei compiti da svolgere (Figura 4 e 5):

- Condizione motoria subsecondo: giro frontale mediale e superiore, giro precentrale sinistro, giro cingolato destro, giro temporale superiore sinistro, lobulo parietale inferiore sinistro, insula, claustrum destro, talamo, putamen, corpo caudato destro, substantia nigra e cervelletto (Nani et al., 2019).
- Condizione percettiva subsecondo: claustrum sinistro, giro sinistro medio, mediale e inferiore frontale, giro precentrale sinistro, putamen sinistro, insula, corpo caudato destro, giro temporale superiore destro, globo pallido destro, cingolato sinistro giro e giro frontale superiore destro (Nani et al., 2019).
- Condizione motoria superiore al secondo: giro frontale superiore sinistro, giro frontale mediale, giro cingolato, giro frontale inferiore destro, insula destra, claustrum destro, giro temporale superiore destro, corpo mammillare sinistro, putamen sinistro, caudato sinistro corpo e talamo sinistro (Nani et al., 2019).
- Condizione percettiva soprasedondo: insula destra, giro frontale medio e inferiore destro, giro precentrale, giro frontale mediale sinistro, giro frontale superiore destro, giro cingolato destro, giro frontale mediale destro, claustrum sinistro, giro inferiore sinistro giro frontale, putamen sinistro, giro

frontale medio sinistro, lobulo parietale inferiore destro e giro temporale superiore destro (Nani et al., 2019).

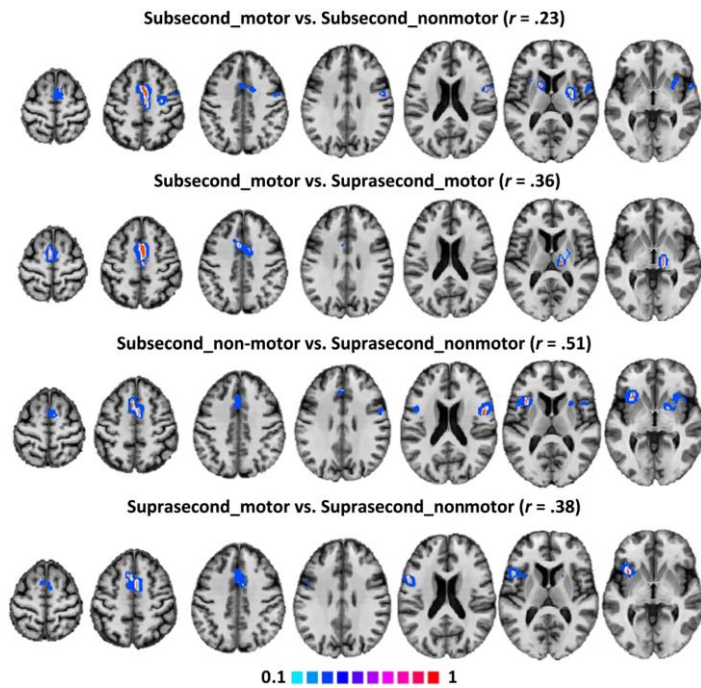


Figura 4. Risultati della correlazione complessiva tra le condizioni sperimentali. (Adattata da Nani et al., 2019).

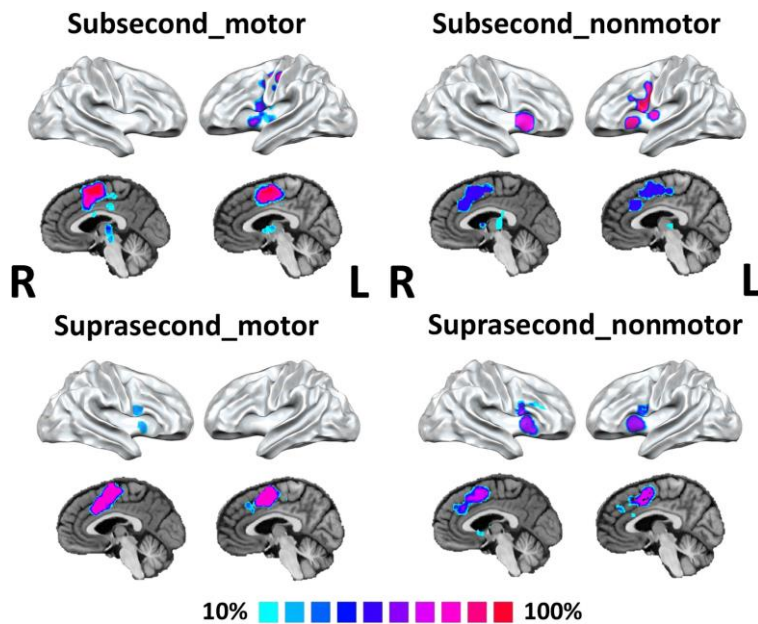


Figura 5. Sezione sagittale dei risultati ottenuti dalle quattro condizioni sperimentali. (Adattata da Nani et al., 2019).

L'attivazione della SMA sia nell'elaborazione percettiva che in quella sensomotoria è stata validata da numerosi studi di fMRI (Wiener, 2010; Nani et al., 2019; Schwartz, Rothermich, & Kotz, 2012), ma non sono ancora presenti in letteratura studi che confermano gli stessi risultati tramite l'utilizzo della Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS). Una possibile spiegazione di questa incongruenza può essere data dalla localizzazione anatomica delle regioni della SMA interessate alla stima temporale: queste sono localizzate in strati della corteccia così profondi da non essere stimolati dall'impulso della TMS (Mioni et al., 2020).

Le diverse aree cerebrali attivate sottolineano la stretta interazione tra le componenti corticali e quelle sottocorticali – soprattutto delle aree insulari frontali e dello striato – nell'esecuzione di compiti temporali (Nani et al., 2019; Wiener, Turkeltaub, & Coslett, 2010).

In un articolo pubblicato nel 2006, Lewis e Miall sottolineano il ruolo della corteccia prefrontale nella memoria di lavoro e nelle funzioni di misurazione temporale, il ruolo della corteccia parietale inferiore nell'attenzione modulatoria e la funzione di cronometro svolta dai gangli della base (Lewis & Miall, 2006). Gli autori Bueti, Walsh, Frith, & Rees (2008) si sono soffermati sulla funzione dell'attivazione della corteccia parietale: questa, ponendosi come interfaccia tra processi motori e processi sensoriali, è fondamentale nella traduzione di informazioni temporali in azioni. Mioni e colleghi (2020) condividono il ruolo cruciale che la corteccia parietale ha quando, indipendentemente da intervalli inferiori o superiori al secondo, bisogna elaborare l'informazione temporale in contemporanea ad un'informazione spaziale.

Nonostante la persistenza di un sostanziale disaccordo nel panorama scientifico sulle aree cerebrali implicate nella stima temporale, la maggior parte degli studiosi condivide la sovrapposizione neuroanatomica tra le aree reclutate dai compiti di temporizzazione e quelle tradizionalmente implicate nei processi motori. Questi due processi si sovrappongono anche da un punto di vista neurochimico con il sistema del recettore dopaminergico D2 (Coull, Cheng & Meck, 2011) così come dimostrato dal miglioramento dei pazienti con malattia di Parkinson sia nei tempi motori – cioè il picchietto continuo – (O'Boyle et al., 1996; Pastor, Jahanshahi, Artieda, & Obeso, 1992) sia nella percezione del tempo – cioè quali intervalli duravano più a lungo – (Malapani et al., 1998) a seguito del trattamento dopaminergico (Bueti, Walsh, Frith, & Rees, 2008). Pazienti con il morbo di Parkinson ai quali non è stato eseguito nessun trattamento dopaminergico hanno mostrato disfunzione temporali anche di fronte a compiti che richiedono una bassa componente motoria (Mioni et al., 2020).

Bueti et al. (2008) enfatizzano come questi risultati confermino sia l'ipotesi dell'esistenza di un unico orologio sia il ruolo centrale della neurotrasmissione dopaminergica e del cervelletto nel cronometrando interno. Ulteriori testimonianze a riguardo sono fornite dagli studi sugli animali: al fine di modificare i livelli di dopamina nei ratti, sono state somministrate dosi di droga le quali hanno alterato la velocità del pacemaker interno dei roditori. In particolare, la velocità del pacemaker è stata aumentata a seguito del maggior livello di dopamina, viceversa, è stata rallentata dal minore livello di dopamina. Diversi studi hanno fornito gli stessi risultati relativi all'accelerazione del pacemaker interno anche negli umani. Nello studio sperimentale condotto da Penton-Voak, Edward, Percival & Wearden (1996), i soggetti dovevano

stimare la lunghezza di diverse durate le quali erano anticipate da una serie di click; quello che è emerso è che la serie di click accumulata dal pacemaker è stata in grado di cambiare del 10% la percezione soggettiva della lunghezza degli intervalli (Penton-Voak et al., 1996): vengono giudicati come superiori quegli intervalli temporali preceduti da un minor numero di click per unità di tempo, mentre vengono stimati come temporalmente inferiore gli intervalli temporali preceduti da un numero maggiore di click. Questi risultati, ancora una volta, avallano *l'ipotesi dell'internal clock* in quanto la serie di click che precede ogni intervallo da stimare fa sì che il pacemaker dell'orologio interno lavori più velocemente, dunque l'informazione presentata sarà processata in un tempo minore: da ciò consegue che il medesimo numero di click sarà considerato di durata inferiore (Penton-Voak et al., 1996).

La distinzione tra temporizzazione esplicita e temporizzazione implicita (Coull & Nobre, 2008) permette di fare chiarezza sulla differenziazione dell'attivazione delle principali aree coinvolte: la rappresentazione metrica del tempo a livello cerebrale può configurarsi come stima della durata – tempo esplicito – o come previsione temporale – tempo implicito (Coull et al., 2011) (Figura 6).

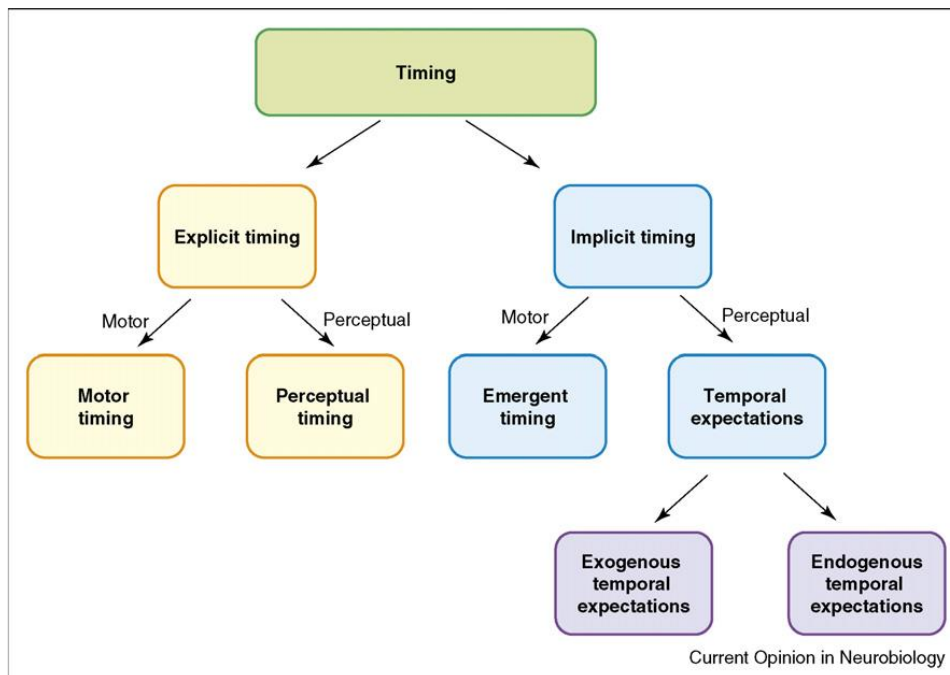


Figura 6. Tassonomia del tempo: il tempo esplicito è impegnato sia in compiti di produzione motoria (*motor timing*) sia in compiti di discriminazione temporale (*perceptual timing*). Il tempo implicito prende avvio da un output motorio (*emergent timing*) o da un input percettivo (*temporal expectations*). (Adattata da Coull & Nobre, 2008).

1.4. Tempo esplicito

Come evidenziato da Coull e Nobre (2008), il tempismo esplicito viene attivato chiedendo al soggetto una stima accurata della durata dell'intervallo temporale, ovvero se questa è più breve o più lunga di uno standard precedentemente memorizzato. La stima effettuata dal soggetto può essere espressa mediante una discriminazione percettiva (*perceptual timing*) o una risposta motoria (*motor timing*) basata sulla riproduzione della durata dell'intervallo (Coull & Nobre, 2008).

I paradigmi sperimentali maggiormente utilizzati per studiare i timing espliciti sopra citati sono, rispettivamente, il "Time Bisection Task" e il "Finger Tapping"; quest'ultimo, utilizzato per studiare il motor timing, si basa sulla riproduzione ritmica di uno stimolo precedentemente presentato. Il "Time

Bisection Task”, utile per studiare il perceptual timing, si avvale di due consegne: nella fase di apprendimento, il partecipante memorizza la durata differente di due intervalli temporali standard – uno “breve” e l’altro “lungo” –, mentre nella fase di stima, il partecipante confronterà i due intervalli precedentemente memorizzati con un nuovo intervallo temporale categorizzandolo come appartenente alla categoria “breve” o “lungo” (Wearden, 2016) (Figura 7 e 8).

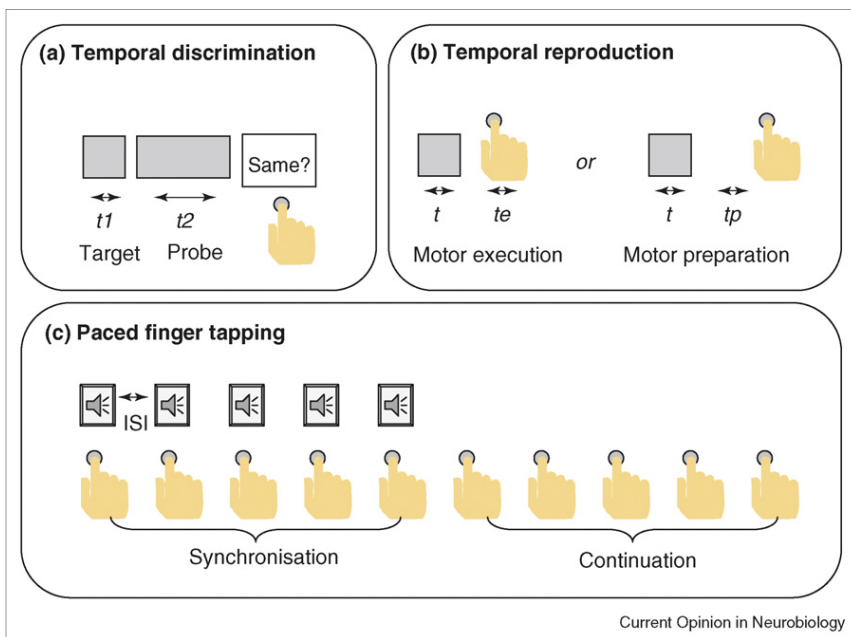


Figura 7. Task utilizzati per il Tempo Esplicito.

Nella condizione a i soggetti confrontano la durata di uno stimolo con quella di uno stimolo target precedentemente memorizzato. Nella condizione b i soggetti riproducono la durata di uno stimolo sensoriale target producendo una risposta motoria della stessa durata (motor execution) o producendo una breve risposta motoria dopo un intervallo inter-stimolo corrispondente (motor preparation). Nella condizione c si alternano due fasi: nella prima (synchronisation) i soggetti sincronizzano la risposta motoria rispetto a uno stimolo sensoriale presentato, mentre nella seconda fase (continuation) i soggetti riproducono una rappresentazione temporale sulla base delle informazioni temporali acquisite durante la prima fase. (Adattata da Coull & Nobre, 2008).

