UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea magistrale in Neuroscienze e
Riabilitazione Neuropsicologica

Tesi di laurea Magistrale

Percezione del Tempo Esplicito e del Tempo Implicito in pazienti con ictus al cervelletto

Explicit and Implicit Time Perception in patients with cerebellar stroke

Relatrice
Prof.ssa Giovanna Mioni

Laureanda: Margherita Osimani
Matricola: 2014949

Anno Accademico 2021/2022

Indice

Introduzione……... 5

Capitolo 1 – La percezione del tempo……... 6

1.1 Principali modelli della percezione del tempo…… 6

1.2 Correlati neuroanatomici della percezione del tempo……... 11

1.3 Il tempo esplicito…….. 15

1.3.1 Correlati neuroanatomici del tempo esplicito…….. 17

1.4 Il tempo implicito……. 19

1.4.1 Correlati neuroanatomici del tempo implicito……. 23

Capitolo 2- Cervelletto e percezione del tempo…….. 25

2.1 Cervelletto: cenni di anatomia e funzioni cognitive…….. 25

2.2 Cervelletto e percezione del tempo……... 27

2.2.1 Ictus al cervelletto e percezione del tempo……. 30

Capitolo 3 – Studio sperimentale: compiti di tempo esplicito e di tempo implicito in pazienti con ictus al cervelletto……. 36

3.1 Obiettivi e ipotesi sperimentale……... 36

3.2 Metodologia della ricerca……..... 37

3.2.1 Partecipanti…….. 37

3.2.2 Procedura……...……. 37

3.3 Test neuropsicologici utilizzati…… 38

3.4 Compiti temporali espliciti……... 41

3.4.1 Finger Tapping…… 41

3.4.2 Time Bisection Task……..... 43

3.5 Compiti temporali impliciti…….. 44

3.5.1 Temporal Monitoring……..… 44

3.5.2 Temporal Orienting……..... 45

3.6 Analisi dei dati…….. 46

3.6.1 Risultati Finger Tapping……... 47

3.6.2 Risultati Time Bisection Task……... 47

3.6.3 Risultati Temporal Monitoring……..... 48

3.6.4 Risultati Temporal Orienting…… 50

Capitolo 4 – Discussione e conclusioni…… 53

4.1 Discussione…….. 53

4.2 Finger Tapping……..... 53

4.3 Time Bisection Task……..... 54

4.4 Temporal Monitoring……... 55

4.5 Temporal Orienting…….. 56

4.6 Conclusioni e prospettive future……... 57

Bibliografia……... 59

Introduzione

La percezione del tempo è un'abilità cognitiva essenziale per il comportamento dell'individuo nella vita quotidiana e necessaria per la sua sopravvivenza (Wittman, 2013). Per compiere azioni e decisioni quotidiane è infatti necessario elaborare in modo funzionale le informazioni temporali, ad esempio essere in grado di predire quando un semaforo giallo diventerà rosso deriva dalla possibilità di accedere a delle associazioni tra stimoli sensoriali e tempistiche degli eventi, consentendo di effettuare previsioni temporali e di regolare il proprio comportamento di conseguenza (Coull, Cheng e Meck, 2011; Grondin, 2012). Tuttavia, le basi neurali della percezione del tempo non sono ancora ben definite, infatti non c'è un organo specifico o un sistema dedicato per tale abilità cognitiva (Wearden, 2016), e in letteratura sono state evidenziate diverse aree cerebrali coinvolte nella percezione del tempo: corteccia prefrontale, corteccia parietale, gangli della base, cervelletto, ippocampo, area motoria supplementare (SMA) (Coull, Cheng e Meck, 2011; Fontes et al., 2016; Ivry e Spencer, 2004; Rubia e Smith, 2004).

Per il presente lavoro di tesi è stato condotto uno studio sperimentale, inserito all'interno del progetto di ricerca "POTIS" condotto dall'Ospedale Sant'Anna di Ferrara, che si propone di indagare il ruolo del cervelletto nella percezione del tempo, in particolare facendo riferimento al tempo esplicito, ovvero quando si richiede di fornire una stima esplicita di una durata temporale (Coull e Nobre, 2008), e al tempo implicito, ovvero quando si richiede di effettuare una previsione temporale senza che ci siano istruzioni esplicite relative al tempo (*ibidem*). Per farlo, sono state confrontate le prestazioni di pazienti che presentano ictus cerebellare con quella di partecipanti sani a compiti temporali espliciti (Finger tapping, Time Bisection Task) e compiti temporali impliciti (Temporal Monitoring e Temporal Orienting).

Capitolo 1- La percezione del tempo

1.1 - Principali modelli della percezione del tempo

Il comportamento umano si svolge necessariamente nel tempo e nello spazio, per questo motivo la gestione cognitiva del tempo e buone abilità nello stimare quest'ultimo risultano essenziali per il normale funzionamento sociale e per diverse funzioni cognitive e motorie (Rubia e Smith, 2004). La percezione del tempo è un concetto che racchiude la soggettiva esperienza relativa al tempo e come un individuo interpreta la durata di un evento (Walsh, 2003), ed è una tra le prime competenze evolutasi tra i sistemi biologici andando ad influenzare l'evoluzione di altre capacità cognitive tempo-dipendenti come l'attenzione, la memoria e l'abilità di pianificazione (Gerstner, 2012; Paranjpe e Sharma, 2005). Gli studi sulla percezione del tempo nell'uomo hanno riguardato principalmente intervalli temporali con un range dai 100ms fino a pochi secondi, probabilmente perché relati a comportamenti adattivi fondamentali (elaborazione del discorso, coordinazione motoria, percezione della musica) (Grondin, 2010). Una tendenza generale nella letteratura riferita al tempo è quella di enfatizzare la distinzione tra gli intervalli maggiori o minori di 1 secondo (Penney e Vaitilingam, 2008). I ricercatori affermano che l'elaborazione di intervalli brevi riguarda principalmente aspetti sensoriali o beneficia di alcuni processi automatici, mentre l'elaborazione di intervalli più lunghi richiede il supporto di risorse cognitive (Lewis e Miall, 2003; Mioni, Stablum, e Grondin, 2014).

Dalla review di Maniadakis e Trahanias (2014) emerge come molte funzioni cognitive tempo-dipendenti siano in realtà state sempre studiate tramite modelli che escludevano lo scorrere del tempo. Solo più recentemente alcune ricerche si sono interessate allo studio degli aspetti temporali della cognizione come parte integrante di abilità motorie e percettive (Battelli, Walsh, Pascual-Leone e Cavanagh, 2008; Holcombe, 2014; Taatgen, Anderson e van Rijn, 2007). Per spiegare dove e come il tempo viene processato nel cervello, sono stati implementati molti modelli neurocomputazionali

incentrati sulla percezione della durata temporale che seguono diversi approcci per descrivere come ciò avviene (Maniadakis e Trahanias, 2014).

Un primo approccio (detto dedicato o estrinseco) alla percezione del tempo presuppone una metrica esplicita del tempo; i modelli inclusi in questo approccio prevedono la presenza di meccanismi specifici per rappresentare la durata di un intervallo temporale e l'elaborazione delle informazioni temporali nel cervello tramite l'emissione regolare di impulsi da parte di un pacemaker, i quali vengono temporaneamente memorizzati in un accumulatore (Droit-Volet, Meck e Penney, 2007; Gibbon, Church e Meck, 1984; Woodrow, 1930). Il numero degli impulsi registrati in un intervallo di tempo rappresenta la durata temporale sperimentata (Wittman, 2013).

Un secondo approccio (detto intrinseco o distribuito) prevede una concezione del tempo come una proprietà intrinseca dei circuiti neurali (Dragoi, Staddon, Palmer e Buhusi, 2003; Karmarkar e Buonomano, 2007; Wackermann e Ehm, 2006). Secondo tale approccio non sarebbero quindi presenti circuiti neurali specificatamente dedicati al tempo, bensì la sua rappresentazione coesisterebbe con l'elaborazione di altri stimoli esterni (Maniadakis e Trahanias, 2014): l'insieme delle energie cognitive e delle emozioni poste in un determinato compito sono alla base dell'esperienza soggettiva di tempo (Eagleman e Pariyadath, 2009; Marchetti, 2009).

Secondo Wearden (2016) lo studio della percezione del tempo è stato sempre ostacolato dal fatto che non esiste una struttura dedicata o un organo specifico per tale funzione, ma un'idea oggi diffusa a partire dall'approccio dedicato è che esiste una sorta di "orologio" interno per la percezione del tempo. Il concetto di orologio interno ha come precursore quello di "orologio chimico": nel 1927 Marcel François (in Wearden, 2016) pubblicò uno studio in cui utilizzò la diatermia per aumentare la temperatura corporea e notò una relazione tra questo cambiamento e i giudizi temporali degli individui sottoposti all'esperimento. All'aumento della temperatura corrispondeva un aumento nella frequenza di tapping e quindi una diminuzione degli intervalli di tempo nell'esecuzione del

movimento. L'idea alla base di questa teoria è che tutte le reazioni chimiche, quando sottoposte a calore, avvengono più velocemente, producendo quindi effetti sulla stima temporale.