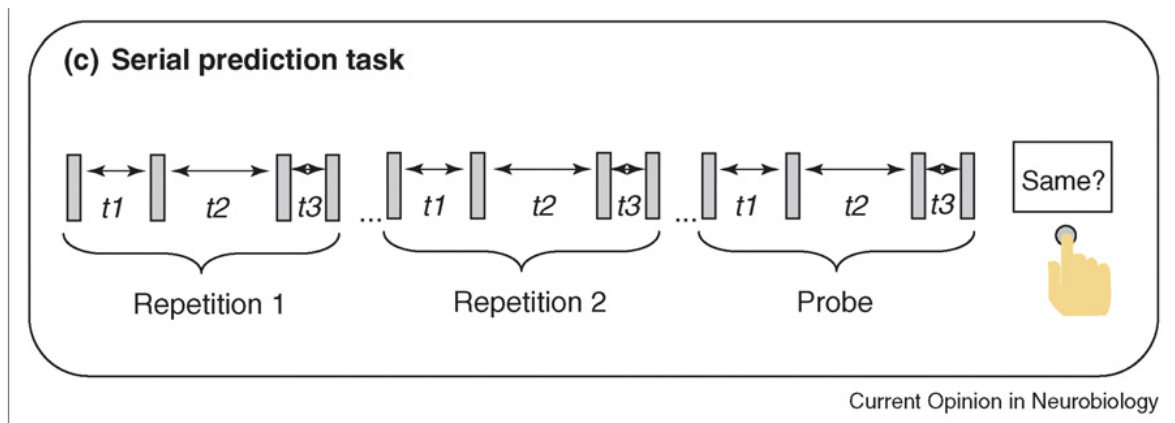


Figura 8. Tasks per il Temporal expectation: i soggetti imparano i modelli temporali target al fine di stimare se una sequenza mostrata è della stessa durata temporale o meno. (Adattata da Coull & Nobre, 2008).

Per analizzare la prestazione ottenuta possono essere utilizzati il Bisection Point (BP) – ovvero il valore delle durate degli stimoli percepiti e classificati come brevi o come lunghi (Kopec & Brody, 2010) – o il Weber Ratio (WR) – indice di variabilità definito dalla soglia differenziale divisa per il punto di bisezione. Valori WR più bassi indicano una migliore sensibilità temporale dei soggetti nel discriminare gli intervalli (Mioni et al., 2016).

1.4.1. Basi neurali del Tempo Esplicito

Molteplici studi di fMRI hanno permesso di individuare le aree neurali coinvolte nello svolgimento di compiti temporali: il tempo esplicito, generalmente lateralizzato nell'emisfero destro, attiva di routine i gangli della base durante la codifica iniziale – fase nella quale la rappresentazione della durata dello stimolo viene memorizzata per un successivo richiamo – e co-attiva l'area frontale inferiore, l'area motoria supplementare e il cervelletto in base allo specifico contesto del compito (Coull & Nobre, 2008; Meck, Penney, & Pouthas, 2008). L'ampiezza dell'attività dei gangli della base sembra essere correlata a quanto approfonditamente è codificata la durata dello stimolo (Rao,

Mayer, & Harrington, 2001). Nella fase iniziale di codifica, compiti motorio attivano le regioni più laterali dei gangli della base e in particolare il putamen, mentre nei compiti percettivi le regioni maggiormente attivate sono quelle mediali, tra cui il caudato e il globus pallidus (Coull et al., 2011) (Figura 9). Questi risultati sono coerenti con quelli prodotti da Nakano, Kayahara, Tsutsumi, & Ushiro, (2000) i quali hanno messo in evidenza una specializzazione funzionale dell'area sensomotoria (putamen laterale) e associativa (caudato) dei gangli della base.

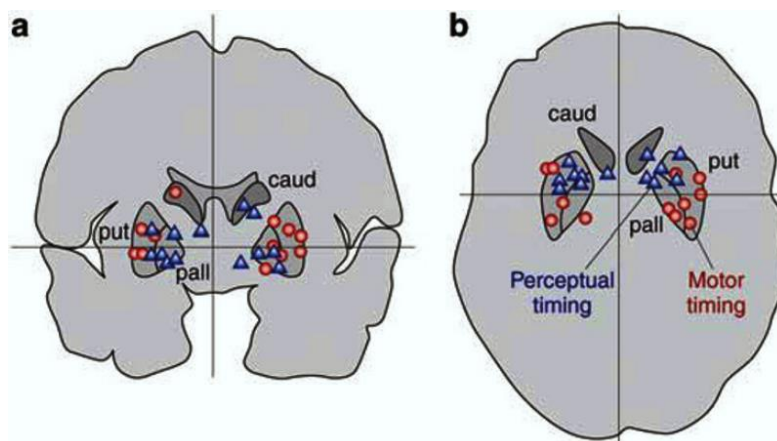


Figura 9. Attivazione dei gangli della base nella percezione del tempo. (Adattata da Coull et al., 2011).

Oltre ai gangli della base, le altre aree cerebrali coinvolte nei compiti di timing esplicito sono il cervelletto, la corteccia prefrontale e l'area motoria supplementare. Una serie di studi condotti dagli autori Fierro et al. (2007), Koch et al. (2007), Lee et al. (2007), ha permesso di studiare gli effetti delle lesioni cerebellari sulla percezione del tempo tramite l'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica: lesioni al cervelletto compromettono la percezione di intervalli temporali inferiori al secondo. Questa specializzazione

funzionale è stata confermata da studi che hanno mostrato che i deficit si trovano in pazienti le quali lesioni si estendono nelle aree superiori del cervelletto (Harrington, Lee, Boyd, Rapcsak, & Knight, 2004; Gooch, Wiener, Wencil, & Coslett, 2010). Lo studio condotto dagli autori Nichelli, Alway, & Grafman, (1996) ha mostrato che il deficit temporale di natura percettiva, riscontrato nei pazienti con lesione cerebellare, non è influenzato dalla manipolazione del carico attentivo o mnemonico (figura 10).

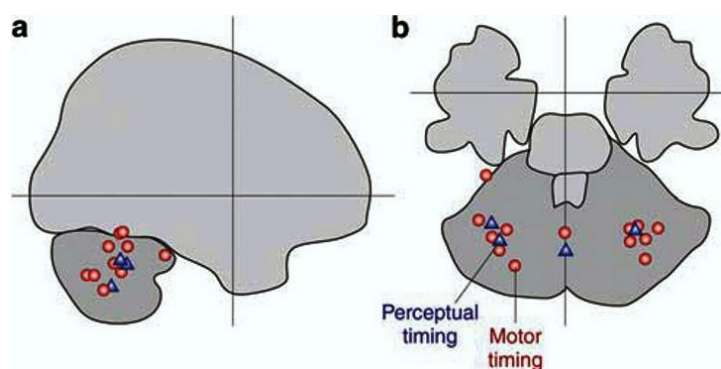


Figura 10. Timing nel cervelletto. (Adattata da Coull et al., 2011).

La corteccia motoria supplementare si attiva principalmente per elaborazioni più avanzate in compiti temporali di natura percettiva (es. confrontare la durata temporale dello stimolo con uno stimolo standard memorizzato); il ruolo della corteccia prefrontale è cruciale, dunque, nei compiti che richiedono l'impiego di maggiori risorse cognitive.

1.5. Tempo Implicito

Il timing implicito è impegnato nell'utilizzo del tempo per previsioni della durata di eventi futuri. Scopo primario dell'aspettativa temporale implicita, seppur gli obiettivi richiesti dal compito non siano esplicitamente temporali, è quello di

ottimizzare il potenziale comportamento motorio migliorandone l'accuratezza e la velocità (Coull & Nobre, 2008).

Come raffigurato nella Figura 6, il Timing Implicito può essere innescato sia da stimoli non intenzionali – stimoli esogeni – sia da stimoli intenzionali – stimoli endogeni. Con “aspettative esogene”, dunque, si fa riferimento a previsioni temporali automatiche, non intenzionali, che derivano dall'effetto secondario della struttura temporale con la quale lo stimolo compare. Coull & Nobre (2008) esemplificano questa aspettativa facendo riferimento ad una situazione di vita quotidiana quale la stima della velocità di un veicolo: immaginando di trovarsi in strada, il soggetto riesce a valutare, inconsapevolmente e automaticamente, il ritmo con cui un veicolo si muove, dunque riesce indicativamente a stimare il tempo necessario affinché raggiunga la posizione d'interesse. Le previsioni temporali non intenzionali non vengono utilizzate unicamente per fornire stime temporali, ma anche per raggiungere un obiettivo non temporale come, nell'esempio di riferimento, l'attraversamento sicuro della strada.

Differentemente, le aspettative temporali endogene – indotte da endogenous cues – sono impiegate quando i soggetti usano intenzionalmente l'intervallo temporale pre-target per stimare la comparsa dello stimolo (Coull & Nobre, 2008). Esempio di vita quotidiana può essere la stima dell'intervallo temporale del semaforo: aspettarsi quando il semaforo diventerà verde implica l'integrazione tra la percezione dei segnali sensoriali e la percezione di un intervallo temporale che anticipa la comparsa dello stimolo. In questo esempio, il semaforo rosso funge da stimolo target che precede lo stimolo oggetto di previsione, ovvero lo scattare del colore verde.

È evidente, dunque, che utilizzare segnali esogeni e/o segnali endogeni rappresenta una strategia per riuscire a prevedere quando uno stimolo si

presenterà, ma questa non è l'unica strategia utile: anche lo scorrere del tempo è informativo. La stessa prevedibilità temporale, infatti, migliora la velocità di risposta ad un task non temporale (Coull & Nobre, 1998; Niemi & Näätänen, 1981; Praamstra, Kourtis, Kwok, & Oostenveld, 2006). Questa evidenza ha creato il presupposto del fenomeno, definito dagli studiosi Elithorn & Lawrence (1955) e Luce (1986) "*hazard function*", secondo il quale l'aspettativa relativa al verificarsi di un evento che stiamo aspettando aumenta con il passare del tempo.

Con il termine *Temporal Preparation* si intende l'abilità cognitiva grazie alla quale è possibile anticipare il momento nel tempo, nell'ordine di secondi o millisecondi, nel quale si verificherà un evento. Grazie a questa funzione cognitiva si ottiene un vantaggio sia in termini di accuratezza che di tempi di reazione nell'identificazione di uno stimolo target (Correa, 2010; Nobre, Correa, & Coull, 2007). Dall'ambiente circostante giungono dei segnali, come per esempio cue visivi e uditivi, o regolarità ritmiche, che il sistema cognitivo sfrutta per creare una aspettativa.

Van Elswijk, Kleine, Overeem, & Stegeman (2007) hanno dimostrato grazie all'utilizzo della TMS come, a seguito della comparsa di un cue preparatorio, il potenziale motorio evocato sia significativamente maggiore nel momento in cui ci si aspetta la comparsa dello stimolo. Il potenziale motorio evocato – oltre a stimolare la corrispondente area motoria primaria – aumenta gradualmente in seguito alla non comparsa dello stimolo, fino alla comparsa di quest'ultimo. Degne di nota sono le modulazioni dell'attività delle onde cerebrali nella fase preparatoria alla comparsa dello stimolo: a livello delle cortecce motorie e somatosensoriali, le onde alpha (8-12 Hz) e beta (15-30 Hz) mostrano una ridotta attivazione (Jensen & Mazaheri, 2010; Jenkinson & Brown, 2011).

Inoltre, è stato notato che nelle aree visive, le onde alpha si riducono più rapidamente quando segue un foreperiod breve piuttosto che lungo (Zanto, Pan, Liu, Bollinger, Nobre, & Gazzaley; 2011). Le onde delta (1-4 Hz) subiscono modulazioni in particolare durante le stimolazioni ritmiche, secondo il fenomeno definito “*entrainment*” (trascinamento): i picchi delle onde si allineano con il tempismo dettato dalla frequenza ritmica (Frohlich & McCormick, 2010; Schroeder & Lakatos, 2009; Lampl & Yarom, 1993).

Per indagare la capacità di previsione temporale viene solitamente utilizzato il “*Foreperiod Paradigm*” (FP): il soggetto deve registrare uno stimolo target che viene preceduto da un segnale di avvertimento (Vallesi, Arbula, & Bernardis, 2014). Quando l’intervallo di tempo tra il segnale di avvertimento e lo stimolo target rimane invariato, il task prende il nome di “*fixed foreperiod*”; viene definito “*variable foreperiod*” quando invece tale intervallo varia da trial a trial in modo casuale. La performance dunque sarà valutata analizzando la media e la variabilità dei tempi di reazione in funzione del tempo trascorso tra il segnale di avvertimento e lo stimolo a cui rispondere: i tempi di reazione (RT) diminuiranno all’aumentare della durata FP (Woodrow, 1914).

Al fine di indagare quali fossero le durate ottimali per incrementare la performance di risposta, Niemi & Naatanen (1981) hanno manipolato diversi aspetti degli FP – quali durata, regolarità e distribuzione. Tra i fattori che influenzano la relazione tra FP e RT rientra l’apparizione dello stimolo target: in un paradigma FP fisso è probabile che i partecipanti utilizzino lo stimolo pre-target come riferimento nella valutazione della successiva apparizione dello stimolo, stima che risulterà maggiormente precisa (Klemmer, 1956; Klemmer 1957; Niemi & Naatanen, 1981). L’aumento dei tempi di reazione, conseguente all’ aumento dell’intervallo tra il cue e il target, è il risultato diretto

di una maggiore difficoltà di predizione del momento preciso in cui apparirà lo stimolo target (Gibbon, 1977).

In un paradigma di FP variabile, con il passare del tempo aumenta la probabilità di comparsa dello stimolo target. I soggetti, dopo aver appreso questa casualità, incrementano il loro livello di aspettativa temporale nei FP lunghi e dunque producono RT inferiori (Elinthorn & Lawrence, 1955).

In un paradigma FP variabile si presenta anche l'effetto sequenza (Baumeister & Joubert, 1969; Woodrow, 1914), ovvero l'influenza del foreperiod precedente sulla preparazione temporale del foreperiod in corso: la risposta del soggetto è più rapida quando FP da valutare di breve durata è preceduto da un FP breve piuttosto che da uno lungo. Diversamente, la valutazione di un FP di lunga durata non è soggetta all'effetto sequenza: indipendentemente dal fatto che esso sia preceduto da un FP di lunga o di breve durata, FP d'interesse è valutato con la stessa rapidità (Capizzi & Correa, 2018).

La teoria principalmente convalidata come spiegazione del *sequential effect* (Drazin, 1961) sostiene che il partecipante si crei un'aspettativa in merito al FP precedente, dunque il picco di preparazione temporale durante FP da valutare avverrà in corrispondenza dello stesso FP che ha portato alla creazione dell'aspettativa. Se il FP da valutare è più breve rispetto a quello precedente, si otterranno dei tempi di risposta più lenti in quanto non concordi con l'aspettativa creata dal soggetto: il picco di preparazione, difatti, non verrà raggiunto. Al contrario, di fronte ad un FP attuale più lungo rispetto all'aspettativa creatasi, il soggetto ha il tempo per riorganizzare la sua attenzione verso l'arrivo dello stimolo e questo produrrà un decremento nei tempi di risposta.

Centrale nell'effetto FP è il ruolo svolto dalla corteccia prefrontale (Vallesi, Mussoni, Mondani, Budai, Skrap, Shallice, 2007). Riprendendo i risultati prodotti da Stuss e collaboratori (2005) secondo i quali l'effetto FP subisce delle modifiche in pazienti con lesioni alla corteccia prefrontale destra, gli autori hanno costituito un campione di pazienti con tumore cerebrale prima e dopo l'asportazione della corteccia prefrontale o di quella parietale. Anche l'esperimento condotto da Vallesi e collaboratori (2007) si pone da supporto ai dati già presenti in letteratura: dopo l'asportazione del tumore nella corteccia prefrontale destra si è verificata una significativa riduzione dell'effetto FP (Vallesi et al., 2007). La stessa riduzione dell'effetto FP si è ottenuta anche a seguito della rimozione chirurgica nella corteccia premotoria sinistra – nonostante si registrasse un normale effetto foreperiod (Vallesi et al., 2007). Utilizzando la stimolazione magnetica transcranica (TMS), Vallesi e collaboratori (2007) hanno contribuito a dimostrare il ruolo della corteccia prefrontale dorsolaterale nei compiti temporali impliciti: l'effetto FP è significativamente ridotto quando viene applicata la TMS sulla corteccia prefrontale dorsolaterale destra, ma non in caso di stimolazione della controlaterale sinistra.

Diversi studi neuropsicologici hanno confermato l'ipotesi che l'effetto di temporal orienting sia sostenuto da processi volontari poiché dipende dalla corteccia prefrontale – area di controllo attentivo –, mentre il sequential effect sia guidato da processi automatici dal momento che resiste a lesioni prefrontali. Difatti, pazienti con lesioni prefrontali non mostrano danni a livello di sequential effect, viceversa hanno alterazioni nel temporal orienting (Trivino, Correa, Arnedo & Lupianez, 2010).

Secondo la *Dynamic Attending Theory* (Jones, 1976; Large & Jones, 1999; Ellis & Jones, 2010), la preparazione temporale è influenzata anche dal ritmo: le oscillazioni dell'attenzione si sincronizzano con il pattern temporale formato da eventi esterni ripetuti regolarmente. Dunque, l'accuratezza e la velocità di risposta, oltre che la facilitazione del processamento, aumenta quando la comparsa dello stimolo target coincide con il picco delle oscillazioni di attenzione.

Solitamente, un ritmo che si presenta con velocità sostenuta predice che lo stimolo target apparirà nell'immediato, mentre un ritmo che si presenta con velocità rallentata predice che lo stimolo apparirà dopo un intervallo temporale maggiore (Correa, Cona, Arbula, Vallesi, & Bisiacchi, 2014; Trivino, Arnedo, Lupiáñez, Chirivella, & Correa, 2011). Al fine di studiare il livello di influenza dei ritmi sulla temporal preparation vengono utilizzati compiti di dual task.

De la Rosa, Sanabria, Capizzi, & Correa (2012) hanno utilizzato un compito di *Temporal Orienting* al fine di definire se la *temporal preparation* è caratterizzata da processi automatici o volontari. La maggiore accuratezza nel rilevare la comparsa dello stimolo a seguito di un ritmo regolare è mantenuta anche in compiti in cui il soggetto deve simultaneamente svolgere un altro compito oltre a quello temporale (De la Rosa, Sanabria, Capizzi, & Correa, 2012). Questi risultati dimostrano che *la temporal preparation* attiva processi automatici: se l'effetto di *temporal orienting* fosse stato sostenuto da processi volontari, allora questo sarebbe stato diminuito dall'aggiunta di un secondo compito da svolgere in contemporanea (De la Rosa, Sanabria, Capizzi, & Correa, 2012).

Per ottenere una stima il più attendibile possibile dell'orientamento temporale dell'attenzione, Coull & Nobre (1998) e Correa (2010) hanno per primi introdotto una variante temporale nel compito spaziale di Posner (Posner, Snyder & Davidson, 1980), definita Temporal Orienting. Al soggetto viene mostrato uno stimolo target – che può apparire in un breve lasso di tempo (1000 ms) o in uno lungo (3000 ms) – seguito da un cue simbolico. Quest'ultimo, rappresentato ad esempio da una linea lunga o corta, predice la successiva comparsa dello stimolo target. Nella condizione di validità, lo stimolo target appare correttamente dopo il periodo anticipato dal cue simbolico, mentre nella condizione di invalidità, lo stimolo non appare concorde alla tempistica anticipata dal cue. Queste due condizioni costituiscono rispettivamente il 75% e il 25% dell'esperimento.

I risultati, così come quelli prodotti dai compiti spaziali di Posner, mettono in luce RT minori nelle condizioni di validità rispetto che nelle condizioni di invalidità. Queste conclusioni sono maggiormente riscontrabili per foreperiod brevi rispetto che a quelli lunghi: se il partecipante predice che lo stimolo apparirà dopo un breve intervallo e questo non appare, l'attenzione sarà indirizzata nuovamente verso lo stimolo al fine di rilevare il momento effettivo della sua comparsa (Woodrow, 1914).

1.5.1. Basi neurali del Tempo Implicito

A livello neurale, la crescita dell'aspettativa relativa alla comparsa dello stimolo in oggetto comporta un'attivazione dipendente dal contesto: per compiti visivi si attiverà la corteccia visiva (Ghose & Maunsell, 2002), compiti motori la corteccia motoria primaria (Riehle, Grun, Diesmann, & Aertsen, 1997) e, infine,

compiti spaziali condurranno all'attivazione della corteccia parietale (Janssen & Shadlen, 2005). Task aventi l'obiettivo di fornire una risposta rapida e accurata alla comparsa di uno stimolo portano all'attivazione del cervelletto indipendentemente dai segnali utilizzati, ovvero sia con segnali endogeni sia con segnali esogeni. In particolare, le regioni del cervelletto maggiormente attivate corrispondono alle regioni posteriori. Secondo Sakai, Ramnani, & Passingham (2002) la corteccia parietale inferiore sinistra e il cervelletto, si attivano anche in compiti in cui il soggetto utilizza deliberatamente intervalli inter stimolo al fine di migliorare l'accuratezza e la velocità in un compito di apprendimento motorio.

Diversamente dalle aree neurali attivate durante la stima esplicita del tempo, il tempo implicito coinvolge la corteccia parietale inferiore sinistra, la corteccia premotoria sinistra e il cervelletto (Coull & Nobre, 2008). Quest'ultimo però, oltre ad essere maggiormente attivato nei compiti motori sui tempi espliciti piuttosto che su quelli impliciti, è più sensibile agli intervalli di inferiori al secondo (Coull & Nobre, 2008). L'attivazione di diversi substrati neurali e di lateralizzazioni opposte – destra per il tempo esplicito, sinistra per il tempo implicito – si pongono a fondamento dell'esistenza di tempi predittivi differenti (Coull & Piras, 2011).

Pur divergendo tra loro, però, i due processi condividono lo stesso meccanismo di trasformazione del tempo oggettivo in tempo psicologico: anche nei compiti di temporizzazione esplicita, infatti, il tempo viene decifrato da un meccanismo più automatico, lo stesso che si attiva per i compiti di temporizzazione implicita (Coull & Piras, 2011).

Numerosi studi sui bambini e sugli animali hanno messo in luce l'esistenza di una forma primitiva di stima degli intervalli temporali: nei paradigmi di

condizionamento, ad esempio, è facile notare come sia i bambini sia gli animali, nonostante la mancanza di capacità di ragionamento temporale, reagiscono automaticamente all'omissione di un evento presentato a intervalli regolari (Droit-Volet & Coull, 2016). Queste evidenze sono state supportate anche da uno studio empirico di Droit-Volet & Coull (2016) basato sulla correlazione tra età e percezione temporale. I risultati hanno mostrato che solo nei compiti sul tempo esplicito la performance è influenzata dall'età: la maggiore variabilità dei bambini è correlata ad una limitata capacità cognitiva nel monitoraggio cosciente della memoria di lavoro. Le funzioni di controllo esecutivo, necessarie per l'elaborazione consapevole delle informazioni temporali (Cleeremans & Jiménez, 2002; Kahneman & Treisman, 1984; Reber, 1992), non influenzano invece la performance sui tempi impliciti. È possibile giungere ad un'elaborazione più consapevole del tempo intorno ai tre anni di età, anni nei quali si raggiunge uno sviluppo del linguaggio e delle capacità cognitive sufficienti, ma già in tenera età è possibile prevedere e anticipare gli eventi futuri (Droit-Volet & Coull, 2016).

In task che valutano il timing implicito, i bambini reagiscono automaticamente attraverso i cambiamenti di indici fisiologici – come la dilatazione pupillare o la decelerazione della frequenza cardiaca – di fronte all'omissione di un evento presentato a intervalli regolari (Brackbill & Fitzgerald, 1972; Colombo & Richman, 2002). I bambini sono dunque in grado di elaborare automaticamente gli intervalli temporali e di anticipare gli eventi futuri.

2. LESIONI FOCALI ACQUISITE

Per lesione cerebrale ci si riferisce ad un danno al cervello provocato da una malattia o da un infortunio che causa compromissioni specifiche delle funzioni nelle aree interessate al danno. Le cause più frequenti delle lesioni cerebrali sono gli ictus, le emorragie, i traumi e i tumori cerebrali.

A tal riguardo, gli studi presenti nel panorama scientifico suggeriscono che, indipendentemente dal lato della lesione, le alterazioni del sistema neurale modificano la velocità dell'orologio interno originando una alterazione sia nella sincronizzazione sia nell'elaborazione del giudizio temporale durante il processo decisionale (Marinho et al., 2019).

La ristretta conduzione di studi sulle lesioni focali ha come conseguenza la limitata comprensione delle regioni cerebrali essenziali per la regolazione dei tempi (Harrington et al., 2004). Al fine di ottemperare a questa insufficienza, il progetto di ricerca POTIS ha preso in considerazione pazienti con lesioni focali acquisite nell'area del cervelletto e dei gangli della base, escludendo lesioni cerebrali conseguenti a malattie neuro-degenerative.

2.1. Lesioni focali al cervelletto

Il ruolo del cervelletto nell'elaborazione temporale è un argomento di studio particolarmente complesso, poiché il cervelletto interagisce con molteplici operazioni di cronometraggio – quali l'attenzione (Akshoomoff & Courchesne, 1994), la memoria di lavoro (Desmond, Gabrieli, Wagner, Ginier, & Glover, 1997) e la discriminazione sensoriale (Parsons et al., 1997). Queste interazioni sono testimoniate anche dagli studi condotti su pazienti con lesioni cerebellari: queste ultime generano l'interruzione dell'apprendimento condizionato

(Raymond, Lisberger, & Mauk, 1996), del controllo della forza (Hore, Timmann, & Watts, 2002) e della regolazione dell'attività muscolare (Hore & Flament, 1986).

Lesioni al cervelletto generano non solo deficit nella produzione degli intervalli di tempo ma anche nella percezione degli stessi: la produzione degli intervalli temporali sarà più breve rispetto che a quelli prodotti dagli individui sani, mentre la codifica degli intervalli aumenterà a causa della scarsa capacità di attenzione agli stimoli cognitivi (Marinho et al., 2019). Pertanto, i pazienti cerebellari sono inficiati anche nei compiti in cui è richiesto di stimare determinate durate senza necessariamente eseguire il movimento (Mioni et al., 2020). Nello studio sperimentale condotto da Marinho et al. (2019) è emerso che il cervelletto, insieme alla corteccia prefrontale - la quale aggiorna costantemente le aspettative temporali a seconda che il target sia stato presentato o meno (Coull, Cheng & Meck, 2010) -, agisce nelle funzioni di cronometrando regolando l'input delle informazioni sensoriali e innescando l'azione motoria: inevitabilmente, una lesione cerebellare riduce la prestazione in compiti decisionali.

Lesioni al cervelletto compromettono la riuscita anche in compiti ritmici: Van der Steen, Schwartz, Kotz e Keller (2015) hanno confrontato la performance di individui sani con quella di individui con lesioni al cervelletto o ai gangli della base e i risultati ottenuti mostrano come i soggetti con lesione al cervelletto hanno minore precisione ritmica. Questa compromissione della sincronia con i cambiamenti di tempo è ampiamente coerente con la specializzazione del cervelletto negli intervalli temporali brevi, differentemente dal ruolo prevalente dei gangli della base in intervalli di tempi più lunghi.

I risultati prodotti da Spencer et al. (2003) secondo i quali le lesioni cerebellari hanno un impatto negativo sulle rappresentazioni esplicite del tempo fino a 1 secondo – ma non per quelle implicite –, non sono stati replicati in studi più recenti. I pazienti cerebellari mostrano deficit in entrambe le misure temporali, inclusi i compiti temporali impliciti quali la previsione della traiettoria spazio-temporale tramite le informazioni temporali inerenti alla velocità di un oggetto (Bares, Lungu, Liu, Waechter, Gomez, & Ashe, 2007; Beudel, Galama, Leenders, de Jong, 2008). Schwartze, Keller, & Kotz (2016), condividendo la compromissione dell'elaborazione temporale sensomotoria, ribadiscono la dipendenza che questa ha con le caratteristiche anatomiche della lesione – estensione e posizione –, del compito temporale, dei requisiti da indagare e persino dei metodi impiegati nell'analisi dei dati. Nel loro studio, infatti, è emerso come eventi salienti – quali l'insorgenza, l'offset o l'aumento del livello energetico dello stimolo – possono fungere da filtro cerebellare a condizione che si verifichino in stretta prossimità temporale (Schwartze, Keller, & Kotz, 2016). Pazienti con danni al cervelletto, dunque, hanno difficoltà sia in compiti temporali basati sulla discriminazione sensoriale della durata sia nei compiti temporali che richiedono una risposta motoria.

Harrington, Lee, Boyd, Rapcsak e Knight (2004) hanno condotto uno studio neuropsicologico sulla riproduzione e sulla percezione del tempo con l'obiettivo di individuare le regioni più cruciali per l'elaborazione temporale all'interno del cervelletto. I risultati ottenuti suggeriscono che lesioni cerebellari inferiori non hanno effetto in nessuno dei due compiti, mentre lesioni cerebellari superiori compromettono la situazione.

Per quanto concerne le zone cerebellari coinvolte nei compiti di regolazione temporale, i risultati ottenuti da questo studio sperimentale, in linea con studi

di imaging funzionale in adulti sani, mostrano attivazioni delle aree cerebellari superiori, incluso il lobo anteriore (IV e V) (Jueptner, Rijntjes, Weiller, Faiss, Timmann, Mueller, & Diener, 1995; Rao, Harrington, Haaland, Bobholz, Cox, & Binder, 1997; Penhune, Zattore, & Evans, 1998; Kawashima et al., 2000). I risultati contrastanti degli studi di neuroimaging in merito non aiutano a fare chiarezza: alcuni studi indicano come regione del cervelletto attiva quella anteriore (Jueptner et al., 1995; Rao et al., 1997; Kawashima et al., 2000; Lutz, Specht, Shah, & Jancke, 2000), altri quella posteriore (Sakai, Hikosaka, Takino, Miyauchi, Nielsen, & Tamada, 2000; Tracy, Faro, Mohamed, Pinsk, & Pinus, 2000) e altri ancora entrambe (Penhune et al., 1998; Jancke, Loose, Lutz, Specht, & Shah, 2000).

L'ipotesi che il cervelletto regoli un meccanismo comune di cronometrappio non è supportata dai dati raccolti da Harrington e colleghi (2004): danni ai lobuli cerebellari medi e superiori hanno interrotto solo le prestazioni di riproduzione temporale e non di percezione. Le alterazioni nelle stime temporali sono associate a danni mediali e/o laterali ai lobuli cerebellari medio-superiori (Harrington et al., 2004). Se fosse vera l'ipotesi del meccanismo comune di cronometrappio, sia la percezione del tempo sia la variabilità della riproduzione sarebbero state compromesse in pazienti cerebellari. Questo non è stato riscontrato, dunque gli autori hanno attribuito alla variabilità dell'orologio anomalie di processi diversi da quelli cerebellari.

Ivry e Spencer (2004) mettono in discussione *l'ipotesi nulla* proposta da Harrington et al. (2004) secondo la quale i pazienti con lesioni cerebellari si comportano in modo simile ai partecipanti sani sia nei compiti di produzione sia nella percezione del tempo, sostenendo di contro *l'ipotesi del timing cerebellare*. Secondo Ivry e Spencer (2004), infatti, il cervelletto fornisce

rappresentazioni della tempistica degli eventi salienti, dell'inizio e dell'offset dei movimenti o della durata di uno stimolo. La mancanza di un'evidente differenza di deficit è dettata dalla scelta del campione di pazienti condotto da Harrington e colleghi (2004): secondo uno studio condotto da Ivry, Keele, & Diener (1988) i pazienti con lesioni focali croniche non si comportano in maniera tanto differente rispetto ai soggetti di controllo. Tra le varie ipotesi a supporto di questa evidenza rientra la funzione compensatoria del tessuto risparmiato dalla lesione: il recupero delle lesioni cerebellari è, infatti, molto significativo. Inoltre, i pazienti con lesioni unilaterali potrebbero fornire una giusta e sufficiente stima della rappresentazione temporale richiesta in quanto gli input sensoriali sono proiettati bilateralmente al cervelletto: l'emisfero non intaccato potrebbe essere sufficiente al compito temporale richiesto (Ivry & Spencer, 2004).

La selettiva compromissione nei compiti di picchiettamento con la mano ipsilesionale nei pazienti con lesioni unilaterali ha permesso di introdurre il modello di integrazione del cervelletto (Ivry & Richardson, 2002): ciascuna metà del cervelletto genera i segnali di temporizzazione corrispondenti alla mano omolaterale. Questi vengono integrati al fine di restituire una stima totale della percezione temporale.

Questo modello permette di spiegare la ridotta variabilità temporale sia durante i compiti di tapping bimanuale (Franz, Ivry, & Helmuth, 1996) sia durante i compiti di tapping che richiedono l'utilizzo della mano opposta alla lesione nei pazienti con lesioni unilaterali (Ivry & Richardson, 2002). Infatti, la rappresentazione temporale generata dalla metà del cervelletto danneggiata è compensata dalla rappresentazione della parte cerebellare funzionante; dunque, l'acuità temporale sarà ridotta al minimo nei pazienti con lesioni

unilaterali (Ivry & Spencer, 2004). Queste evidenze convalidano ancora una volta l'ipotesi dell'esistenza di un timing cerebellare.

La tabella di seguito riportata riassume, in ordine alfabetico, i principali studi appena esposti con lo scopo di restituire una panoramica generale (Tabella 1).

Tabella 1. Studi che indagano l'elaborazione temporale in pazienti con lesione focale al cervelletto.