Tali teorie sono state fondamentali per lo sviluppo negli anni '60 delle teorie dell'orologio interno (Wearden, 2016). Creelman (1962) sostiene che alla base della discriminazione temporale ci sia un meccanismo che produce degli impulsi forniti da un pacemaker insieme ad un meccanismo per contarli; essi interagiscono per permettere all'individuo di determinare la durata temporale degli stimoli. Treisman (1963) propone un modello (Figura 1), in linea con quello dell'orologio interno, composto da tre parti: la prima fa riferimento ad un pacemaker che produce impulsi regolari e determinati dal livello specifico di arousal dell'organismo, influenzato da eventi esterni (Block e Zakay, 1996). La seconda parte è costituita da un contatore che ha la funzione di contare gli impulsi prodotti dal pacemaker, i quali vengono poi immagazzinati nella memoria a lungo termine; tali risultati vengono inseriti in un meccanismo di comparazione, la terza parte del modello, che permette all'individuo di compiere processi decisionali nella discriminazione di stimoli che hanno diverse durate temporali.

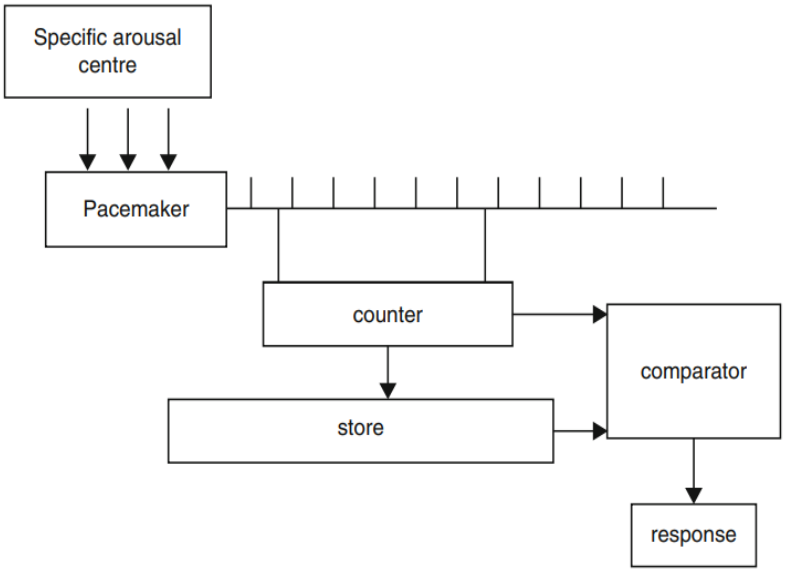

Figura 1 *– Modello dell'orologio interno di Treisman (1963). (Adattata da Wearden, 2016).*

Un altro dei modelli più importanti relativi alla percezione del tempo è stato proposto da Gibbon, Church e Meck (1984): lo Scalar Expectancy Theory (SET). Esso prevede la presenza di più orologi interni costituiti da un "pacemaker-accumulatore" (simile a quello proposto nel modello di Treisman del 1963) e da due magazzini di memoria: uno relativo alla memoria di lavoro che immagazzina temporaneamente le rappresentazioni temporali insieme ai contenuti dell'accumulatore, e un altro detto "reference memory" che contiene rappresentazioni a lungo termine di standard temporali precedentemente memorizzati e del numero approssimativo di impulsi accumulati in compiti precedenti (Block e Zakay, 1996). Il modello SET (Figura 2) prevede che quando uno stimolo esterno indica l'inizio di una durata temporale, l'interruttore ("switch") si attiva così da permettere agli impulsi generati dal pacemaker di passare all'accumulatore che li integra e ne mantiene il conteggio totale (Block e Zakay, 1996). A questo punto, il contenuto dell'accumulatore viene trasferito nel magazzino di memoria di lavoro e viene comparato con il contenuto della "reference memory" (*ibidem*). In questo modo, secondo il modello, un individuo può confrontare una durata temporale con uno standard temporale presentato precedentemente e attuare un processo decisionale sulla loro similarità (compito di generalizzazione temporale), oppure comparare una durata temporale con uno standard breve e uno standard lungo precedentemente memorizzati per decidere a quali dei due lo stimolo si avvicina di più (compito di bisezione temporale) (Wearden, 2016).

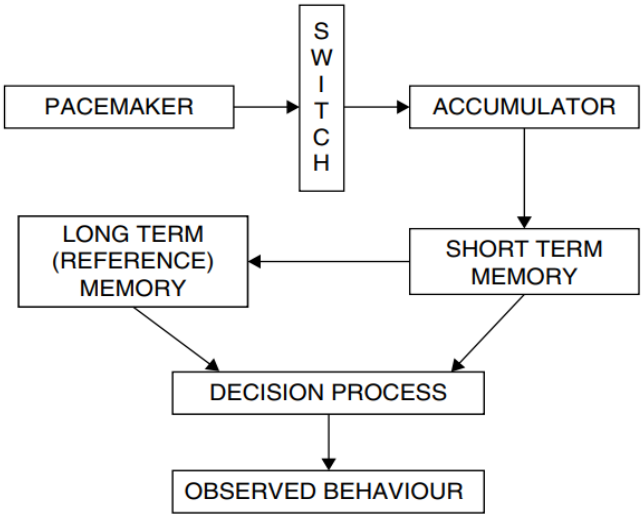

Figura 2 *- Diagramma del modello SET di Gibbon, Church e Meck (1984). (Adattata da Wearden, 2016).*

Altri modelli sulla percezione del tempo attribuiscono un ruolo fondamentale all'attenzione verso il tempo e all'elaborazione delle informazioni temporali da parte di un individuo (Block e Zakay, 1996). In particolare, il modello proposto da Thomas e colleghi (Thomas e Cantor, 1975; Thomas e Weaver, 1975) presuppone un ruolo fondamentale dell'attenzione nell'influenzare i giudizi relativi alle durate temporali: la durata percepita di un intervallo temporale emerge in funzione dell'insieme delle informazioni codificate da un elaboratore di informazioni temporali e un elaboratore di informazioni non-temporali. L'attenzione si divide attraverso i due elaboratori che funzionano in parallelo, e più l'attenzione viene concentrata su uno, più l'altro diventa inaffidabile (Block e Zakay, 1996). Questo tipo di modello è stato applicato a paradigmi di ricerca prospettica in cui i soggetti sono esplicitamente informati, prima dell'inizio del compito, di dover giudicare la durata di un intervallo temporale (Brown, 1985). Questo permette ai partecipanti di monitorare lo scorrere del tempo e di prestare attenzione ad eventuali cue temporali (Doob, 1971, in Brown, 1985). Al contrario, nei paradigmi di ricerca retrospettiva non viene fornita alcuna istruzione ai partecipanti prima dell'inizio del compito, e viene loro richiesto di giudicare la durata di un intervallo temporale quando questo si è già verificato (Brown, 1985); da tale condizione sperimentale ci si potrebbe aspettare che i giudizi e le stime relative alle durate di intervalli temporali siano meno accurati. In uno studio effettuato da Brown (1985) con l'obiettivo di comparare giudizi temporali prospettici e retrospettivi in un compito con diversi gradi di difficoltà (condizione di controllo, facile, difficile), sono stati utilizzati degli intervalli temporali con una durata di 16s e 32s, con l'idea sottostante che le brevi durate siano maggiormente influenzate da processi attentivi piuttosto che da processi di memoria, più coinvolti invece nelle lunghe durate. Nella ricerca è stato utilizzato un task percettivo-motorio che richiedeva una partecipazione attiva da parte dei soggetti. Il campione di partecipanti era composto da 96 soggetti di sesso maschile con un'età compresa tra i 17 e i 39 anni; metà dei partecipanti sono stati testati attraverso un paradigma prospettico in cui veniva chiesto di giudicare la durata di uno stimolo target e di monitorare lo scorrere del tempo, mentre la restante metà è stata valutata attraverso un paradigma retrospettivo in cui non venivano fornite informazioni riguardo al tempo. I risultati dello studio hanno rilevato che i giudizi

temporali relativi al paradigma prospettico erano più accurati rispetto al paradigma retrospettivo e l'accuratezza diminuiva quanto più la difficoltà del task aumentava in entrambi i casi. Secondo Brown (1985) tali risultati posso essere interpretati alla luce del modello proposto da Thomas e colleghi (Thomas e Cantor, 1975; Thomas e Weaver, 1975) poiché, quando la richiesta cognitiva dei processi non-temporali aumenta, diminuiscono le risorse cognitive disponibili per l'elaborazione di cue temporali e questo può condurre ad una minore affidabilità nel compiere giudizi temporali corretti.

L'attenzione, quindi, sembrerebbe essere una funzione cognitiva che esercita una grande influenza nella percezione del tempo: nell'insieme limitato di risorse attenzionali possedute da un individuo, maggiore attenzione indirizzata verso task non-temporali riduce l'attenzione verso il tempo quando è presente un paradigma dual-task (Grondin, 2010).

1.2 - Correlati neuroanatomici della percezione del tempo

La percezione del tempo prevede dei complessi meccanismi neurali sottostanti che non sono stati ancora completamente compresi e che possono essere influenzati dallo stato emotivo, dal livello di attenzione, dalla memoria e dalla presenza di disturbi mentali (Fontes et al., 2016). Da alcuni studi (Coull, Cheng e Meck, 2011; Fontes et al., 2016; Ivry e Spencer, 2004; Rubia e Smith, 2004) emerge come diverse regioni cerebrali siano coinvolte nei compiti relativi alla percezione del tempo (Figura 3): corteccia prefrontale, corteccia parietale, gangli della base, cervelletto, ippocampo, area motoria supplementare (SMA).

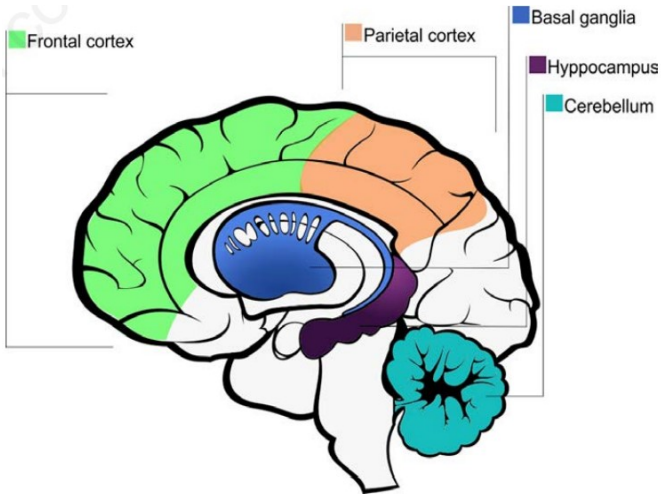

Figura 3- *Aree cerebrali coinvolte nella percezione del tempo. (Adattata da Fontes et al., 2016).*

La corteccia prefrontale è stata ampiamente associata all'elaborazione di informazioni temporali nella memoria a breve e a lungo termine e, grazie a questo collegamento con i magazzini di memoria, i lobi frontali vengono attivati da compiti temporali per predire e monitorare l'accuratezza della stima temporale (Fontes et al., 2016). Altri studi (Casini e Ivry, 1999; Mangels, Ivry e Shimizu, 1998) hanno evidenziato che pazienti che presentano lezioni cerebrali a livello della corteccia prefrontale manifestano dei deficit nella percezione del tempo che sono tanto maggiori quanto più si aumenta il carico attentivo o della memoria di lavoro; questo è stato confermato anche da alcuni studi effettuati con la Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in cui è emerso che una stimolazione delle corteccia prefrontale destra compromette la percezione delle durate che superano il secondo (Koch et al., 2007; Jones, Rosenkranz, Rothwell e Jahanshahi,2004) e che necessariamente prevedono un carico cognitivo maggiore rispetto a compiti che presentano durate temporali inferiori al secondo. In questo senso è difficile concludere se tali deficit riflettano effettivamente una compromissione nella percezione del tempo o se sono dovuti alla maggiore richiesta di attenzione e al maggiore carico della memoria di lavoro, entrambi processi noti per essere coinvolti con la corteccia prefrontale destra (Coull et al. 2011; Coull, Frackowiak e Frith, 1998; Owen et al., 1999).

Il ruolo dei lobi frontali nella percezione del tempo sembra differire in base all'attività dell'emisfero destro e dell'emisfero sinistro, in particolare la corteccia prefrontale dorsolaterale destra (DLPFC) sembra essere la regione maggiormente coinvolta nei compiti temporali (Fontes et al., 2016).

Un'altra regione corticale comunemente associata alla stima temporale è quella dei lobi parietali inferiori (Rubia e Smith, 2004). In particolare, lo studio effettuato da Schneider e Ghose (2012) ha rilevato un'associazione tra compiti relativi alla percezione del tempo e l'area intraparietale laterale (LIA); i neuroni presenti in tale area si attivano relativamente al tempismo di esecuzione dei movimenti in risposta a stimoli esterni e aiuta a determinare se un evento sta per verificarsi (Cook e Pack, 2012; Maimon e Assad, 2006). Inoltre, le connessioni tra i lobi parietali e i circuiti fronto-striatali e fronto-cerebellari possono supportare i processi cognitivi di gestione del tempo permettendo una maggiore capacità di attenzione sostenuta, funzione cognitiva relata ai lobi parietali (Ortuño et al., 2002; Pardo, Fox e Raichle, 1991; Rubia e Smith, 2004).

Nello studio della percezione del tempo anche i gangli della base sono una struttura molto importante per la corretta stima temporale degli eventi e per il timing motorio. In diversi studi il ruolo dei gangli della base è stato indagato attraverso il coinvolgimento di pazienti con malattia di Parkinson, dovuta alla degenerazione dei neuroni che producono dopamina nella substantia nigra che proietta verso lo striato dorsale (nucleo caudato e putamen) dei gangli della base (Coull et al., 2011). Questi pazienti non mostrano difficoltà nell'utilizzare informazioni temporali per predire la traiettoria di un oggetto in movimento (Bareš, Lungu, Husárová e Gescheidt, 2010; Beudel, Galama, Leenders e de Jong, 2008) e mostrano gli stessi benefici dei controlli nei tempi di reazione per i target temporalmente predicibili, sia nei compiti "simple reaction time" che nei "choice reaction time" (Jahanshahi, Brown e Marsden, 1992, 1993; Praamstra e Pope, 2007). I gangli della base sembrerebbero quindi non essere strettamente coinvolti nei compiti di tempo implicito, ovvero compiti in cui gli obiettivi non sono esplicitamente rivolti alla percezione del tempo, bensì in compiti di tempo esplicito in cui le istruzioni fanno esplicitamente riferimento ad obiettivi temporali (Coull et al., 2011). Infatti, sebbene i pazienti

con malattia di Parkinson presentino come deficit principale quello motorio, sono emersi dei deficit nei compiti percettivi relativi al tempo in cui le disfunzioni motorie erano poco coinvolte (*ibidem*).

L'area motoria supplementare (SMA) fa parte del circuito fronto-striatale e possiede delle proiezioni da e verso i gangli della base attraverso il talamo ed è connessa anche con le aree corticali frontali e parietali (Rubia e Smith, 2004; Schell e Strick, 1984). Per quanto riguarda la percezione del tempo, alcuni studi hanno dimostrato come la SMA sia attivata nei compiti temporali relativi all'ambito motorio (finger tapping, preparazione motoria, produzione temporale, sincronizzazione temporale) sia nel range dei millisecondi che nel range dei secondi (Brunia, de Jong, van den Berg-Lenssen e Paans, 2000; Lang, Obrig, Lindinger, Cheyne e Deecke, 1990; Penhune, Zatorre e Evans, 1998; Rao et al. 1997; Riecker, Wildgruber, Mathiak, Grodd e Ackermann, 2003; Rubia et al. 1998, 2000).

L'ippocampo è invece una struttura del sistema nervoso centrale strettamente associata con la formazione della memoria, e le informazioni provenienti dagli stimoli esterni vengono immagazzinate e selezionate in base all'importanza che l'individuo attribuisce alla situazione o in base alla frequenza con cui gli eventi si verificano (Fontes et al., 2016). Una volta che l'informazione viene mantenuta per un lungo periodo, questa si consolida nella memoria e può essere rievocata più avanti (Eichenbaum, 2014; Nielson, Smith, Sreekumar, Dennis e Sederberg, 2015). Nella rievocazione della memoria la percezione del tempo è essenziale per l'elaborazione di eventi sequenziali (Herai e Mogi, 2014) e l'ippocampo partecipa nell'organizzazione e nel reclutamento della memoria episodica (Eichenbaum, 2014).

Il ruolo del cervelletto nella percezione del tempo verrà approfondito nel Capitolo 2.

1.3- Il tempo esplicito

Con il concetto di percezione del tempo ci si può riferire alla stima della durata di un evento (tempo esplicito), alla predizione temporale di un evento (tempo implicito) o al fatto che si verifichi prima o dopo determinati cue temporali (giudizi di ordine temporale) (Coull et al., 2011).