Autore (anno)	Tasks Temporali e variabili	Risultati
Bares et al. (2007)	<ul style="list-style-type: none"> - Tempismo motorio predittivo: intercettazione di un bersaglio in movimento. - Variabili testate: tipo di movimento (accelerazione, decelerazione, costante) velocità (lento, medio, veloce) angolazione (0°, 15°, 30°) 	<ul style="list-style-type: none"> - Deficit nella previsione della traiettoria spazio-temporale. - Ruolo essenziale del cervelletto nell'integrazione delle informazioni visive in entrata con l'output motorio.

<p>Harrington et al. (2004)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Percezione: Temporal Orienting. I soggetti hanno indicato se l'intervallo di confronto era più lungo o più corto dell'intervallo standard. In una condizione, l'intervallo standard era di 300 ms e, nell'altra, di 600 ms. - Produzione: Finger Tapping. I soggetti hanno toccato in sincronia con una serie di 20 toni (fase di induzione) e hanno continuato a battere allo stesso ritmo per 22 risposte (fase di continuazione) nonostante il tono si 	<ul style="list-style-type: none"> - Ipotesi nulla: nessuna particolare differenza tra pazienti e soggetti sani nella percezione e riproduzione degli intervalli temporali. Il cervelletto, dunque, non regola unicamente le operazioni di cronometrando relative ad entrambi i processi. - Lesioni cerebellari inferiori non hanno effetto nei compiti di tempo esplicito, sia sulle prestazioni di percezione sia su quelle di riproduzione. - Lesioni cerebellari medio-superiori provocano deficit nelle prestazioni di riproduzione temporale, ma non di percezione:

	<p>fosse fermato. I toni avevano una durata di 50 ms. In una condizione, i toni erano separati da 300 ms e nell'altra da 600 ms.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Compito di controllo: attività di tocco rapido. - Compito di percezione della frequenza: i soggetti hanno premuto uno dei due tasti per indicare se il tono di confronto era maggiore o minore del tono standard. L'intervallo tra i due toni nelle coppie standard e di confronto era di 550 ms. C'erano 30 possibili frequenze superiori e 30 possibili 	<p>l'aumento della variabilità temporale non implica necessariamente un'alterazione dell'accuratezza temporale.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deficit di elaborazione temporale nei pazienti cerebellari potrebbero essere correlati ad altri processi psicologici coinvolti. - Rallentamenti nei movimenti temporali possono essere correlati a un'interruzione nell'acquisizione di informazioni sensoriali e cognitive.
--	---	---

	<p>frequenze inferiori, che variavano di 1 Hz.</p> <p>- Compito di attenzione: I soggetti hanno premuto un tasto in risposta a uno stimolo (cerchio o triangolo), preceduto da un segnale neutro (una croce), valido (cerchio o triangolo corrispondente allo stimolo) o non valido (cerchio o triangolo non corrispondente allo stimolo). All'inizio di ogni prova suonava un tono di avviso di 50 ms, seguito dal segnale che appariva al centro del monitor.</p>	
Ivry & Keele		

<p>(1989)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Produzione: Finger tapping. Ogni prova è iniziata con una serie di toni da 50 ms presentati a intervalli regolari di 550 ms. Dopo la prima risposta del soggetto, sono stati presentati altri 12 toni durante i quali il soggetto ha tentato di sincronizzare le sue risposte. Successivamente è stato chiesto di continuare a picchiare alla stessa velocità quando i toni sono terminati. - Percezione: Temporal Orienting. Discriminazione tra piccole differenze nella durata di due intervalli. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti cerebellari, (confrontati con pazienti corticali, con Parkinson, con neuropatia periferica, con perdita sensoriale ed epilettici) sono stati gli unici a mostrare deficit in entrambi i compiti. Questo supporta il primato del cervelletto nelle funzioni di temporizzazione. - Ipotesi sull'esistenza di un meccanismo di temporizzazione comune, coinvolto sia nella produzione che nella percezione del tempo. - Il dominio cerebellare non è limitato al sistema motorio, ma anche a sistemi percettivi e cognitivi necessari ai calcoli temporali (es. predittivi).
---------------	---	--

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Percezione del tempo: i soggetti hanno confrontato intervalli successivi generati da due coppie di toni, ciascuno con una durata di 50 ms. ➤ Percezione del volume: ogni prova prevedeva due coppie di toni separati da un secondo. I toni all'interno di ciascuna coppia erano sempre separati da 400 ms e la durata di ciascun tono era di 50 ms. Il soggetto ha giudicato se il volume della seconda coppia fosse più alto o più basso dello standard. ➤ Percezione della frequenza: procedura identica a quella 	<ul style="list-style-type: none"> - In entrambe le attività fondamentale è la capacità di prevedere: per produrre picchietto ritmico, il soggetto deve prevedere quando dovrebbe verificarsi la risposta successiva, mentre per il compito di percezione, il soggetto forma una sorta di predizione su quando sarebbe dovuto verificarsi lo stimolo.
--	---	--

	<p>utilizzata negli altri due compiti di percezione, tranne per la seconda coppia di toni che variava in frequenza rispetto alla durata o al volume.</p>	
<p>Marinho et al. (2019)</p>	<p>Revisione della letteratura con 65 studi sul processo decisionale e la percezione del tempo in individui con ictus.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Indipendentemente dal lato della lesione cerebellare, l'esperienza soggettiva del tempo è meno efficiente. - Il processo decisionale ha una relazione causa-effetto con le funzioni di temporizzazione: la sua compromissione porta a cambiamenti nella sincronizzazione e nell'elaborazione. - Produzione di intervalli più brevi per la maggiore

		<p>rapidità del ritmo dell'orologio interno.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento della codifica degli intervalli per scarsa capacità di attenzione agli stimoli cognitivi.
<p>Schwartz et al. (2016)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tapping libero: i partecipanti hanno picchiettato, ad una velocità scelta autonomamente la superficie di un pad, mantenendo il più regolarmente possibile il ritmo. - Tapping di sincronizzazione non adattiva: i partecipanti hanno picchiettato sulla superficie di un pad 	<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti cerebellari mostrano: <ul style="list-style-type: none"> ➤ tapping più variabile; ➤ asincronie negative (consentono ai partecipanti di ottenere l'impressione soggettiva di picchiettare in sincronia con il ritmo) più grandi; ➤ differenze durante la fase di continuazione ma non durante la fase di sincronizzazione; ➤ ridotta sensibilità percettiva ai cambiamenti.

	<p>seguendo la sequenza uditiva che rimaneva invariata.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tapping di sincronizzazione adattiva: i partecipanti hanno sincronizzato i loro colpi con una sequenza di stimolazione uditiva (600 ms di asincronia stimolo-inizio) composta da 10 toni di pianoforte, adattandosi a qualsiasi cambiamento. - Giudizio percettivo del tempo: dopo aver smesso di battere, i partecipanti hanno indicato se avevano percepito 	<ul style="list-style-type: none"> - Nella sincronizzazione adattiva, differenza tra i due gruppi nel primo intervallo (intervallo per il quale ci si può aspettare una reazione al cambio di tempo). - Compromissione dell'elaborazione temporale sensomotoria. - Difficoltà in compiti temporali sia di discriminazione sensoriale della durata sia di compiti temporali che richiedono una risposta motoria. - La frequenza di picchietto libero era simile tra pazienti e soggetti sani.
--	--	--

	<p>un'accelerazione, una decelerazione o nessun cambiamento di tempo.</p>	
<p>Van der Steen et al. (2003)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Due compiti di sincronizzazione sensomotoria: ai partecipanti è stato chiesto di iniziare a battere con il terzo tono e di battere il più accuratamente possibile in sincronia con le sequenze. - Variabili dei due compiti: <ul style="list-style-type: none"> ➤ stimolazione uditiva adattiva: 	<ul style="list-style-type: none"> - Variabilità delle asincronie maggiore nei pazienti: precisione della sincronizzazione sensomotoria inferiore. - Stessa precisione tra i pazienti e i soggetti sani in termini di asincronia media, ma la loro precisione era relativamente bassa. - Livelli di cronometro e rumore del motore elevati nei pazienti rispetto ai controlli.

	<p>sequenza con intervallo di 600 ms e consistente di 25 toni.</p> <p>➤ cambio di tempo: sequenza costante di 600 ms per i primi cinque toni e successivamente tra 600 e 387 ms.</p> <p>La velocità e la direzione del cambio di tempo sono state variate per produrre 12 diverse sequenze di stimolazione, presentate in ordine casuale.</p>	<p>- Bassa precisione nei pazienti nel sincronizzarsi con accelerazioni e decelerazioni graduali: difficoltà correlata ad una previsione temporale compromessa e a un rumore elevato del cronometrista.</p>
--	---	---

2.2. Studi sul cervelletto mediante l'utilizzo della Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)

La stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione elettrica transcranica (tES) sono le tecniche di stimolazione cerebrale non invasive più comunemente utilizzate (Paulus, 2011; Priori, Hallett, & Rothwell, 2009): esse

permettono la formulazione di inferenze causali sul ruolo di un'area corticale attraverso il cranio (Jahanshahi & Rothwell, 2000; Walsh & Cowey, 2000). L'assenza di dolore a seguito dell'utilizzo di queste tecniche, ha permesso la larga diffusione del loro utilizzo negli esperimenti scientifici.

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) è una tecnica di stimolazione elettromagnetica a corrente indotta non invasiva: mediante l'utilizzo di una bobina di stimolazione (*coil*), viene erogato un breve campo magnetico sul cuoio capelluto – lesione transitoria – in grado di inibire o stimolare le funzioni cognitive dell'area stimolata (Welberg, 2007) (figura 11). Per i principi dell'induzione elettromagnetica, la variazione del campo magnetico evoca un flusso di corrente elettrica transitorio che causa la depolarizzazione dei neuroni (Mioni et al., 2020).



Figura 11. Utilizzo del coil sull'area cerebrale di interesse.

La TMS può essere applicata durante l'esecuzione del compito – somministrazione “on-line” – o in seguito allo svolgimento del compito – somministrazione “off-line”. La somministrazione “on-line” permette il confronto tra le prestazioni del partecipante durante la stimolazione e quelle

ottenute dalla stimolazione di un'area di controllo, cioè un'area cerebrale non coinvolta nell'oggetto di studio. Particolarmente utile nei compiti di temporizzazione è la possibilità di indurre interferenze per una finestra temporale specifica: ogni singolo impulso TMS, infatti, producendo un effetto per millisecondi, permette di distinguere la fase di codifica da quella di produzione nei compiti di riproduzione del tempo (Mioni et al., 2020).

Nella somministrazione "off-line", le prestazioni del partecipante vengono confrontate prima e dopo la stimolazione (Mioni et al., 2020). Essa viene utilizzata anche nel contesto clinico in quanto la TMS ripetitiva (rTMS) può portare a plasticità sinaptica e potenziamento a lungo termine (LTP): la modulazione dell'eccitabilità corticale può durare da alcuni minuti a circa 1 ora dopo la stimolazione (Mioni et al., 2020). I suoi benefici in ambito clinico sono stati riscontrati sia in disturbi psichiatrici quali depressione resistente, allucinazioni, sintomi ansiosi e disturbi dell'alimentazione (Bersani et al., 2013) sia in disturbi neurologici quali cefalee, traumi cranici, morbo di Parkinson e Tinnitus (Rossi, Hallett, Rossini, Pascual-Leone & "Safety of TMS Consensus Group", 2009).

La maggior parte degli studi di Stimolazione Magnetica Transcranica sul cervelletto è concorde nel riportare una sovrastima nell'elaborazione temporale: la TMS non ha influenza significativa sulla variabilità temporale quanto piuttosto sulla durata percepita (Mioni et al., 2020). Koch e collaboratori (2007) hanno empiricamente dimostrato come il cervelletto è coinvolto nella fase di codifica di uno stimolo, ma non nella seguente fase di produzione.

La maggior parte degli studi convergono sul coinvolgimento del cervelletto in tempi inferiori al secondo, nonostante la poca chiarezza relativa al ruolo specifico di ciascuna parte cerebellare (Mioni et al., 2020): alcuni studi riportano una compromissione dell'elaborazione temporale a seguito della TMS destra (Fierro et al., 2007;), altri a seguito della TMS sinistra (Koch et al., 2007), altri ancora dopo la TMS mediale (Lee et al., 2007; Grube, Lee, Griffiths, Barker, & Woodruff, 2010) o bilaterale (Koch et al., 2007). I risultati di questi studi convalidano la possibilità del coinvolgimento di diversi sistemi neurali sia nella percezione degli intervalli sub che sopra- secondo (Lee et al., 2007).

Ulteriore prova della rilevanza del cervelletto nei tempi percettivi impliciti è supportata dal confronto con gli studi di TMS sui gangli della base: mentre la TMS del cervelletto altera i tempi delle durate inferiori ai secondi (Fierro et al., 2007; Koch et al., 2007; Lee et al., 2007), la stimolazione dei gangli della base ha scarso effetto sul tempismo sensoriale (Schenk et al., 2003).

Un esempio di studio empirico basato sull'utilizzo della Stimolazione Magnetica Transcranica ripetuta (rTMS), che fornisce prove sul ruolo del cervelletto nell'elaborazione degli intervalli temporali inferiori al secondo, è quello guidato da Lee e colleghi (2007). Nel primo esperimento, i soggetti sono stati sottoposti a quattro sessioni di rTMS a 1 Hz di 8 minuti: i siti del cervelletto individuati sono stati quello mediale (reale e fittizio), il laterale sinistro e il laterale destro. Dopo ogni sessione di rTMS, i soggetti hanno completato un compito di bisezione temporale inferiore al secondo (400-800 msec). I risultati ottenuti hanno mostrato un allungamento del tempo percepito nelle prestazioni con rTMS applicata sul cervelletto laterale o mediale rispetto che alla condizione di rTMS sham (Lee et al., 2007). Nella seconda condizione è stato

utilizzato lo stesso disegno sperimentale del precedente, ma con la somministrazione del compito di bisezione superiore al secondo (1000-2000 msec): la stimolazione magnetica ripetuta ai siti cerebellari non ha prodotto nessuna significativa differenza rispetto a quella sham. Nell'ultima variante ideata dai ricercatori, invece, sono state incluse quattro condizioni ottenute dalle variabili rTMS cerebellare mediale o rTMS sham con il compito di bisezione sottosecondo o soprasecondo (tabella 2): i risultati ottenuti confermano la sovrastima a seguito della stimolazione mediale rispetto alla condizione sham, sovrastima ottenuta solo per il compito di bisezione sottosecondo.

Tabella 2. Risultati ottenuti dalle quattro condizioni sperimentali indagate nel terzo esperimento di Lee e collaboratori (2007).

	rTMS cerebellare mediale	rTMS sham
Compito di Bisezione sottosecondo	Significativo spostamento verso sinistra della funzione psicofisica, dunque allungamento della percezione temporale.	Nessun allungamento della percezione temporale.
Compito di Bisezione soprasecondo	Non significativo spostamento verso sinistra.	Nessun allungamento della percezione temporale.

Utilizzando stimoli uditivi, dunque, questo studio mostra una sovrastima temporale per intervalli inferiori al secondo (400–800 ms) a seguito di rTMS applicata sul cervelletto mediale (1 Hz per 8 minuti).

In accordo con i dati forniti dallo studio di Lee e collaboratori (2007), anche i due studi condotti da Koch et al. (2007) hanno mostrato un'assenza di coinvolgimento cerebellare in intervalli temporali sopra-secondo e una sovrastima per gli intervalli temporali sub-secondo. Utilizzando la rTMS offline (1 Hz per 10 min) sul lato sinistro, i ricercatori hanno selettivamente interrotto le prestazioni del soggetto per intervalli inferiori al secondo (500 ms): la durata temporale percepita è stata dunque inficiata. Lo stesso risultato non è stato ottenuto nell'intervallo di tempo superiore ai secondi (2000 ms). Usando stimoli visivi così come nel primo esperimento, nel secondo studio gli autori hanno applicato una stimolazione di 20 Hz la quale ha prodotto una sovrastima solo durante la fase di codifica.

Il peggioramento della discriminazione temporale è stata riscontrata anche con l'utilizzo di stimoli tattili: Fierro e collaboratori (2007), infatti, hanno applicato una rTMS (1 Hz per 15 minuti) sul lato destro con intervalli inferiori al secondo (300-500 ms) e i risultati ottenuti hanno mostrato un aumento degli errori da parte dei soggetti.

Gironell, Rami, Kulisevsky, e García-Sánchez (2005) si discostano dai risultati finora descritti in quanto nello studio da loro condotto non è emersa nessuna sovrastima temporale. Necessita specificare, però, che gli intervalli utilizzati dagli autori sono in contrasto da quelli principalmente utilizzati in quanto molto lunghi (180 s); le percezioni temporali errate sono emerse in pazienti con lesioni focali al cervelletto considerando intervalli temporali inferiori al secondo (Ivry, Keele, & Diener, 1988; Nichelli, Alway, & Grafman, 1996; Mangels, Ivry, & Shimizu, 1998; Spencer & Ivry, 2005; Breska & Ivry, 2018; Koch, Oliveri, & Caltagirone, 2009).

I risultati degli studi sul cervelletto tramite l'utilizzo della TMS descritti in questo sottocapitolo sono stati presi dettagliatamente in considerazione nella meta-analisi condotta da Mioni e collaboratori (2020): di seguito, la tabella riassuntiva sulle principali caratteristiche degli studi e sui risultati prodotti (Tabella 3).

Tabella 3. Studi sul cervelletto tramite l'utilizzo della TMS. (Adattata da Mioni et al., 2020)

Author	Exp.	Participants*	Age Mean (SD)	TMS freq. (Hz)	Procedure	Control	Side
Fierro et al. (2007)	1	10 (F = 4)	23 (4.7)	1	offline	baseline	right/left
Gironell et al. (2005)	1	16 (-)	26.63 (4.57)	5	online	baseline	right
Grube et al. (2010)	1	12 (F = 0)	23.5 (4.5)	Theta-burst	online (between subject design)	sham	medial
Kock et al. (2007)	1	9 (-)**	22-35	1	offline	baseline	right/left
Kock et al. (2007)	2	8 (-)**	22-35	20	online	baseline	right/left
Lee et al. (2007)	1	11 (F = 0)	30 (5.1)	1	offline	sham	right/left medial
Lee et al. (2007)	2	11 (F = 0)	32 (5.2)	1	offline	sham	right/left medial
Lee et al. (2007)	3	18 (F = 0)	27 (7.8)	1	offline	sham	medial

Temporal tasks	Temporal intervals	Modality	Dependent variable	Conclusions
Time discrimination	standard = 400 ms; comparison 300 - 500 ms	Tactile	Percentage of errors	Increased errors; right stimulation
Time production	180 s	-	Absolute relative errors	No effect
Time discrimination	Standards Short = 300 Long = 600 ms	Auditory	Threshold	Increased threshold
Time reproduction	Short = 500 ms (average); Long = 2000 ms (average)	Visual	Reproduced time - CV	Over-estimation short range under left site stimulation; no effect on CV
Time reproduction	Short = 500 ms (average); Long = 2000 ms (average)	Visual	Reproduced time - CV	Over-estimation short temporal intervals both sides at encoding phase; no effect on CV
Time bisection	400 - 800 ms	Auditory	BP and DL	Over-estimation after right and medial stimulation compared to sham
Time bisection	1000 - 2000 ms	Auditory	BP and DL	No effect compared to sham
Time bisection	Short = 400 - 800 ms and Long = 1000 - 2000 ms	Auditory	BP and DL	Over-estimation after medial stimulation compared to sham for short intervals

3. RICERCA SPERIMENTALE POTIS

3.1. Introduzione e metodo

Lo *Studio della percezione del tempo in anziani sani e pazienti con stroke (POTIS)*, coordinato dalla dott.ssa Giovanna Mioni del Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università di Padova, ha come obiettivo valutare la percezione del tempo implicita ed esplicita in adulti sani e pazienti che abbiano subito un ictus al cervelletto.

Rifacendosi alla letteratura scientifica presente, secondo la quale il cervelletto ha un ruolo principale nel tempo implicito, nel seguente studio si ipotizza che i pazienti con lesioni al cervelletto abbiano prestazioni deficitarie e meno precise soprattutto nei compiti temporali impliciti rispetto che ai compiti temporali espliciti. I partecipanti hanno svolto due compiti di *Finger Tapping* e uno di *Bisection Task* per quanto riguarda il tempo esplicito, *Temporal Orienting* e *Temporal Monitoring* per la componente temporale implicita. I partecipanti hanno svolto i vari tasks nelle proprie abitazioni, a seguito dell'individuazione di una stanza silenziosa e priva di distrazioni; l'esaminatore, dopo aver fornito le istruzioni nella fase iniziale, ha supervisionato il corretto svolgimento dei compiti.

Tutti i dati sono stati raccolti su un computer portatile ASUS AL3SN9S, processore Intel(R) Core(TM) i7-7500U CPU @ 2.70GHz 2.90 GHz, sistema operativo a 64 bit, processore basato su x64, con risoluzione dello schermo 1920 x 1080.

3.2. *Soggetti*

Alla ricerca hanno partecipato due gruppi di controllo, giovani sani e anziani sani, e del gruppo sperimentale "pazienti con lesione al cervelletto".

Campione di controllo. Venti giovani di età compresa tra i 18 e i 30 anni (12 femmine, 8 maschi, $M= 23.8$, $DS = 1.41$) e venti anziani sani di età compresa tra i 50 e 65 anni (9 femmine, 11 maschi, $M=58.5$, $DS= 0.71$) hanno volontariamente partecipato all'esperimento in oggetto. Al gruppo di anziani sani, prima di procedere con l'esecuzione dei tasks temporali, sono stati somministrati test di valutazione neuropsicologica: Mini Mental State Examination (MMSE, Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), Figura di Rey (Rey, 1941), Rievocazione della figura di Rey, rievocazione immediata e differita del raccontino di Babcock (Spinnler & Tognoni, 1987), parole di Rey (Rey, 1958), rievocazione immediata e in differita delle parole di Rey, Trail Making Test (TMT, Mondini, Vestri, Mapelli, & Bisiacchi, 2003) Token test (De Renzi & Faglioni, 1978), F-A-S Test (Borkowski, Benton, Spreen, 1967), Frontal Assessment Battery (FAB, Apollonio, Leone, Isella, Piamarta, Consoli, Villa, Forapani, Russo, Nichelli, 2005).

Campione sperimentale. I pazienti con lesione al cervelletto sono stati testati in stato di ricovero presso l'Ospedale Sant'Anna di Ferrara. Il gruppo include 12 partecipanti (3 femmine, 9 maschi) con età media di 66 anni ($M= 66$, $DS=17$). Prima di eseguire i tasks temporali, sono stati somministrati gli stessi test di valutazione neuropsicologica eseguiti dal gruppo di anziani sani. Non tutti i partecipanti sono stati in grado di eseguire l'intera valutazione.

Prima di procedere con la raccolta dati, ogni partecipante ha firmato il consenso informato e ha ricevuto spiegazioni sull'obiettivo dello studio.

Nella Tabella sottostante sono state riassunte le medie (M) e le deviazioni standard (DS) dei punteggi ottenuti dai partecipanti nella valutazione neuropsicologica (Tabella 4).

Tabella 4. Punteggi corretti della valutazione neuropsicologica somministrata agli adulti anziani e ai pazienti cerebellari dell'esperimento.

	Giovani		Adulti anziani		Pazienti	
	n=16		n=20		n=12	
	F	M	F	M	F	M
	n=10	n=6	n=9	n=11	n=3	n=9
Età	23,3 (2)	24 (3)	63 (13)	55 (4)	77 (20)	62 (16)
Scolarità	17 (1)	16 (2)	10 (5)	12 (2)	8 (5)	11 (4)
MMSE	--	--	25 (2)	25 (2)	28 (0)	28 (1)
Token Test	--	--	32 (3)	32 (2)	34 (0)	33 (1)
Raccontino di Babcock immediato	--	--	6 (2)	6 (1)	18 (23)	12 (14)
Raccontino di Babcock differita	--	--	7 (1)	6 (1)	4 (3)	5 (1)

	Giovani		Adulti anziani		Pazienti	
	n=16		n=20		n=12	
	F	M	F	M	F	M
	n=10	n=6	n=9	n=11	n=3	n=9
15 Parole di Rey immediate	--	--	46 (7)	42 (9)	37 (13)	42 (15)
15 Parole di Rey differita	--	--	10 (3)	9 (2)	7 (3)	9 (5)
Figura di Rey immediata	--	--	33 (3)	33 (2)	28 (4)	29 (10)
Figura di Rey differita	--	--	14 (3)	12 (4)	27 (3)	25 (13)
TMT A	--	--	83 (46)	51 (14)	--	--
TMT B	--	--	158 (65)	116 (20)	--	124 (122)
FAB	--	--	16 (2)	16 (1)	18 (1)	16 (2)
FAS	--	--	34 (10)	28 (8)	34 (4)	30 (9)

3.3. *Compiti e procedura sperimentale*

Tutti i compiti temporali hanno incluso una fase iniziale di prova durante la quale il partecipante, dopo aver ricevuto adeguate istruzioni di svolgimento, ha potuto testare la sua comprensione in merito al da farsi e ha preso confidenza con i diversi stimoli. Soltanto in questa fase di esercitazione, il partecipante ha ricevuto un feedback relativo all'adeguatezza o meno della sua risposta a seguito dell'individuazione dello stimolo target.

3.3.1. *Compiti utilizzati per il Tempo Esplicito*

3.3.1.1. *Finger Tapping*

Il Finger Tapping è il task principalmente utilizzato per studiare il *motor timing* ed è basato sulla riproduzione ritmica. Il compito prevedeva due condizioni alle quali il soggetto è stato sottoposto: "*free tapping*" e "*1 sec tapping*".

Nel Free Tapping il partecipante riceveva la consegna di premere, alla comparsa di una croce bianca su sfondo nero, la barra spaziatrice con una frequenza scelta da se stesso; l'attenzione doveva essere posta sulla costanza nella frequenza scelta in quanto questa doveva rimanere il più possibile invariata durante tutto l'esercizio. Nel compito di 1 sec tapping il partecipante doveva svolgere lo stesso compito eseguito in precedenza, ma con una differenza di frequenza: la barra spaziatrice doveva essere premuta ad ogni secondo. Il partecipante, non avendo nessuno stimolo d'aiuto che indicasse il passare dei secondi, ha dovuto far riferimento ad una misurazione soggettiva del tempo al fine di svolgere l'esercizio nel modo più corretto possibile.

Le variabili statisticamente analizzate fanno riferimento alle media (M) e al coefficiente di variazione (CV) dei tempi di reazione dei partecipanti.

3.3.1.2. Bisection Task

Il compito di Bisection Task rientra tra i paradigmi sperimentali maggiormente utilizzati per studiare i timing espliciti, poiché è utile per studiare il *perceptual timing*. È un compito costituito da due consegne: nella fase di apprendimento, il partecipante memorizza la durata differente di due intervalli temporali standard – uno “breve” e l’altro “lungo” –, mentre nella fase di stima, il partecipante confronterà i due intervalli precedentemente memorizzati con un nuovo intervallo temporale, categorizzandolo come appartenente alla categoria “breve” o “lungo” (Wearden, 2016).

Al partecipante, dunque, è stato mostrato lo stesso stimolo target, ma con durate differenti: un cerchio grigio per 480 ms da memorizzare come “durata breve”, lo stesso cerchio grigio ma per 1920 ms da memorizzare come “durata lunga”. Nella seconda fase del compito, invece, doveva giudicare la durata di un nuovo intervallo temporale, paragonando la comparsa dello stimolo target ad una delle due durate memorizzate nella prima fase. Ogni stimolo presentato era seguito da un punto di domanda che indicava il momento in cui il partecipante poteva rispondere. Le durate erano intervallate tra di loro da 240 ms.

Quando il partecipante riteneva che lo stimolo avesse una lunga durata, premeva il tasto “L” (long), mentre se valutava lo stimolo come di breve durata, premeva il tasto “S” (short).

I due indici statistici utilizzati per analizzare le prestazioni ottenute sono il Bisection Point (BP) – ovvero il valore delle durate degli stimoli percepiti e classificati come brevi o come lunghi (Kopeck & Brody, 2010) – e il Weber Ratio (WR) – indice di variabilità definito dalla soglia differenziale divisa per il punto di bisezione (Mioni et al., 2016).

3.3.2. *Compiti utilizzati per il Tempo Implicito*

3.3.2.1. *Temporal Monitoring*

Il primo compito di tempo implicito sottoposto è stato il Temporal Monitoring, utilizzato al fine di indagare la capacità di previsione temporale, anche detta *Temporal Preparation* ovvero l'abilità cognitiva grazie alla quale è possibile anticipare il momento nel quale si verificherà un evento. Per indagare la capacità di previsione temporale viene solitamente utilizzato il "Foreperiod Paradigm" (FP): il soggetto deve registrare uno stimolo target che viene preceduto da un segnale di avvertimento (Vallesi, Arbula, & Bernardis, 2014). Nello specifico, il compito utilizzato nel progetto di ricerca POTIS viene definito "*variable foreperiod*" poiché l'intervallo di tempo tra il segnale di avvertimento e lo stimolo target varia da trial a trial in modo casuale.

Compito del partecipante durante lo svolgimento del Temporal Monitoring era quello di premere il più velocemente possibile la barra spaziatrice alla comparsa dello stimolo target rappresentato da un pallino verde. Lo stimolo target era sempre preceduto dalla ripetizione variabile di uno stimolo distrattore, ovvero un pallino rosso. Ogni sequenza era intervallata da una croce.

Questo compito di ritmo prevedeva due condizioni – regolare ed irregolare – della comparsa del pallino rosso: in base alle letterature presenti, l'ipotesi sottostante presupponeva una risposta facilitata nella condizione ritmica regolare, facilitazione non osservabile, invece, nella condizione ritmica irregolare.

L'accuratezza della performance è valutata analizzando la media (M) dei tempi di reazione in funzione del tempo trascorso tra il segnale di avvertimento e lo stimolo a cui rispondere.

3.3.2.2. *Temporal Orienting*

Nel compito di Temporal Orienting, mirato alla stima temporale implicita, viene mostrato uno stimolo target – che può apparire in un breve lasso di tempo o in uno lungo – a seguito di un cue simbolico che predice la successiva comparsa dello stimolo target.

Il partecipante doveva premere, il più velocemente possibile, il tasto “b” solo alla comparsa di determinati stimoli (lettera X o O) e inibire l’azione di risposta alla comparsa di uno stimolo distrattore (numero 8). Ogni qual volta veniva premuto il tasto “b” alla comparsa dello stimolo target “8” o veniva impiegato un tempo maggiore di quello previsto per rispondere allo stimolo, l’esercizio restituiva un feedback di incoraggiamento all’individuo (ad esempio “*prova ad essere più veloce!*”).

Sia gli stimoli target sia lo stimolo distrattore erano preceduti dal cue simbolico rappresentato da una linea rossa indicante dopo quanto sarebbe apparso lo stimolo target. Quest’ultimo appariva presto (350 ms) se preceduto dalla linea rossa corta (condizione di durata breve), tardi (1350 ms) se preceduto dalla linea temporale di lunghezza maggiore (condizione di durata lunga). Il compito, dunque, ha incluso quattro condizioni sperimentali: nella condizione “predittivo-breve” c’era coerenza tra la predittività indicata dall’asticella (lo stimolo sarebbe apparso a breve) e l’apparizione dello stimolo. Nella condizione “predittivo-lungo”, l’asticella indicava che lo stimolo sarebbe apparso dopo più tempo e, coerentemente con quanto anticipato, lo stimolo appariva a distanza di un tempo maggiore. Nelle condizioni di non coerenza, invece, l’asticella predittiva indicava che lo stimolo sarebbe apparso a distanza di un tempo breve ma in realtà appariva dopo un tempo maggiore (condizione

“non predittivo – lungo”) o che lo stimolo sarebbe apparso a distanza di molto tempo ma in realtà appariva subito dopo (condizione “non predittivo-breve”).

Il partecipante aveva la possibilità di crearsi un’aspettativa temporale sulla comparsa dello stimolo, utilizzando l’informazione fornita dal cue simbolico. Ogni stimolo target e la relativa linea rossa erano intervallati da una croce che costituiva il punto di fissazione.

La performance è valutata analizzando la media (M) dei tempi di reazione.

3.4. Risultati Tasks di Tempo Esplicito

Le analisi statistiche sono state prodotte attraverso il software Jamovi (versione 2.2; The jamovi project, 2021).

3.4.1. Risultati Finger Tapping

Nel primo compito di Tempo Esplicito è stata condotta un’ANOVA a una via. Sia nella condizione di “free tapping” che nella condizione “1 sec Tapping”, sono state calcolate la media e il coefficiente di variazione dei tempi di reazione. I risultati ottenuti mostrano come sia statisticamente significativo il coefficiente di variazione sia nel Finger Tapping Free ($F(2,25)=10.58; p < .001$) che nel Finger Tapping da 1 sec ($F(2,45)=4.65, p=0.015$). Al contrario, le analisi condotte sulla media indicano nessuna differenza tra i gruppi sia per il compito di free finger tapping ($p=.67$) che per il compito di 1 sec finger tapping ($p=.065$).