La principale differenza tra tempo esplicito e tempo implicito consiste nel fatto che venga o meno richiesto ai soggetti, nelle istruzioni di un compito, di fornire una stima esplicita di una durata temporale (Coull e Nobre, 2008). Il tempo esplicito è coinvolto ogni volta che ai soggetti viene richiesto di stimare la durata temporale di uno stimolo o la durata di un intervallo inter-stimolo (ISI), e tale stima può essere effettuata attraverso una discriminazione percettiva ("perceptual timing"), cioè riportando se la durata di uno stimolo o di un intervallo inter-stimolo è più breve o più lunga rispetto ad un altro stimolo target precedentemente memorizzato nella memoria di lavoro o nella memoria di riconoscimento (*ibidem*). Inoltre, nei compiti di tempo esplicito la durata di un intervallo temporale può essere stimata anche attraverso una risposta motoria sostenuta ("motor timing"), ritardata o periodica nel tempo, tramite cui i soggetti rappresentano la durata dello stimolo o dell'ISI (*ibidem*).

Alcuni dei metodi principali riportati da diversi autori (Bindra e Waksberg, 1956; Wallace e Rabin, 1960; Zakay, 1993) per lo studio del tempo esplicito sono: il metodo della stima verbale che comporta la presentazione di un intervallo target la cui durata deve essere stimata verbalmente utilizzando unità temporali (es. secondi o millisecondi); il metodo della produzione che richiede al partecipante di produrre un intervallo temporale equivalente ad una durata precedentemente indicata (Mioni, Mattalia e Stablum, 2013). In questo caso il partecipante deve traslare una durata oggettivamente definita in una durata esperita soggettivamente e, insieme al primo metodo, permette di indagare le differenze individuali legate all'orologio interno (Mioni, 2018). Il compito di "finger tapping" appartiene a quest'ultimo metodo ed è un compito molto utilizzato per la misurazione delle abilità sensorimotorie relative al tempo (timing motorio) e per la valutazione dei meccanismi temporali interni (Dalla Bella et al., 2017); esso può richiedere al partecipante di premere con il dito indice un tasto in modo

sincrono con uno stimolo rappresentato ad esempio da un ritmo musicale ("paced tapping task)", oppure può essere richiesto al partecipante di premere un tasto nel modo più regolare e costante possibile in assenza di uno stimolo esterno ("unpaced finger tapping") così da osservare il suo ritmo spontaneo e quindi valutare i meccanismi temporali interni (*ibidem*). I parametri temporali che solitamente vengono presi in considerazione nel compito di finger tapping sono: il tasso di risposta complessivo dato dal numero di tocchi in un determinato periodo di tempo; il lasso di tempo che intercorre tra la fine di un tocco e l'inizio di quello successivo che misura il tempo di inizio della risposta; il lasso di tempo tra l'inizio e la fine di un tocco che determina il tempo di durata della risposta (Cousins, Corrow, Finn e Salamone, 1998).

Un altro metodo è quello della riproduzione che prevede di riprodurre la durata di uno stimolo (durata standard) presentato precedentemente, delimitando un periodo di tempo della stessa lunghezza della durata standard (Mioni et al., 2013). Infine, il metodo della comparazione richiede al partecipante di giudicare la durata relativa di intervalli temporali presentati in successione ed indicare se il secondo intervallo è più breve o più lungo rispetto al primo (Grondin, 2010). Una variante di quest'ultimo metodo è chiamata "single-stimulus method" e in questo caso i partecipanti compiono un giudizio temporale ogni volta che viene presentato uno stimolo, assegnandolo alle categorie "breve" o "lungo" (*ibidem*). Il "bisection task" fa parte di questa categoria di compiti e prevede che l'intervallo più breve e l'intervallo più lungo (intervalli standard) di una serie di intervalli siano presentati all'inizio del compito per diverse volte, e al partecipante viene richiesto di determinare ad ogni trial se l'intervallo presentato è più vicino all'intervallo lungo o all'intervallo breve precedentemente memorizzati (Grondin, 2014). Il compito di bisezione temporale è utile per misurare la discriminazione percettiva (perceptual timing) (Dalla Bella et al., 2017) e per studiare la percezione e l'elaborazione delle informazioni temporali, perché richiede ai soggetti di compiere un certo numero di operazioni mentali tempo-dipendenti: le durate "lunga" e "breve" di riferimento devono essere apprese e immagazzinate nella memoria di lavoro, deve essere misurata la lunghezza degli stimoli presentati durante il compito, le durate target devono essere rievocate dalla memoria e le durate degli stimoli devono essere

comparate con quelle di riferimento così da compiere un giudizio relativo al tempo (Kopec e Brody, 2010). Dai dati che vengono raccolti durante il compito di bisezione è possibile costruire una curva psicometrica che mette in relazione la durata degli stimoli con la probabilità dei soggetti di rispondere "lungo" quando giudicano una durata temporale; tale funzione mostra che quanto più aumenta la durata degli stimoli, tanto più aumenta la probabilità che il soggetto identifichi lo stimolo come un intervallo "lungo" (*ibidem*). In questa funzione è poi possibile indentificare il "Bisection Point" che indica una durata intermedia in cui i soggetti mostrano la stessa probabilità di identificare un intervallo temporale come "breve" o come "lungo" e risulta essere molto importante per comprendere come il tempo viene rappresentato ed elaborato nella mente, poiché a questo livello i processi decisionali utilizzati per comparare gli stimoli temporali con le durate memorizzate precedentemente sono gli stessi per entrambe le opzioni (Kopec e Brody, 2010). Dalla curva psicometrica è possibile ricavare il valore "Weber Ratio" ovvero il grado con cui i soggetti discriminano i trials nelle categorie "lungo" o "breve", un indice che si può ottenere dividendo la "just noticeable difference, cioè il più piccolo cambiamento negli stimoli che produce un sostanziale cambiamento nel comportamento" (Kopec e Brody, 2010, p. 265) per il "Bisection Point"; una maggiore capacità di discriminazione temporale porta ad un valore dell'indice "Weber Ratio" minore, al contrario una scarsa capacità di discriminazione tra intervalli temporali risulterà in un valore di "Weber Ratio" maggiore (*ibidem*).

1.3.1 - Correlati neuroanatomici del tempo esplicito

Coull e Nobre (2008) riportano numerosi studi fMRI riguardanti compiti temporali di tipo percettivo e motorio in cui sono state identificate diverse aree preposte alla percezione del tempo: area motoria supplementare (SMA), gangli della base, cervelletto, corteccia frontale inferiore destra e corteccia parietale. Nei compiti di discriminazione percettiva, all'aumentare della difficoltà del compito temporale corrisponde un aumento dell'attività della porzione anteriore dell'area motoria supplementare (pre-SMA), della corteccia frontale inferiore destra e dei gangli della base. Studi di

neuroimaging funzionale (Coull e Nobre, 2008; Meck, Penney e Pouthas, 2008) hanno evidenziato come i gangli della base siano strettamente coinvolti nella rappresentazione delle durate temporali, in particolare durante la fase di codifica di compiti temporali di tipo percettivo in cui la durata di uno stimolo target viene memorizzata per una successiva rievocazione. Secondo Coull et al. (2011) è possibile ipotizzare una specializzazione funzionale per i diversi aspetti dei compiti temporali tra i diversi nuclei dei gangli della base: i più comunemente attivati sono il putamen, il nucleo caudato e il globo pallido. In alcuni studi fMRI riportati da Coull et al. (2011) emerge che, relativamente alla percezione del tempo, per i compiti motori c'è un cluster di attivazione maggiore nelle regioni laterali dei gangli della base, in particolare nel putamen, mentre i compiti percettivi attivano maggiormente le regioni mediali, inclusi il nucleo caudato e il globo pallido. La figura 5 mostra anche la presenza di un gradiente di attivazione rostrocaudale nello striato dorsale: i compiti percettivi attivano di più aree rostrali (putamen anteriore e nucleo caudato), mentre compiti motori attivano di più regioni caudali (putamen).