Esaminando la variabile gruppo è possibile notare come i pazienti siano più variabili (Tabella 5). Non essendo chiara la differenza in media nella frequenza di tapping, è possibile affermare che i pazienti sono generalmente più variabili.

Tabella 5. Statistica descrittiva dei gruppi.

	Gruppo	N	Mean	SD
FreeTapping	Anziani	20	0.581	0.2949
	Giovani	16	0.466	0.3070
	PazientiCerv	12	0.537	0.5754
FreeTappingCV	Anziani	20	0.243	0.1535
	Giovani	16	0.243	0.1336
	PazientiCerv	12	0.667	0.4977
Sec1	Anziani	20	0.906	0.2061
	Giovani	16	0.879	0.3485
	PazientiCerv	12	1.410	1.2018
Sec1CV	Anziani	20	0.138	0.0549
	Giovani	16	0.113	0.0467
	PazientiCerv	12	0.267	0.2678

3.4.2. Risultati Bisection Task

Per il compito di Bisection Task è stata condotta un'ANOVA a misure ripetute con fattore within-subjects (durata dello stimolo) e fattore between-subjects (gruppi).

I risultati evidenziano un effetto principale della durata dello stimolo ($F(6, 264)=187.77, p<.001$) così come l'interazione tra la durata e il gruppo ($F(12, 264)=2.70, p=0.002$). All'aumentare della durata, infatti, tutti i partecipanti, indipendentemente dalla presenza o meno di lesione focale, premono più spesso il tasto che indica che l'intervallo temporale presentato viene categorizzato come "lungo" (Figura 12).

La variabile gruppo, invece, non risulta significativa ($F(2)=1.30, p=0.284$).

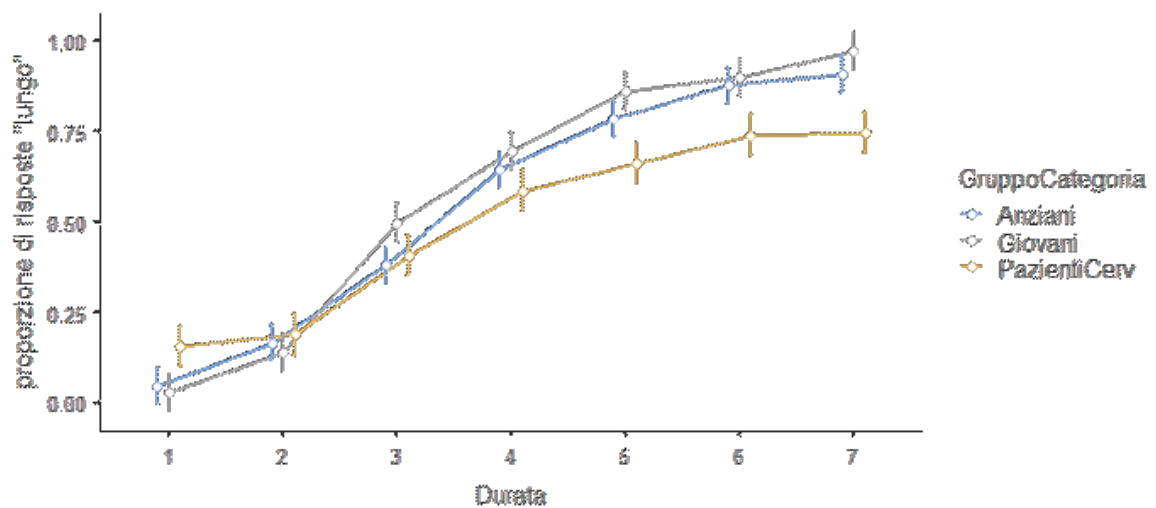


Figura 12. Risultati ANOVA a misure ripetute del Bisection Task.

È stata condotta un'ANOVA a una via al fine di indagare la Weber Ratio (WR) e il Bisection Point (BP): entrambi questi indici non sono risultati statisticamente significativi: BP= $p=0.302$ (figura 13) e WR= $p=0.055$ (Figura 14).

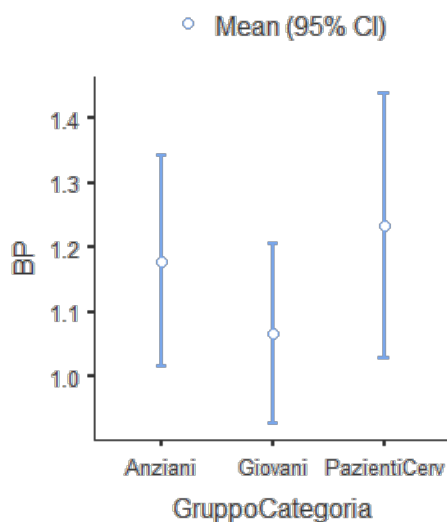


Figura 13. Confronto del Bisection Point.

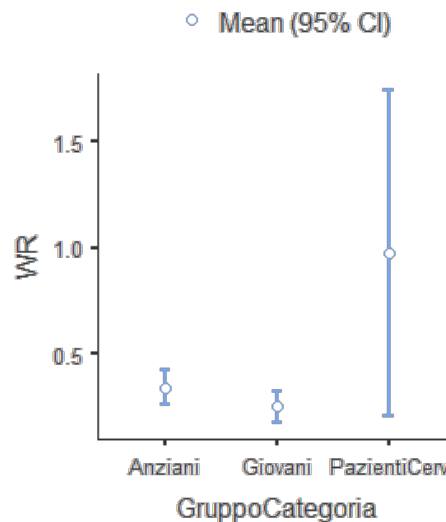


Figura 14. Confronto della Weber Ratio.

3.5. Risultati Tasks di Tempo Implicito

Anche i risultati dei compiti di percezione temporale implicita sono analizzati utilizzando il software Jamovi (versione 2.2; The jamovi project, 2021).

3.5.1. Risultati Temporal Monitoring

È stata condotta un'ANOVA a misure ripetute con fattore within-subjects Ritmo (sincrono, asincrono) e fattore between-subjects Gruppo (Pazienti, Anziani e Giovani).

Il fattore ritmo ($F(1,45)=16, p<.001$) è risultato significativo così come l'interazione ritmo per gruppo ($F(2,45)=5.36, p=0.008$).

Il fattore ritmo indica che vi è una differenza significativa tra la condizione ritmo sincrono dalla condizione ritmo asincrono, mentre l'interazione con il gruppo indica che vi è un effetto del gruppo di appartenenza sulla prestazione.

Anche il fattore gruppo è risultato statisticamente significativo in quanto $F(2)=5.87, p=0.005$: il gruppo pazienti, dunque, ha una differenza significativa rispetto alla prestazione compiuta dai due campioni di controllo, di conseguenza, il gruppo pazienti non riesce ad utilizzare il ritmo per preparare la risposta alla comparsa dello stimolo (Figura 15).

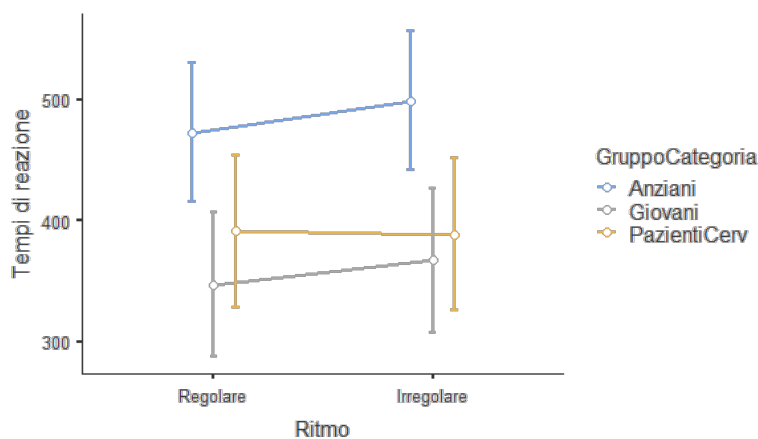


Figura 15. Risultati ANOVA a misure ripetute del Temporal Monitoring.

3.5.2. Risultati Temporal Orienting

L'ANOVA a misure ripetute condotta per analizzare i dati del Task Temporal Orienting, ha preso in considerazione due variabili dipendenti: la predittività (TO) (coerente o non coerente) e la durata (breve o lunga).

Come riassunto nella Tabella 6, la durata di per sé non risulta significativa ($F(1,42)=0.259$, $p=0.614$), mentre risulta tale sia se rapportata alla sola predittività ($F(1,42)=4.995$, $p=0.031$) sia se, oltre predittività, si considera anche la variabile gruppo ($F(2,42)=4.191$, $p=0.022$): questi risultati stanno ad indicare un classico effetto di vantaggio per foreperiod di durata superiore. È possibile affermare, inoltre, che c'è anche l'effetto del gruppo ($F(2)=7.71$, $p=0.001$): vi sono differenze di prestazione in funzione del gruppo di appartenenza (anziani, giovani, pazienti cerebellari) (Figura 16).

Tabella 6. Effetti within-subjects.

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
To	5628	1	5628	2.490	0.122
To * GruppoCategoria	3523	2	1762	0.779	0.465
Residual	94927	42	2260		
Durata	1673	1	1673	0.259	0.614
Durata * GruppoCategoria	10366	2	5183	0.802	0.455
Residual	271595	42	6467		
To * Durata	8115	1	8115	4.995	0.031

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
To * Durata * GruppoCategoria	13616	2	6808	4.191	0.022
Residual	68230	42	1625		

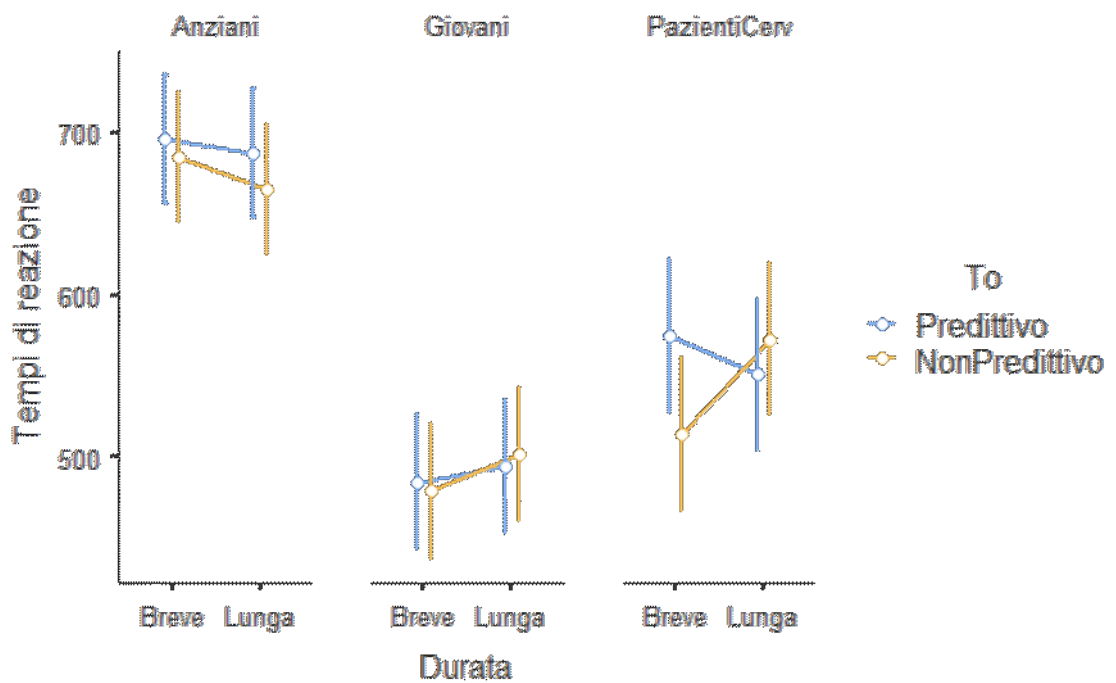


Figura 16. Risultati ANOVA a misure ripetute del Temporal Orienting.

3.6. *Discussione*

Questo studio ha permesso di indagare la percezione del tempo esplicito e quella del tempo implicito in soggetti con lesione focale ai gangli della base e al cervelletto; questi ultimi rappresentano l'oggetto di studio del presente lavoro di tesi.

Secondo la letteratura, il tempo implicito ed esplicito dimostrano l'attivazione di pattern neurali distinti: come mostra lo studio di Mioni e colleghi (2020), il cervelletto è principalmente coinvolto, indipendentemente dalla modalità utilizzata, nella stima di intervalli temporali inferiori al secondo, mentre, la corteccia prefrontale è deputata all'elaborazione di intervalli di tempo superiori al secondo e quando il compito implica l'utilizzo di altre funzioni cognitive. Nonostante questa importante premessa, lo studio evidenzia che, in realtà, le strutture non contribuiscono sempre allo stesso modo quando si tratta di elaborare informazioni temporali; fattori cruciali sono la durata dell'intervallo temporale da valutare, le funzioni cognitive coinvolte e la modalità di presentazione dello stimolo (Mioni et al., 2020).

Questo studio ha utilizzato diversi compiti con istruzioni diverse: Finger Tapping, Bisection Task, Temporal Monitoring, Temporal Orienting.

Si ipotizza che:

- Il gruppo composto dai pazienti cerebellari mostri una maggiore variabilità in tutti i compiti temporali e sia caratterizzato da alti valori del coefficiente di variazione;
- La sincronia del ritmo rappresenti un facilitatore della risposta;
- Ci sia una diversa valutazione delle durate temporali rispetto ai gruppi controllo;

- Stimoli predittivi facilitino la precisione di risposta;
- Stimoli non predittivi facilitino la precisione di risposta solo nel caso di maggior tempo alla comparsa dello stimolo da valutare.
- Ci sia una maggiore compromissione nella percezione temporale di tipo esplicito nei pazienti: essa, infatti, richiede un carico cognitivo maggiore e vede coinvolte funzioni cognitive quali memoria e attenzione che, in base alla grandezza e alla natura della lesione del cervelletto, potrebbero risultarne danneggiate.
- Ci sia un effetto della variabile "età" sulla percezione temporale: diversamente dai giovani, ci si aspetta dal gruppo di controllo degli anziani un aumento dei tempi di reazione nella risposta e una diminuzione nell'accuratezza della percezione temporale.

3.6.1. Finger Tapping

Nel compito di Finger Tapping, entrambe le condizioni considerate – finger tapping free e finger tapping 1 sec – hanno mostrato una differenza significativa solo per il coefficiente di variazione e non per la media. Il coefficiente di variazione (CV) è l'indice di variabilità temporale: valori alti denotano prestazioni temporali inficcate conseguenti ad una difficoltà nel mantenere la rappresentazione della durata stabile. Non essendo chiara la differenza in media nella frequenza del Tapping, è possibile concludere, osservando i grafici sottostanti, che i pazienti sono generalmente più variabili in entrambe le condizioni (Figura 17; Figura 18).

In media il gruppo dei pazienti ha un punteggio molto più alto in termini di coefficienti di variazione rispetto ai due gruppi di controllo.

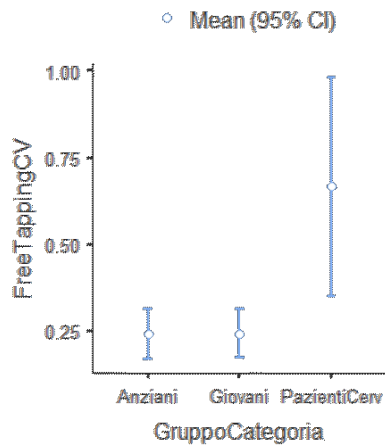


Figura 17. Plot del Coefficiente di variazione nel Free Tapping.

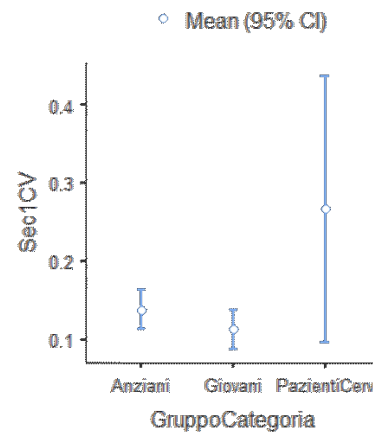


Figura 18. Plot del Coefficiente di variazione in 1 sec Tapping.