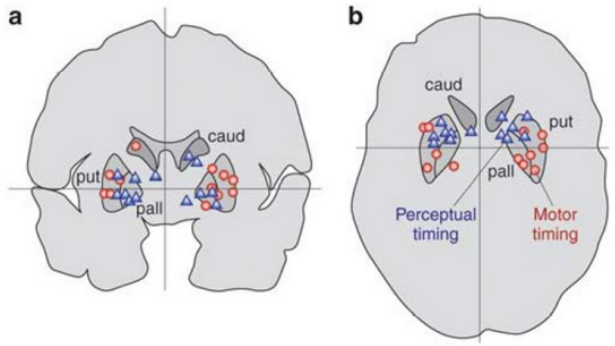

Figura 5- *Attivazione dei gangli della base in compiti di tempo esplicito. (Adattata da Coull et al., 2011).*

I gangli della base sono quindi coinvolti anche quando i soggetti producono una rappresentazione motoria della durata di uno stimolo o di un intervallo (Coull e Nobre, 2008) e presentano una co-attivazione con altre regioni corticali durante i compiti temporali motori (Coull et al., 2011). Tale network di attivazione delle aree cerebrali varia in base al tipo di task temporale presentato (*ibidem*), infatti in uno studio condotto da Janzten, Steinberg e Kelso (2004) è emerso che durante la fase di

continuazione del compito “paced finger tapping”, in cui i partecipanti nella prima fase sincronizzano la risposta motoria ad uno stimolo presentato con un ritmo regolare e nella fase di continuazione riproducono con una risposta motoria tale ritmo in assenza dello stimolo sensoriale, il pattern di attivazione delle regioni cerebrali (cervelletto, corteccia frontale inferiore destra, pre-SMA, gangli della base) differiva in base al ritmo di stimolazione (a tempo o fuori tempo) e in base alla modalità sensoriale di presentazione (uditiva o visiva) (Janzten, Steinberg e Kelso, 2005); la rappresentazione interna degli intervalli di tempo differiva quindi in base al modo in cui era stata codificata, suggerendo il suo legame con aree di elaborazione specifiche per il contesto piuttosto che con un timer sopramodale centralizzato (Coull et al., 2011). È però emerso anche che i gangli della base e l’area pre-SMA si attivano ugualmente a prescindere dal ritmo di stimolazione, indicando una rappresentazione più centralizzata del tempo in queste regioni cerebrali, soprattutto nei compiti temporali di tipo motorio (*ibidem*).

Una caratteristica condivisa dagli studi che si sono occupati di identificare le aree relative alla percezione del tempo esplicito è quella di possedere degli stimoli sensoriali esterni che specificano la durata da considerare (Coull et al., 2011), ma quando viene richiesto ai partecipanti di produrre la rappresentazione interna di un intervallo temporale, si attivano principalmente i gangli della base (Cunnington, Windischberger, Deecke e Moser, 2002; Garraux et al, 2005) e il cervelletto (Coull et al., 2011).

1.4 - Il tempo implicito

Il tempo implicito è coinvolto nelle informazioni sensorimotorie temporalmente strutturate che possono essere utilizzate per predire la durata di eventi futuri, anche quando non sono presenti istruzioni esplicite relative al tempo (Coull e Nobre, 2008). Le istruzioni di un compito riguardante il tempo implicito possono richiedere di compiere un giudizio percettivo delle caratteristiche di uno stimolo o di eseguire una specifica azione motoria dove, anche se non è richiesta una stima esplicita

della loro durata, sono coinvolti meccanismi temporali impliciti (*ibidem*). Nei compiti in cui il tempo implicito è dato dalla regolarità temporale di un output motorio, il timing deriva dalla dinamicità del controllo motorio stesso ("emergent timing") (Coull e Nobre, 2008; Spencer, Verstynen, Brett e Ivry, 2007; Zelaznik, Spencer e Ivry, 2002). Invece, nei compiti in cui il tempo implicito è dato dalla prevedibilità temporale di input percettivi ("temporal expectation"), il timing è utilizzato per costruire un'aspettativa riguardo l'apparizione di uno stimolo target e questo può avvenire in modo esogeno (inconscio), quando le aspettative derivano dalla struttura temporale regolare dello stimolo, oppure in modo endogeno (conscio), quando le aspettative vengono create grazie all'utilizzo di un cue temporale o di un intervallo temporale regolare che predice la comparsa dello stimolo (Coull e Nobre, 2008). Dunque, il tempo implicito viene reclutato quando il pattern temporale regolare di stimoli sensoriali o risposte motorie può essere utilizzato per raggiungere obiettivi non riferiti al tempo (Coull,et al., 2011) in modo da ottimizzare la propria performance percettiva e motoria.

Un fenomeno che coinvolge il tempo implicito nel predire le tempistiche di un evento è l'"hazard function" (Elithorn eLawrence, 1955; Luce, 1986), ovvero un'aspettativa temporale sempre crescente dovuta al fatto che la probabilità che un evento che ci aspettiamo si verifichi ad un certo punto nel futuro, aumenta progressivamente, poiché il flusso temporale scorre inesorabilmente e in modo unidirezionale. In questo caso le predizioni temporali sono guidate dallo stesso scorrere del tempo (Coull et al., 2011).

Per quanto riguarda i metodi utilizzati per lo studio del tempo implicito, è importante fare riferimento alla previsione temporale ("temporal preparation"), un'abilità cognitiva che permette di anticipare il momento in cui potrebbe verificarsi un evento in un range temporale tra i millisecondi e i secondi (Capizzi e Correa, 2018) e emerge nel momento in cui le informazioni temporali non sono rilevanti per il compito da svolgere, ma lo scorrere del tempo produce importati effetti a livello comportamentale (Vallesi, Arbula e Bernardis, 2014). La previsione temporale è stata tradizionalmente studiata manipolando la variabile "foreperiod" (FP), ovvero il tempo che intercorre

tra un segnale di avvertimento e uno stimolo target, per analizzare i cambiamenti nella performance dei partecipanti (Woodrow, 1914). Infatti, la variabilità con cui vengono presentati intervalli di tempo brevi o lunghi tra stimoli di avvertimento e stimoli target può influenzare i tempi di reazione dei soggetti all'interno del compito (Capizzi e Correa, 2018). Quando in un compito è presente un singolo FP (fixed foreperiod paradigm) di breve durata, solitamente si riscontrano tempi di reazione più rapidi (fixed foreperiod effect) dato che l'incertezza nella stima del tempo aumenta in funzione della durata dell'intervallo da stimare (Gibbon, 1977); al contrario, quando FP brevi e lunghi si alternano in modo casuale all'interno del compito (variable foreperiod paradigm), tempi di reazione minori sono associati a FP più lunghi (variable foreperiod effect), poiché la probabilità di comparsa del target aumenta con lo scorrere del tempo e quindi l'aspettativa temporale dei partecipanti sarà maggiore per gli stimoli target che compaiono dopo un FP più lungo (Capizzi e Correa, 2018). Un altro fenomeno relato alla previsione temporale è denominato "sequential effects" e prende in considerazione l'influenza che ha la durata del FP precedente sulla preparazione di quello successivo (Karlin, 1959; Woodrow, 1914). In particolare, tale effetto mostra come i tempi di reazione dei partecipanti siano più rapidi quando il FP in corso è di breve durata ed è preceduto da un FP breve piuttosto che da un FP lungo; quando invece il FP in corso è di lunga durata i tempi di reazione dei soggetti sembrano essere ugualmente rapidi a prescindere dalla durata del FP precedente (Capizzi e Correa, 2018; Vallesi, Arbula e Bernardis, 2014).

Una delle procedure sperimentali più utilizzate per la misurazione della previsione temporale è il "temporal orienting task" (Coull e Nobre, 1998), una variante temporale del compito di orientamento spaziale di Posner (Posner, Snyder e Davidson, 1980) utilizzata per testare se l'attenzione può essere volontariamente orientata nel tempo (Capizzi e Correa, 2018). In questo tipo di compito il partecipante deve rispondere ad uno stimolo target la cui comparsa è preceduta da un cue simbolico che lo informa sulla durata del FP (breve o lunga), predicendo con alta probabilità l'intervallo di tempo specifico in cui dovrebbe comparire lo stimolo target (Capizzi, Sanabria e Correa, 2012; Correa, Cona, Arbula, Vallesi e Bisiacchi, 2014). In una grande percentuale di trials (75%) il cue

predice correttamente la lunghezza del FP (condizione valida), mentre nei trial rimanenti il target apparirà più precocemente o più tardivamente rispetto a quanto indicato dal cue (condizione invalida) (Capizzi e Correa, 2018). Gli effetti dell'orientamento temporale si rilevano generalmente in una maggiore accuratezza o in una maggiore rapidità di risposta ai target che appaiono dopo intervalli temporali brevi validamente segnalati; con intervalli di tempo lunghi gli effetti dell'orientamento temporale sono minori o addirittura assenti (Capizzi et al., 2012). Secondo alcuni autori (Correa, Lupiáñez, Milliken e Tudela, 2004; Coull e Nobre, 1998; Karlin, 1959) l'attenuazione degli effetti dell'orientamento temporale con intervalli di tempo lunghi è dovuta al riorientamento dell'attenzione: quando lo stimolo target non compare presto come indicato dal cue, allora i partecipanti possono inferire che lo stimolo apparirà più tardi, riorientando di conseguenza la propria attenzione. In uno studio effettuato da Los e Van Den Heuvel (2001) in cui è stato utilizzato un compito di orientamento temporale, i partecipanti hanno mostrato una prestazione migliore nei trial che presentavano una condizione di validità, specialmente per i FP di breve durata. Quando un cue segnalava erroneamente un FP lungo e si verificava invece un FP breve, i tempi di reazione non erano costanti ma dipendevano principalmente dalla durata del FP precedente ("sequential effects"), suggerendo quindi un'automaticità di tale effetto che coinvolge processi innescati in modo esogeno dall'associazione di sequenze di stimoli piuttosto che da aspettative interne (Capizzi et al., 2012). Nello studio condotto da Capizzi et al. (2012) è stato utilizzato un compito che prevedeva una condizione di dual-task, in cui il compito di previsione temporale veniva eseguito in concomitanza con uno di memoria di lavoro, per testare la natura dei processi coinvolti nella "temporal preparation" ("temporal orienting" e "sequential effects"). L'idea alla base consiste nel fatto che, se la previsione temporale è costituita da processi controllati piuttosto che automatici, allora dovrebbe essere influenzata dalla presenza di un task secondario e viceversa. I risultati hanno mostrato che i "sequential effects" non sono influenzati dal compito secondario, mentre il "temporal orienting" era ridotto dalla richiesta cognitiva sia del compito di memoria di lavoro sia del compito di previsione temporale, indicando quindi che entrambi processi automatici e volontari sono coinvolti nella previsione temporale.

Secondo Capizzi e Correa (2018) siamo in grado di effettuare previsioni temporali anche a partire dalla presentazione regolare di sequenze di stimoli (ritmi). Infatti, secondo la Dynamic Attending Theory (Ellis e Jones, 2010; Large e Jones, 1999) l'attenzione è un processo endogeno che può essere influenzato da ritmi esterni, quindi la ripetizione di un pattern ritmico regolare può sincronizzare le oscillazioni dell'attenzione migliorando l'accuratezza e i tempi di reazione in risposta ad uno stimolo target che appare in modo sincrono con lo schema ritmico. In senso più generale, un ritmo può essere definito come una disposizione seriale di intervalli di tempo che posso variare nella regolarità e nella coerenza temporale (Ellis e Jones, 2010). Gli stimoli ritmici possono essere forniti sia in modalità uditiva sia in modalità visiva: nello studio effettuato da De La Rosa, Sanabria, Capizzi e Correa (2012) è stato indagato come la previsione temporale possa essere guidata da ritmi uditivi ed è stato riscontrato che i partecipanti avevano dei tempi di reazione più brevi nel rilevare lo stimolo target che compariva dopo una sequenza regolare di ritmi uditivi rispetto ad un target preceduto da una sequenza irregolare; nello studio di Correa e Nobre (2008) sono stati invece utilizzati degli stimoli ritmici visivi per indagare la loro influenza sull'aspettativa temporale ed è stato riscontrato che i target visivi venivano rilevati dai partecipanti più rapidamente quando la loro comparsa coincideva con il momento temporale scandito precedentemente dagli stimoli ritmici visivi. Sembrerebbe quindi che i cue costituiti da stimoli ritmici migliorino il tempismo implicito e portino dei benefici nelle prestazioni ai compiti di previsione temporale (Trivino, Marisa Arnedo, Lupiànez, Chirivellac e Correa, 2011).

1.4.1 - Correlati neuroanatomici del tempo implicito

Nel caso di compiti relativi alla previsione temporale, entrambi i cue temporali esogeni e endogeni sono associati all'attività cerebellare; in particolare le regioni posteriore del cervelletto laterale sono selettivamente attivate da previsioni relative al tempo (Coull et al.,2011).

In uno studio di Martin, Houck, Kicic e Tesche (2008) i partecipanti sono stati sottoposti a magnetoencefalografia durante un compito di "choice reaction time" e hanno mostrato un aumento nell'attività cerebrale della corteccia parietale (regioni sensorimorie sinistre) e del cervelletto, correlato con un miglioramento nei tempi di reazione con intervalli temporali predicibili. La corteccia parietale sinistra è quindi un'altra area associata alla previsione temporale, come dimostrato dagli studi di Sakai et al. (2000) per i compiti di "simple reaction time" e dagli studi di Dreher, Koechlin, Ali e Grafman (2002) e Praamstra, Kourtis, Kwok e Oostenveld (2006) per i compiti di "choice reaction time" dai quali emerge un'aumentata attività nella corteccia premotoria sinistra e nella corteccia parietale inferiore quando gli stimoli target sono presentati dopo intervalli temporali predicibili piuttosto che casuali, o quando si usano cue temporali informativi sulla comparsa del target.

La corteccia premotoria, la corteccia parietale inferiore e il cervelletto formano circuiti neurali selettivi per l'azione ma le aspettative temporali modulano l'attività di tali aree anche in compiti percettivi (Wise, Boussaoud, Johnson e Caminiti, 1997).

Un simile pattern di attivazione si riscontra anche quando viene richiesto di fare un utilizzo esplicito delle informazioni temporali per migliorare la propria performance: la corteccia parietale inferiore sinistra e il cervelletto si attivano quando i soggetti utilizzano in modo deliberato (endogeno) ISI temporalmente predicibili per migliorare la loro velocità di esecuzione nei paradigmi di apprendimento di sequenze (Sakai, Ramnani e Passingham, 2002). Inoltre, la corteccia parietale inferiore e la corteccia premotoria ventrale sono attivate quando i soggetti utilizzano cue per predire la comparsa dello stimolo target e quindi incrementare la velocità d'esecuzione dell'azione motoria (Coull e Nobre 1998; Coull, Frith, Buchel e Nobre, 2000).

Capitolo 2 – Cervelletto e percezione del tempo

2.1 - Cervelletto: cenni di anatomia e funzioni cognitive

Il cervelletto è situato nella parte posteriore del cranio al di sotto del polo occipitale degli emisferi cerebrali (O'Halloran, Kinsella e Storey 2012) ed è anatomicamente suddiviso nei lobi anteriore, posteriore e flocculo-nodulare, mentre per quanto riguarda l'organizzazione funzionale è possibile distinguere il verme (una zona cerebellare corticale che costituisce la linea divisoria che separa i due emisferi cerebellari), il paraverme e l'emisfero laterale (Bear, Connors e Paradiso, 2016; Felten, O'Banion e Summo Maida, 2017). Tali regioni funzionali possiedono specifiche relazioni proiettive con i nuclei profondi del cervelletto (nucleo del fastigio, nucleo vestibolare laterale, nuclei globoso ed emboliforme, nucleo dentato) che a loro volta sono collegati con sistemi neuronali motori superiori che regolano determinate tipologie di risposte motorie (Felten et al., 2017).

La parte dorsale del cervelletto è costituita da piccoli solchi che suddividono la corteccia cerebellare in cironvoluzioni dette "folia" che decorrono trasversalmente, mentre tramite una sezione sagittale è possibile rilevare delle profonde fessure trasversali che dividono il cervelletto in dieci lobuli (Bear et al., 2016). A collegare il cervelletto con il tronco encefalico e con il diencefalo ci sono dei fasci di fibre nervose (sostanza bianca) detti peduncoli cerebellari (Felten et al., 2017). La maggior parte dei neuroni cerebellari è costituita da neuroni eccitatori detti "cellule dei granuli" e dalle cellule inibitorie di Purkinje, che costituiscono i principali neuroni efferenti del cervelletto ed inviano i loro assoni inibitori ai nuclei cerebellari profondi (Bear et al., 2016; Felten et al., 2017).

Il cervelletto presenta molteplici connessioni con le regioni cerebrali attraverso i due sistemi di vie afferenti ed efferenti (O'Halloran et al., (2012). Il sistema afferente comprende i tratti cortico-pontini e ponto-cerebellari, che proiettano le informazioni provenienti dalla corteccia cerebrale verso il cervelletto (*ibidem*), mentre il sistema efferente origina dai nuclei cerebellari profondi e modula le

vie vestibolo-spinale e reticolo-spinale dei motoneuroni superiori e l'attività del fascio cortico-spinale, proiettando quindi le informazioni dai nuclei cerebellari verso il talamo e verso la corteccia cerebrale (Felten et al. 2017; O'Halloran et al., 2012). Inoltre, come riportato nella review di O'Halloran et al. (2012), il circuito cerebello-talamo-corticale presenta numerose proiezioni corticali sia in regioni motorie sia in regioni non motorie della corteccia prefrontale, e i nuclei cerebellari profondi hanno connessioni reciproche con varie regioni sovratentoriali, come il sistema limbico, il mesencefalo e l'ipotalamo.