3.6.2. Bisection Task

Dai risultati ottenuti è evidente che il gruppo dei pazienti sottostima le durate lunghe rispetto ai due gruppi di controllo: mentre le linee blu e grigia (rispettivamente indicanti il gruppo anziani e il gruppo giovani) non si discostano più di tanto, la linea gialla (gruppo dei pazienti) ha un calo con l'aumentare della durata (Figura 12). Dunque, i pazienti stimano temporalmente un stimolo "lungo" come tale meno volte rispetto ai gruppi di controllo.

La non significatività del punto di bisezione è indice dell'assenza di differenza a livello dell'orologio interno: BP, infatti, corrisponde al valore delle durate degli stimoli percepiti e classificati come brevi o come lunghi.

La Weber Ratio (WR), pur non dimostrando una differenza tra gruppi, è quasi vicina alla significatività. Questo indice di variabilità, dato dalla differenza tra la soglia differenziale e il BP, è sinonimo dell'abbassamento della stima delle

durate lunghe e della maggiore variabilità che caratterizzano il gruppo pazienti. Queste differenze, non essendo imputabili ad una modifica dell'orologio interno come sopra discusso, possono essere giustificate da una ridotta capacità di memoria e di attenzione dei pazienti. Tra le varie funzioni, infatti, il cervelletto è largamente coinvolto nelle funzioni cognitive di memoria: una sua alterazione, causata dalla lesione focale, porterebbe ad una modifica di mantenimento dello stimolo in memoria e, dunque, ad una maggiore variabilità e sottostima delle durate lunghe.

3.6.3. Temporal Monitoring

L'ipotesi secondo la quale la condizione di ritmo regolare faciliti la risposta, portando ad una diminuzione dei tempi di reazione, è stata confermata negli anziani e nei giovani, ma non nei pazienti. Nello specifico, gli anziani sono più lenti rispetto sia ai giovani sia ai pazienti cerebellari, ma beneficiano dell'effetto di facilitazione del ritmo regolare. Il gruppo giovani, invece, oltre a beneficiare dell'effetto di facilitazione del ritmo regolare, è anche il gruppo più veloce nel fornire la risposta richiesta. Infine, il gruppo dei pazienti è intermedio tra i due gruppi di controllo per quanto concerne la velocità di risposta, ma non usufruisce dell'effetto ipotizzato nello studio. Questi dati confermano i risultati presenti in letteratura secondo i quali i pazienti cerebellari non sono agevolati dal ritmo: nella condizione di irregolarità, mentre il gruppo dei giovani e degli anziani mostra un peggioramento nei tempi di reazione rispetto alla condizione di regolarità del ritmo, nel gruppo dei pazienti non sono evidenti differenze.

Lo studio condotto da Breska & Ivry (2018) ha indagato la prestazione di individui con degenerazione cerebellare o morbo di Parkinson (degenerazione

ai gangli della base) su compiti di previsione temporale sub-secondo in due contesti predittivi differenti. I partecipanti dovevano rilevare un bersaglio inserito in un flusso visivo temporalmente prevedibile sulla base o di un flusso ritmico di stimoli o di un singolo intervallo; il singolo intervallo era specificato da due eventi inseriti in un flusso che rifletteva l'allineamento di un singolo ciclo oscillatorio. La ricerca in oggetto ha dunque previsto tre condizioni sperimentali: nella condizione "ritmica" il target aveva la stessa durata del flusso visivo, nella condizione "a intervallo singolo" il tempo target era prevedibile in base alla presentazione ripetuta di coppie di stimoli, nella condizione "causale" il tempo di inizio target era imprevedibile.

I risultati mostrano tempi di reazione (RT) del gruppo cerebellare significativamente più veloci nella condizione ritmica rispetto che nella condizione casuale, ma questo vantaggio non è mantenuto nella condizione a intervallo singolo. Al contrario, nel gruppo dei pazienti con Parkinson, gli RT erano significativamente più veloci nella condizione a intervallo singolo, ma non in quella casuale e quella ritmica. Dunque, i pazienti cerebellari non hanno mostrato alcun beneficio nella formazione di previsioni temporali basate sull'intervallo, ma hanno conservato il vantaggio del flusso ritmico; al contrario, i pazienti con Morbo di Parkinson non hanno mostrato benefici nella formazione di previsioni temporali basate sul ritmo, ma hanno mantenuto il vantaggio nell'intervallo singolo.

Le previsioni temporali basate sull'intervallo e sul ritmo, dunque, non possono essere sovrapposte: la specializzazione tra i domini temporali è indice sia di una differenziazione di contributi da parte del cervelletto (intervalli singoli) e dei gangli della base (flusso periodico ritmico) sia della negazione di un unico meccanismo delle previsioni temporali.

La conclusione proposta da Breska & Ivry (2018), secondo la quale la disfunzione cerebellare altera solo i tempi percettivi isolati ma non quelli che coinvolgono sequenze ritmiche, è in disaccordo con quanto concluso dal nostro progetto di ricerca. Nonostante entrambi gli esperimenti abbiano utilizzato stimoli visivi, l'incongruenza dei risultati potrebbe essere dovuta ad una eterogeneità tra le lesioni dei partecipanti: la lesione focale, infatti, potrebbe essere più o meno estesa e, dunque, risparmiare tessuto critico all'interno del cervelletto. Questo porterebbe ad una maggiore compromissione nello svolgimento del task ritmico o meno. Inoltre, la funzione preservata potrebbe riflettere processi compensatori.

3.6.4. Temporal Orienting

Nel seguente compito, i partecipanti dovevano individuare lo stimolo target che appariva dopo la previsione temporale fornita da un'asticella: nella condizione di coerenza, l'asticella indicava che il target sarebbe apparso dopo un intervallo breve o lungo – intervallo che veniva realmente rispettato -, mentre nella condizione di non coerenza, l'asticella indicava una stima temporale di apparizione dello stimolo che risultava essere non veritiera.

L'ipotesi sottostante è che la condizione di coerenza faciliti i partecipanti nei tempi di reazione. I risultati mostrano un effetto significativo della durata dell'intervallo trascorso tra cue e target sia per gli anziani sia per i pazienti, manifestando il classico effetto foreperiod: i tempi di reazione diminuiscono all'aumentare della durata FP (Woodrow, 1914).

In particolare, gli anziani risultano essere i più lenti, ma, in generale, hanno tempi di reazioni inferiori sia nella condizione di coerenza sia nella condizione

“non predittivo-lungo”. I pazienti, pur essendo più lenti dei giovani, mostrano gli stessi effetti del gruppo di controllo degli anziani, avvalorando l’ipotesi sottostante: sono più veloci quando lo stimolo appariva realmente dopo un tempo breve così come era stato predetto dal cue. Nella condizione non predittiva, i tempi di reazione sono risultati inferiori solo nella condizione “non predittivo-lungo” mentre quando l’asticella stimava l’apparizione dello stimolo dopo molto ma in realtà questo appariva subito, i tempi di reazione sono risultati inficiati (condizione “non predittivo-breve”). Infine, diversamente da quanto ipotizzato, non sono state riscontrate differenze nel campione giovani: a prescindere dal fatto che lo stimolo fosse anticipato coerentemente dal cue o meno, non sono emerse differenze nelle varie condizioni. È probabile che il gruppo non abbia prestato attenzione all’asticella, ma si sia soffermato solo sullo stimolo da valutare successivamente.

I risultati di facilitazione riscontrati sono coerenti con ricerche presenti in letteratura; ad esempio, anche nello studio di Correa & Nobre (2008), i soggetti sono riusciti a rilevare più rapidamente i bersagli quando questi erano preceduti da ritmi regolari. La facilitazione dei tempi di reazione è dovuta alla creazione di un’aspettativa temporale indotta dalla regolarità del ritmo stesso. Nella condizione di non prevedibilità, il target è apparso prima del previsto per il 25% degli studi totali e dopo il previsto per il restante 25%. Come riscontrato anche nel nostro studio, RT più veloci sono riscontrati anche per prove non predittive anteriori a conferma dell’effetto foreperiod. La prevedibilità ritmica, dunque, può guidare efficacemente le prestazioni di compiti temporali.

3.7. Conclusioni

Da questo progetto di tesi è possibile concludere che vi sono delle abilità residue di elaborazione delle informazioni temporali nei pazienti con lesioni focali al cervelletto. Infatti, nonostante le prestazioni dei pazienti risultino più variabili sia nei compiti relativi al tempo esplicito che quelli relativi al tempo implicito, abilità quali la facilitazione della risposta a seguito della visualizzazione di stimoli predittivi sono rimaste inalterate. Nel gruppo dei pazienti è stato mantenuto anche l'effetto della "hazard function": i tempi di reazione sono facilitati quando lo stimolo da valutare è preceduto da intervalli temporali più lunghi. L'assenza di differenze dell'orologio interno nei pazienti rispetto al gruppo di controllo è deducibile dal valore non significativo del punto di bisezione (BP).

Coerentemente con la letteratura presente in merito, anche questo studio attesta la supremazia del cervelletto nei compiti temporali espliciti, ma evidenzia come esso sia risultato largamente attivato anche in compiti temporali impliciti. Come rilevato dal compito di *Temporal Monitoring*, ad esempio, i pazienti non riescono a trarre vantaggio dalla facilitazione del ritmo regolare, dunque non sono caratterizzati da quell'abilità cognitiva che permette l'anticipazione di un evento nel tempo (*Temporal Preparation*) (Correa, 2010; Nobre, Correa, & Coull, 2007). Come precedentemente citato, Van der Steen e collaboratori (2015), confrontando le performance di individui sani con quella di individui con lesioni al cervelletto o ai gangli della base, hanno messo in luce che la compromissione della sincronia nei pazienti cerebellari è coerente con la specializzazione del cervelletto negli intervalli temporali brevi, diversamente dal ruolo dei gangli della base in intervalli di tempi più lunghi.

Limite di questa ricerca è la grandezza del campione: pur considerando la difficoltà di includere pazienti che abbiano specificatamente solo lesioni focali acquisite nell'area del cervelletto – escludendo, dunque, lesioni conseguenti a malattie neuro-degenerative–, ricerche future potrebbero confrontare le performance nei vari tasks temporali somministrati ampliando il campione. Interessante e utile potrebbe essere anche l'utilizzo di Tecniche di Neuroimaging al fine di indagare la variazione di attivazione delle varie aree cerebellari durante l'esecuzione dei compiti temporali.

Pur non essendo possibile una generalizzazione dei risultati ottenuti a causa della limitata grandezza del campione, preme concludere con un risvolto pratico: facendo leva sulle abilità di percezione temporale non intaccate dalla lesione, di fondamentale importanza sarebbe la creazione di training cognitivi che facciano leva sul mantenimento di tali competenze al fine di favorire un meccanismo di compensazione.

In un'ottica di miglioramento della loro vita futura, tenendo a mente i limiti entro i quali poter lavorare, rendere autonomi e meno deficitari le persone con lesioni cerebellari è un obiettivo difficile da raggiungere ma non impossibile.

BIBLIOGRAFIA

- Akshoomoff, N. A., & Courchesne, E. (1994). ERP Evidence for a Shifting Attention Deficit in Patients with Damage to the Cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 388-399.
- Apollonio, I., Leone, M., Isella, V., Piamarta, F., Consoli, T., Villa, M. L., . . . Nichelli, P. (2005). The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 26(2), 108-116.
- Bares, M., Lungu, O., Liu, T., Waechter, T., Gomez, C. M., & Ashe, J. (2007). Impaired predictive motor timing in patients with cerebellar disorders. *Experimental Brain Research*, vol 180, 355-365.
- Baumeister A., & Joubert, C. (1969). Interactive effects on reaction time of preparatory interval length and preparatory interval frequency. *Journal of Experimental Psychology*, 82., 393-395.
- Bersani, F. S., Minichino, A., Enticott, P. G., Mazzarini, L., Khan, N., Antonacci, G., . . . Biondi, M. (2013). Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review. *European Psychiatry*, 28 (1), 30-39.
- Beudel, M., Galama, S., Leenders, K. L., & de Jong, B. M. (2008). Time estimation in Parkinson's disease and degenerative cerebellar disease. *Cognitive Neuroscience and Neuropsychology*, vol 19, 1055-1058.
- Block, D., & Zakay, R. A. (1996). The role of attention in time estimation processes. *Time Internal Clocks and Movement*, 143-164.

- Borkowski, J. G., Benton, A. L., & Spreen, O. (1967). Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*, 5(2), 135-140.
- Brackbill, Y., & Fitzgerald, H. E. (1972). Stereotype temporal conditioning in infants. *Psychophysiology*, 9, 569-577.
- Breska, A., & Ivry, R. B. (2018). Double dissociation of single-interval and rhythmic temporal prediction in cerebellar degeneration and Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* ,115 (48), 12283–12288.
- Brody, C. D., & Kopec, C. D. (2010). Human performance on the temporal bisection task. *Brain and cognition*, 74, 262-272.
- Brown, S. N. (1997). Attentional resources in timing: interference effects in concurrent temporal and non temporal working memory tasks. *Perception & Psychophysics*, 1118–1140.
- Bueti, D., Walsh, V., Frith, C., & Rees, G. (2008). Different brain circuits underlie motor and perceptual representations of temporal intervals. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20, 204-214.
- Buonomano, U. R., & Karmarkar, D. V. (2007). Timing in the absence of clocks: Encoding time in neural network states. *Neuron*, 53, 427-438.
- Capizzi, M., & Correa, A. (2018). "Measuring Temporal Preparation". In *Timing and Time Perception: Procedures, Measures, and Applications*. Leiden, The Netherlands: Brill.
- Colombo, J., & Richman, W. A. (2002). Infant timekeeping: Attention and temporal estimation in 4-month-olds. *Psychological Science*, 13, 475-479.

- Correa, A. (2010). Enhancing behavioural performance by visual temporal orienting. In Nobre, A.C., and J.T. Coull (Eds.), *Attention and time*. Oxford University Press., 357-370.
- Correa, A., Cona, G., Arbula, S., Vallesi, A., & Bisiacchi, P. (2014). Neural dissociation of automatic and controlled temporal preparation by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*, 65, 131-136.
- Coull, J. T. (1998). Where and when to pay attention: the neural systems for directing attention to spatial locations and to time intervals as revealed by both PET and fMRI. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18, 7426-7435.
- Coull, J. T., Davranche, K., Nazarian, B., & Vidal, F. (2013). Functional anatomy of timing differs for production versus prediction of time intervals. *Neuropsychologia*; 51, 309-319.
- Creelman, C. D. (1962). Human discrimination of auditory duration. *Journal of the Acoustical Society of America*, 582-593.
- De La Rosa, M. D., Sanabria, D., Capizzi, M., & Correa, M. A. (2012). Temporal preparation driven by rhythms is resistant to working memory interference. *Frontiers in psychology*, 3, 308.
- DeRenzi, E., & Faglioni, P. (1978). Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex*, 14 (1), 41-49.
- Desmond, J. E., Gabrieli, J. D., Wagner, A. D., Ginier, B. L., & Glover, G. H. (1997). Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 675-85.

- Drazin, D. H. (1961). Effects of foreperiod, foreperiod variability, and probability of stimulus occurrence on simple reaction time. *Journal of Experimental Psychology*, 62(1), 43-50.
- Duncan Luce, R. (1986). *Response Times: Their Role in Inferring Elementary Mental Organization*. Oxford Science Publications.
- Eisler, A. D., Eisler, H., & Montgomery, H. (2004). A quantitative model for retrospective subjective duration. *NeuroQuantology*, 4, 263-291.
- Elithorn A., L. C. (1955). Central inhibition some refractory observations. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 11, 211-220.
- Elithorn, A., & Lawrence, C. (1955). Central inhibition: Some refractory observations. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 11., 211-220.
- Ellis, R. J., & Jones, M. R. (2010). Rhythmic context modulates foreperiod effects. *Attention, Perception & Psychophysics*, 72(8), 2274-2288.
- Fierro, B., Palermo, A., Puma, A., Francolini, M., Panetta, M. L., & Daniele, O. (2007). Role of the cerebellum in time perception: a TMS study in normal subjects. *Journal of the Neurological Science*, 263, 107-112.
- Flaherty, M. G., Freidin, B., & Sautu, R. (2005). Variation in the perceived passage of time: a cross-national study. *Social Psychology Quarterly*, 68, 400-410.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1973). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal Psychiatry Research*, 12, 129-138.