Il cervelletto, infatti, oltre ad essere una struttura cerebrale fondamentale per il controllo motorio e per la coordinazione, possiede un ruolo importante anche in alcune funzioni cognitive essendo coinvolto nel processamento delle informazioni che arrivano da aree cerebrali motorie ma anche da aree associate alle funzioni cognitive (Kalashnikova, Zueva, Pugacheva e Korsakova, 2005). Secondo lo studio effettuato da Schmahmann e Sherman (1998), lesioni al cervelletto possono condurre a disfunzioni nell'abilità di pianificazione, nel pensiero astratto, nella memoria di lavoro e nell'organizzazione visuo-spaziale, ma anche a cambiamenti di personalità e disturbi del linguaggio. Inoltre, alcune regioni del cervelletto sembrerebbero essere associate a specifiche abilità: un danno al cervelletto laterale posteriore sembra essere associato a deficit di tipo cognitivo, mentre un danno alle regioni cerebellari anteriori sembra influire su deficit motori, lasciando intatte le abilità cognitive (Exner, Weniger e Irle, 2004).

Lo studio di Kalashnikova et al. (2005) ha analizzato la presenza di deficit nelle funzioni cognitive in 25 pazienti con ictus al cervelletto in un ampio range di età (7-72 anni). I pazienti sono stati sottoposti ad esami neurologici, ad indagini neuropsicologiche e a tecniche di neuroimmagine (Computed Tomography e Magnetic Resonance Imaging) ed è emerso che la maggior parte dei soggetti mostrava diversi deficit cognitivi come difficoltà attentive, un minor controllo e minore capacità di pianificazione delle attività, difficoltà nella pianificazione visuo-spaziale, una maggiore inibizione delle informazioni immagazzinate in memoria, limitazioni nella costruzione del discorso parlato e

diminuzione della memoria di eventi attuali Kalashnikova et al. (2005). Gli autori dello studio ipotizzano che queste difficoltà siano dovute all'interruzione delle vie efferenti ed afferenti che collegano il cervelletto con le aree cerebrali coinvolte in tali funzioni cognitive come le aree prefrontali e premotorie dei lobi frontali e le aree parieto-temporo-occipitali posteriori, poiché i dati di neuroimmagine non hanno mostrato cambiamenti anatomici negli emisferi cerebrali.

2.2 - Cervelletto e percezione del tempo

Il cervelletto, oltre ad avere un ruolo importante nelle funzioni motorie e in alcune funzioni cognitive, risulta essere coinvolto nella percezione del tempo, sia a livello motorio che a livello percettivo (Dennis et al., 2004). Nello studio effettuato da Ivry e Keele (1989), emerge che i pazienti con lesioni focali al cervelletto mostrano un'aumentata variabilità per compiti di produzione temporale, in particolare nel compito di tapping ritmico, e una minore accuratezza nei compiti di percezione temporale, in particolare nel compiere discriminazioni percettive tra durate temporali che presentavano piccole differenze; questo può indicare un ruolo sovramodale del cervelletto nella percezione del tempo (Coull et al., 2011). Inoltre, il cervelletto sembrerebbe essere un sistema specializzato nella percezione di stimoli temporali che presentano una durata inferiore al secondo. In uno studio di Koch et al. (2007) è stato somministrato a 17 soggetti sani un compito temporale che prevedeva una fase iniziale di codifica degli intervalli temporali e una seconda fase di riproduzione in cui ai soggetti era richiesto di recuperare dalla memoria l'intervallo precedentemente codificato; gli intervalli temporali potevano avere una durata nel range dei millisecondi (400-600ms) oppure nel range dei secondi (1.600-2.400ms). Nella prima fase dell'esperimento è stata applicata ai soggetti la repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) nelle aree del cervelletto laterale sinistro, del cervelletto laterale destro e della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) destra per testare il coinvolgimento di tali regioni nel compito di riproduzione temporale con diversi range di durata, mentre nella seconda fase dell'esperimento è stata applicata una rTMS ad alta frequenza al cervelletto

laterale sinistro e destro per interferire in modo transitorio in queste aree durante le diverse fasi del compito. I risultati dello studio mostrano che la stimolazione del cervelletto laterale sinistro porta i soggetti a sovrastimare gli intervalli nel range dei millisecondi mentre non interferisce con quelli nel range dei secondi; la stimolazione della porzione laterale destra del cervelletto invece non altera la percezione degli intervalli in nessun caso. Inoltre, per entrambe le aree laterali del cervelletto, si verifica una sovrastima delle durate temporali solo quando la rTMS viene applicata durante la fase di codifica del compito. Lewis e Miall (2003) hanno ipotizzato che la percezione temporale di brevi intervalli di tempo sia automatica e associata al controllo motorio, il quale coinvolge processi che tipicamente presentano delle durate inferiori al secondo, per questo il cervelletto potrebbe essere coinvolto nei task temporali che richiedono processi più automatici e nei compiti di timing motorio.

Gooch, Wiener, Wencil e Coslett (2010) hanno esaminato il ruolo del cervelletto anche per gli intervalli temporali maggiori di 1s tramite una serie di esperimenti condotti con pazienti con lesioni cerebellari che hanno previsto l'utilizzo di compiti di stima, produzione, riproduzione e discriminazione temporale. Dai risultati di questo studio emerge come il cervelletto sia coinvolto anche in compiti temporali superiori al secondo. Infatti i pazienti, in particolare con lesioni agli emisferi cerebellari medio-superiori e al nucleo dentato, producono un maggior numero di intervalli temporali rispetto ai controlli in compiti di produzione temporale e questo avviene con un grado maggiore per le brevi durate. Inoltre, pazienti con lesioni nell'area sinistra del cervelletto mostrano una produzione significativamente maggiore per gli intervalli brevi rispetto a quelli lunghi. Lo stesso pattern di risposta si è verificato anche con il compito di riproduzione temporale e con il compito di stima temporale, in cui i pazienti con lesioni agli emisferi cerebellari medio-superiori e al nucleo dentato sovrastimano gli intervalli brevi rispetto ai controlli. I compiti di discriminazione temporale non hanno invece mostrato effetti significativi. Secondo gli autori, tali anomalie nella percezione del tempo possono derivare dal fatto che lesioni che coinvolgono le aree cerebellari medio-superiori e il nucleo dentato possono causare un rallentamento nel meccanismo dell'orologio interno, ma non è da escludere che i deficit nelle prestazioni siano attribuibili ad un danno alla memoria a lungo termine e

nel recupero delle informazioni memorizzate; inoltre, pazienti con un danno cerebellare sinistro sembrano mostrare maggiori difficoltà nella percezione del tempo rispetto ai pazienti con un danno cerebellare destro, a sostegno dei risultati di Koch et al. (2007) sopra riportati.

Lo studio di Ivry e Keele (1989) che ha coinvolto pazienti con lesioni al cervelletto, ha mostrato come i soggetti avessero dei deficit in entrambi i compiti di tapping motorio (produzione di intervalli di tempo ritmici) e di percezione temporale (capacità di discriminare piccole differenze nelle durate degli intervalli temporali), a supporto del fatto che l'integrità del cervelletto è cruciale per il corretto funzionamento dei processi temporali interni, non solo per quanto riguarda il sistema motorio ma anche per il sistema cognitivo.

Nel timing motorio il cervelletto sembrerebbe essere coinvolto sia in misure di tempo esplicito che in misure di tempo implicito (Coull et al., 2011). Gli autori Spencer, Zelaznik, Diedrichsen e Ivry (2003) hanno riportato nel loro studio che i deficit nel controllo temporale dei movimenti in seguito ad un danno al cervelletto, comprendono solamente i movimenti discontinui - movimenti ripetitivi che producono eventi discreti tramite la presenza di specifici intervalli di tempo tra l'uno e l'altro (Koch, Olivieri e Caltagirone, 2009) - che richiedono una rappresentazione esplicita dell'obiettivo temporale. Inoltre, da tale studio emerge che i pazienti con un danno cerebellare unilaterale mostrano un incremento selettivo della variabilità temporale nei compiti che richiedono movimenti discontinui quando utilizzano l'arto ipsilesionale rispetto all'arto controlesionale, mentre non emergono differenze per i compiti che prevedono movimenti ripetitivi e continui (Spencer et al., 2003).

I risultati di Spencer et al. (2003) non sono stati replicati da Bo, Block, Clarck e Bastian (2008), infatti i pazienti cerebellari coinvolti nello studio hanno mostrato deficit nel controllo temporale dei movimenti sia continui che discontinui, e questo dato suggerisce che il cervelletto non sia coinvolto esclusivamente nell'elaborazione temporale di compiti espliciti ma anche in quello che comprendono una forma più implicita del tempo, dove le regolarità temporali si manifestano come una proprietà dell'atto motorio stesso (Coull et al., 2011). Anche lo studio di Breska e Ivry (2018) sostiene il

coinvolgimento del cervelletto nella percezione del tempo implicito. Gli autori hanno testato pazienti con degenerazione cerebellare, pazienti con malattia di Parkinson e soggetti sani in un compito visivo di previsione temporale in cui era richiesto di individuare lo stimolo target a seguito di alcuni stimoli cue, che in una condizione erano costituiti da intervalli ritmici e in una condizione da un intervallo singolo; in entrambi i casi gli intervalli potevano essere di 600ms o di 900ms. I risultati hanno evidenziato una doppia dissociazione: i pazienti cerebellari hanno mostrato un deficit nella formazione di previsioni temporali solo quando il cue temporale era rappresentato di un intervallo singolo, mentre i pazienti con malattia di Parkinson hanno mostrato dei deficit solo nella condizione dei cue ritmici, suggerendo un coinvolgimento specifico del cervelletto in tale dominio temporale.