- Franz, E. A., Ivry, R. B., & Helmuth, L. L. (1996). Reduced timing variability in patients with unilateral cerebellar lesions during bimanual movements. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 107-118.
- Frohlich, F., & McCormick, D. A. (2010). Endogenous electric fields may guide neocortical network activity. *Neuroscience*, 67, 129-143.
- Gao, J. H., Parsons, L. M., Bower, J. M., Xiong, J. H., Li, J. Q., & Fox, P. T. (1996). Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science*; 272, 545-547.
- Ghose, G. M., & Maunsell, J. H. (2002). Attentional modulation in visual cortex depends on task timing. *Nature*, 419, 616-620.
- Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological Review*, 84, 279-385.
- Gibbon, J., Church, R. M., & Meck, W. H. (1984). Scalar timing in memory. *Annals of the New York Academy Science*, 423, 52-77.
- Gironell, A., Rami, L., Kulisevsky, J., & García-Sánchez, C. (2005). Lack of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation effects in time production processing. *European Journal of Neurology*, 12 (11), 891-896.
- Gontier, E., Hasuo, E., Mitsudo, T., & Grondin, S. (2013). EEG investigations of duration discrimination: the intermodal effect is induced by an attentional bias. *PLoS One* (8).
- Gooch, C. M., Wiener, M., Wencil, E. B., & Coslett, H. B. (2010). Interval timing disruptions in subjects with cerebellar lesions. *Neuropsychologia*, 48, 1022-1031.

- Grondin, S. (2012). Violation of the scalar property for time perception between 1 and 2 seconds: evidence from interval discrimination, reproduction, and categorization,. *Journal Experimental Psychology: Human Perception Performance*, 38.
- Grondin, S. (2014). About the (non) scalar property for time perception. *Neurobiology of Interval Timing*, Springer, 17-32.
- Grube, M., Lee, K.-H., Griffiths, T. D., Barker, A. T., & Woodruff, P. W. (2010). Transcranial Magnetic Theta-Burst Stimulation of the Human Cerebellum Distinguishes Absolute, Duration-Based from Relative, Beat-Based Perception of Subsecond Time Intervals. *Frontiers in Psychology*, 171.
- Harrington, D. L., Lee, R. R., Boyd, L. A., Rapcsak, S. Z., & Knight, R. T. (2004). Does the representation of time depend on the cerebellum? Effect of cerebellar stroke. *Brain* Vol. 127 No. 3, 561-574.
- Heaton, R. K., Grant, I., & Matthews, C. G. (1991). *Comprehensive Norms for an Expanded Halstead-Reitan Battery: Demographic Corrections, Research Findings, and Clinical Applications*. Odessa (FL): Psychological Assessment Resources.
- Hicks, R. E., Miller, G. W., & Kinsbourne, M. (1976). Prospective and retrospective judgments of time as a function of amount of information processed. *American Journal of Psychology*, 89, 719-730.
- Hore, J., & Flament, D. (1986). Evidence that a disordered servo-like mechanism contributes to tremor in movements during cerebellar dysfunction. *Journal of Neurophysiology*, 123-136.

- Hore, J., Timmann, D., & Watts, S. (2002). Disorders in timing and force of finger opening in overarm throws made by cerebellar subjects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 978, 1-15.
- Ivry, R. B., & Richardson, T. C. (2002). Temporal control and coordination: the multiple timer model. *Brain Cognition*; 48, 117-132.
- Ivry, R. B., & Spencer, M. C. (2004). Evaluating the role of the cerebellum in temporal processing: beware of the null hypothesis. *Brain*, 127 (8).
- Ivry, R. B., Keele, S. W., & Diener, H. C. (1988). Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Experimental Brain Research*, 167-180.
- Jahanshahi, M., & Rothwell, J. (2000). Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. *Experimental Brain Research*, Volume 131, 1-9.
- Jancke, L., Loose, R., Lutz, K., Specht, K., & Shah, N. J. (2000). Cortical activations during paced finger-tapping applying visual and auditory pacing stimuli. *Cognitive Brain Research*, 51-66.
- Janssen, P., & Shadlen, M. N. (2005). A representation of the hazard rate of elapsed time in macaque area LIP. *Nature Neuroscience*, 8, 234-241.
- Jenkinson, N., & Brown, P. (2011). New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends on Neuroscience*, 34, 611-618.
- Jensen, O., & Mazaheri, A. (2010). Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Frontiers of Human Neuroscience*, 4, 186-194.

- Jones, M. R. (1976). Time, our lost dimension: Toward a new theory of perception, attention, and memory. . *Psychological Review*, 83(5), , 323-355.
- Jueptner, M., Rijntjes, M., Weiller, C., Faiss, J. H., Timmann, D., Mueller, S. P., & Diene, H. C. (1995). Localization of a cerebellar timing process using PET. *Neurology*, 45(8), 1540-1545.
- Kawashima, R., Okuda, J., Umetsu, A., Sugiura, M., Inoue, K., Suzuki, K., . . . Yanagawa, I. (2000). Human Cerebellum Plays an Important Role in Memory-Timed Finger Movement: An fMRI Study. *Journal of neurophysiology*.
- Klemmer, E. (1957). Simple reaction time as a function of time uncertainty. . *Journal of Experimental Psychology*, 54(3), , 195-200.
- Klemmer, E. T. (1956). Time uncertainty in simple reaction time. 179–184. *Journal of Experimental Psychology*, 51(3),, 179-184.
- Koch, G., Oliveri, M., & Caltagirone, C. (2009). Neural networks engaged in milliseconds and seconds time processing: evidence from transcranial magnetic stimulation and patients with cortical or subcortical dysfunction. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 1907-1918.
- Koch, G., Olivieri, M., Torriero, S., Salerno, S., Lo Gerfo, E., & Caltagirone, C. (2007). Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing. *Experimental Brain Research*, 179, 291-299.

- Lampl, I., & Yarom, Y. (1993). Subthreshold oscillations of the membrane potential: a functional synchronizing and timing device. *Journal of Neurophysiology*, 70, 2181-2186.
- Large, E. W., & Jones, M. R. (1999). The dynamics of attending: How people track time-varying events. *Psychological Review*, 106 (1), 119-159.
- Lee, K. H., Egleston, P. N., Brown, W. H., Gregory, A. N., Barker, A. T., & Woodruff, P. W. (2007). The role of the cerebellum in subsecond time perception: evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal Of Cognitive Neuroscience*, 19, 147-157.
- Leggio, M. G., Molinari, M., Neri, P., Graziano, A., Mandolesi, L., & Petrosini, L. (2000). Representation of actions in rats: the role of cerebellum in learning spatial performances by observation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 97, 2320-2325.
- Lutz, K., Specht, K., Shah, N. J., & Jancke, L. (2000). Tapping movements according to regular and irregular visual timing signals investigated with fMRI. *Neuroreport*, 1301-1306.
- Mangels, J. A., Ivry, R. B., & Shimizu, N. (1998). Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. *Cognitive Brain Research*, 7 (1), 15-39.
- Mauk, M. D., & Donegan, N. H. (1997). A model of Pavlovian eyelid conditioning based on the synaptic organization of the cerebellum. *Learn Mem*; 4, 130-158.
- Meck, W. H., & Droit-Volet, S. (2006). How emotions colour our perception of time. *Trends in Cognitive Science*, 504–513.

- Meck, W. H., Penney, T. B., & Pouthas, V. (2008). Cortico-striatal representation of time in animals and humans. *Current Opinion in Neurobiology*, 18, 145-152.
- Mioni, G. (2018). *Methodological issues in the study of prospective timing, timing and time perception: procedures, measures & applications*. Brill, 79-97.
- Mioni, G., Grondin, S., & Stablum, F. (2014). Temporal dysfunction in traumatic brain injury patients: primary or secondary impairment? *Frontiers in Human Neuroscience*.
- Mioni, G., Grondin, S., Bardic, L., & Stablum, F. (2020). Understanding time perception through non-invasive brain stimulation techniques: A review of studies. *Behavioural Brain Research*.
- Mioni, G., Meligrana, L., Grondin, S., Perini, F., Bartolomei, L., & Stablum, F. (2016). Effects of emotional facial expression on time perception in participants with Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22, 890-899.
- Mondini, S., Vestri, A., Mapelli, D., & Bisiacchi, P. (2003). *Esame Neuropsicologico Breve*. Milano: Raffaello Cortina Editore.
- Nakano, K., Kayahara, T., Tsutsumi, T., & Ushiro, H. (2000). Neural circuits and functional organization of the striatum. *Journal of Neurology*, 247, 1-15.
- Nichelli, P., Alway, D., & Grafman, J. (1996). Perceptual timing in cerebellar degeneration. *Neuropsychologia*, 34, 863-871.

- Niemi, P. N. (1981). Foreperiod and simple reaction time. *Psychological Bulletin*, 89, 133-162.
- Noulhiane, M., Mella, N., Samson, S., Ragot, R., & Pouthas, V. (2007). How emotional auditory stimuli modulate time perception. *Emotion*, 697-704.
- Ornstein, R. E. (1970). *On the experience of time*. Baltimore, MD: Penguin Books.
- Parsons, L. M., Bower, J. M., Gao, J. H., Xiong, J., Li, J., & Fox, P. T. (1997). Lateral cerebellar hemispheres actively support sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Learning & Memory*; 4(1), 49-62.
- Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*; 362, 342-345.
- Paulus, W. (2011). Transcranial electrical stimulation (tES–tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychological Rehabilitation*, Volume 21, 602-617.
- Penhune, V. B., & Doyon, J. (2002). Dynamic cortical and subcortical networks in learning and delayed recall of timed motor sequences. *Journal of Neuroscience*; 22, 1397-1406.
- Penhune, V. B., Zattore, R. J., & Evans, A. C. (1998). Cerebellar contributions to motor timing: a PET study of auditory and visual rhythm reproduction. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 752-765.
- Penton-Voak, I. S., Edwards, H., Percival, A., & Wearden, J. H. (1996). Speeding up an internal clock in humans? Effects of click trains on subjective duration. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 22.

- Piras, F., Ciullo, V., Danese, E., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2014). Time dysperception perspective for acquired brain injury. *Frontiers in Neurology*, 4: 2017.
- Posner, M. I., Snyder, C. R., & Davidson, M. J. (1980). Attention and the detection of signals. *Journal of Experimental Psychology*, 109(2), 160-174.
- Praamstra, P., Kourtis, D., Oostenveld, R., & Kwok, H. F. (2006). Neurophysiology of implicit timing in serial choice reaction-time performance. *The Journal of neuroscience: the official Journal of the Society for Neuroscience*, 26, 5448-5455.
- Predebon, J. (1996). The effects of active and passive processing of interval events on prospective and retrospective time estimates. *Acta Psychologica*, 94, 41-58.
- Priori, A., Hallett, M., & Rothwell, J. C. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimulation*, 2 (4), 241-245.
- Rammsayer, T. H. (1997). On the relationship between personality and time estimation. *Personality and Individual Difference*, 739–744.
- Rao, S. M., Harrington, D. L., Haaland, Y. K., Bobholz, J. A., Cox, R. W., & Binder, J. R. (1997). Distributed Neural Systems Underlying the Timing of Movements. *Journal of Neuroscience* 17 (14), 5528-5535.
- Rao, S. M., Mayer, A. R., & Harrington, D. L. (2001). The evolution of brain activation during temporal processing. *Nature Neuroscience*, 4,, 317-323.

- Raymond, J. L., Lisberger, S. G., & Mauk, M. D. (1996). The cerebellum: a neuronal learning machine? *Science*, 272, 1126-1131.
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation*. Neuropsychology Press.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problems.). *Archives de Psychologie*, 28, 215–285.
- Rey, A. (1958). *L'examen clinique en psychologie*. Presse Universitaires de France, Paris.
- Riehle, A., Grun, S., Diesmann, M., & Aertsen, A. (1997). Spike synchronization and rate modulation differentially involved in motor cortical function. *Science*, 278, 1950-1953.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120 (12).
- Rubia, K., & Smith, A. (2004). The neural correlates of cognitive time management: a review. *Acta neurobiologiae Experimentalis*, 329-340.
- Sakai, K., Hikosaka, O., Takino, R., Miyauchi, S., Nielsen, M., & Tamada, T. (2000). What and when: parallel and convergent processing in motor control. *Journal of Neuroscience*, 20(7), 2691-2700.
- Sakai, K., Ramnani, N., & Passingham, R. E. (2002). Learning of sequences of finger movements and timing: frontal lobe and action-oriented representation. *Journal of Neurophysiology*, 88, 2035-2046.

- Schenk, T., Baur, B., Steude, U., & Bötzel, K. (2003). Effects of deep brain stimulation on prehensile movements in PD patients are less pronounced when external timing cues are provided. *Neurophysiologia*, Volume 41, Issue 7, 783-794.
- Schmahmann, J. D. (1997). *The cerebellum and cognition*. San Diego: Academic Press.
- Schroeder, C. E., & Lakatos, P. (2009). Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection. *Trends on Neuroscience* 1, 9-18.
- Schwartz, M., Rothermich, K., & Kotz, S. A. (2012). Functional dissociation of pre-SMA and SMA-proper in temporal processing. *Neuroimage* 60 (1), 290-298.
- Spencer, R. M., & Ivry, R. B. (2005). Comparison of patients with Parkinson's disease or cerebellar lesions in the production of periodic movements involving event-based or emergent timing. *Brain and Cognition*, 58 (1), 84-93.
- Spinnler, & Tognoni . (1987).
- Stubbs, S. W. (1988). The psychophysics of retrospective and prospective timing. *Perception*, 17, 297-310.
- Stuss, D. T., Alexander, M. P., Shallic, T., Picton, T. W., Macdonald, R., & Binns, M. A. (2005). Multiple frontal systems controlling response speed. *Neuropsychologia*, 43, 396-417.
- Taatgen, N. A., Van Rijn, H., & Anderson, J. R. (2007). An integrated theory of prospective time interval estimation: the role of cognition, attention and learning. *Psychology Review*, 577–598.

- Tracy, J. I., Faro, S. H., Mohamed, F. B., Pinsk, M., & Pinus, A. (2000). Functional localization of a "Time Keeper" function separate from attentional resources and task strategy. *Neuroimage*, 11, 228-242.
- Treisman, M. (1963). Temporal discrimination and the indifference interval: implications for a model of the 'internal clock'. *Psychological Monographs*, 77, 1-31.
- Triviño, M., Arnedo, M., Lupianez, J., Chirivella, J., & Correa, A. (2011). Rhythms can overcome temporal orienting deficit after right frontal damage. *Neuropsychologia*, 49 (14), 3917-3930.
- Triviño, M., Correa, A., Arnedo, M., & Lupianez, J. (2010). Temporal orienting deficit after prefrontal damage. *Brain*, 133, 1173-1185.
- Vallesi, A., Arbula, S., & Bernardis, P. (2014). Functional dissociations in temporal preparation: Evidence from dual-task performance. *Cognition*, 130 (2), 141-151.
- Vallesi, A., Mussoni, A., Mondani, M., Budai, R., Skrap, M., & Shallice, T. (2007). The neural basis of temporal preparation: insights from brain tumor patients. *Neuropsychologia*, 45(12), 2755-2763.
- Van Elswijk, G., Kleine, B. U., Overeem, S., & Stegeman, D. F. (2007). Expectancy induces dynamic modulation of corticospinal excitability. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 121-131.
- Walsh, V., & Cowey, A. (2000). Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, volume 1, 73-80.
- Wearden, J. (2016). *The psychology of time perception*. Keele, UK: Springer.

- Wearden, J. H. (2019). Body Temperature and the Sense of Time: A Translation of Francois (1927) with a Commentary. *Timing & Time Perception*, 87-107.
- Welberg, L. (2007). TMS reveals its workings. *Nature Reviews Neuroscience*, volume 8, 813.
- Wiener, M., Turkeltaub, P., & Coslett, H. B. (2010). The image of time: A voxel-wise meta-analysis. *Neuroimage*, 49, 1728-1740.
- Wittmann, M., Vollmer, T., Schweiger, C., & Hiddemann, W. (2006). The relation between the experience of time and psychological distress in patients with hematological malignancies. *Palliative and Supportive Care*, 357–363.
- Woodrow, H. (1914). The measurement of attention. . *Psychological Monographs*, 5, 1-158.
- Zakay, D. (1990). The evasive art of subject time measurement: some methodological dilemmas. *Cognitive models of psychological time*, 59-84.
- Zanto, T. P., Pan, P., Liu, H., Bollinger, J., Nobre, A. C., & Gazzaley, A. (2011). Age-related changes in orienting attention in time. *Journal of Neuroscience*, 31, 12461-12470.
- The jamovi project (2021). jamovi. (Version 2.2) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.
- R Core Team (2021). R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.0) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2021-04-01).

Singmann, H. (2018). afex: Analysis of Factorial Experiments. [R package]. Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=afex>.

Lenth, R. (2020). emmeans: Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means. [R package]. Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=emmeans>.

Fox, J., & Weisberg, S. (2020). car: Companion to Applied Regression. [R package]. Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=car>.