2.2.1 - Ictus al cervelletto e percezione del tempo

I comportamenti che sembrano dipendere dall'elaborazione delle informazioni temporali possono essere interrotti a causa di un danno cerebellare (Harrington, Lee, Boyd, Rapcsak e Knight, 2004). Diversi studi (Casini e Ivry, 1999; Gooch, Wiener, Wencil e Coslett, 2010; Harrington et al., 2004; Mangels, Ivry e Shimizu, 1998; Schwartze, Keller e Kotz, 2016) hanno indagato la presenza di deficit relativi alla percezione del tempo in pazienti con ictus (stroke) al cervelletto. Lo studio di Harrington et al. (2004) ha voluto analizzare il ruolo del cervelletto nella cognizione temporale coinvolgendo pazienti con stroke cerebellare in compiti di percezione e riproduzione temporale. Tali compiti sono implicati in un meccanismo di cronometraggio centrale comune (Ivry e Hazeltine, 1995) e gli autori Harrington et al. (2004) hanno ipotizzato che se il cervelletto è coinvolto in tale meccanismo, allora i pazienti ripoteranno difficoltà in entrambi i compiti. Il compito di percezione temporale richiedeva di giudicare due intervalli di tempo delimitati ciascuno da due toni di 50ms; l'intervallo standard, della durata di 300ms in una condizione e della durata di 600ms nell'altra, era seguito da un secondo intervallo di confronto e i partecipanti dovevano giudicare se il secondo intervallo risultasse più breve o più lungo rispetto a quello standard premendo un tasto con il dito indice o con il dito medio. Nel

compito di riproduzione temporale, i soggetti dovevano premere un tasto in modo sincrono con una serie di 20 toni che in una prima condizione erano separati da un intervallo di 300ms, mentre nell'altra da un intervallo di 600ms. Una volta terminati, veniva richiesto ai partecipanti di continuare a premere allo stesso ritmo per 22 volte.

I risultati di tale studio hanno mostrato come l'ictus cerebellare non influisca in modo preponderante sulla performance dei pazienti nei compiti temporali esaminati, ma sono stati riscontrati alcuni deficit all'interno del compito di riproduzione temporale nei pazienti con un danno ai lobuli cerebellari medio-superiori (Harrington et al., 2004). È stata poi osservata una prestazione tendenzialmente carente nel compito di percezione temporale nei pazienti con danno cerebellare superiore (*ibidem*).

Questo può suggerire che il cervelletto è coinvolto nel meccanismo di cronometraggio centrale ma non è determinante nell'influenzare la prestazione nei compiti temporali che attivano tale meccanismo. Ivry e Spencer (2004) hanno messo in discussione i risultati riportati da Harrington et al. (2004) per cui i pazienti con stroke al cervelletto mostrano una performance simile ai controlli nei compiti di percezione e riproduzione temporale, sostenendo che i pazienti sono stati testati in una fase cronica (in media 3,6 anni dopo l'ictus) e quindi il tessuto risparmiato dalla lesione potrebbe svolgere una funzione compensatoria ed essere sufficiente per fornire un'adeguata rappresentazione temporale delle informazioni (Ivry e Spencer, 2004). Inoltre, i pazienti con lesioni nell'area superiore del cervelletto hanno comunque mostrato una compromissione nella performance ad entrambi i compiti, anche se marginale nel compito percettivo (*ibidem*).

Per quanto riguarda le basi anatomiche dell'elaborazione temporale nel cervelletto, lo studio di Gooch et al. (2010) ha mostrato dei risultati a favore di quanto riportato da Harrington et al. (2004), per cui un danno ai lobuli cerebellari medio-superiori è particolarmente dannoso per le capacità di percezione del tempo: i pazienti sottostimano e sovraproducono intervalli maggiori di 1s in compiti di stima, produzione e riproduzione temporale.

Anche lo studio di Casini e Ivry (1999) ha visto coinvolti pazienti con ictus cerebellare per esaminare il ruolo del cervelletto in task percettivi temporali e non temporali, in particolare compiti di discriminazione della durata e della frequenza, somministrati da soli o insieme (dual-task) per variare il carico attentivo richiesto. I risultati hanno mostrato una maggiore variabilità dei pazienti cerebellari in entrambi i compiti rispetto ai controlli, ma nel dual-task è stato riscontrato un aumento della variabilità esclusivamente per il compito di discriminazione della durata e non per il compito di discriminazione della frequenza, suggerendo che i deficit relativi alla percezione del tempo nei pazienti cerebellari non sono dovuti esclusivamente ad un aumento del carico attentivo. Anche lo studio di Mangels, Ivry e Shimizu (1998) conferma tali risultati, riportando che i pazienti con ictus cerebellare esaminati nel loro studio mostrano dei deficit nel compito di discriminazione della durata temporale sia per intervalli brevi (400ms) che per intervalli lunghi (4s); questo può suggerire che il cervelletto sia un'area fondamentale per la rappresentazione delle informazioni temporali nei diversi range di durata e che abbia un ruolo essenziale nel meccanismo di cronometraggio centrale (Casini e Ivry, 1999; Mangels et al., 1998).

Un ulteriore studio a favore del coinvolgimento del cervelletto nella percezione del tempo è quello di Schwartze et al. (2016) in cui gli autori hanno indagato l'elaborazione temporale sensorimotoria impiegando compiti di "self-paced finger tapping" (ritmo spontaneo) e "paced finger tapping". I risultati hanno mostrato che nel ritmo motorio spontaneo i pazienti hanno una maggiore variabilità nel generare eventi temporalmente regolari ma presentano un ritmo simile ai controlli; il deficit emerge anche nella fase di continuazione dei compiti di "paced finger tapping" in cui i pazienti hanno mostrato difficoltà nel mantenere un ritmo regolare. Secondo gli autori tali risultati potrebbero riflettere un danno al sistema automatico di elaborazione temporale dovuto all'ictus cerebellare.

Gli studi che riguardano la percezione del tempo dopo un danno cerebrale sono spesso di difficile interpretazione a causa dei differenti metodi e protocolli utilizzati che possono coinvolgere diverse modalità sensoriali e diversi gradi di complessità dei compiti (Marinho et al., 2019), ma anche a causa

delle diverse aree cerebellari coinvolte nelle lesioni. Gli studi analizzati hanno riguardato compiti di tempo esplicito e i pazienti con ictus cerebellare sembrano risultare molto più variabili rispetto ai controlli e sembrano presentare problemi nell'elaborazione di informazioni temporali. Le informazioni principali degli studi sopra citati sono state sintetizzate nella seguente tabella (Tabella 1).

Tabella 1 *- Studi sulla percezione del tempo in pazienti con ictus al cervelletto.*

AUTORI e ANNO	NUMERO PAZIENTI	NUMERO CONTROLLI	GENERE PAZIENTI	GENERE CONTROLLI	ETA' MEDIA PAZIENTI	ETA' MEDIA CONTROLLI	SEDE DELLA LESIONE	COMPITO TEMPORALE	DURATE STIMOLI	RISULTATI
Harrington et al., 2004	21	30	70%M emisf dx; 64%M emisf sn	60%M dominanza dx; 87%M dominanza sn	65,9 emisf dx; 51,9 emisf sn	67,2 (mano dx); 55,5 (mano sn)	Ictus dx (10); Ictus sn (11)	Percezione temporale	Intervallo standard: 300 o 600ms. Stimolo comparativo: 30 intervalli più lunghi o 30 più brevi che variano per step di 6ms	Controlli = Pazienti
								Riproduzione temporale	20 toni di 50ms con ISI di 300 o 600ms	Controlli = Pazienti
Gooch et al., 2010 (exp 1)	11 (9 natura ischemica della lesione)	17	6M, 5F		59 ± 11	56 ± 11	Non specificata; utilizzo di MRI (4) e CT (7)*	Stima temporale	Stimolo target: 2, 4, 6, 8, 10 o 12s	Controlli > Pazienti
								Produzione temporale	Stimolo target: 2, 4, 6, 8, 10 o 12s	Controlli > Pazienti
								Riproduzione temporale	Stimolo target: 2, 4, 6, 8, 10 o 12s	Controlli > Pazienti
								Discriminazione temporale	Stimolo target: 300, 600, 2000 o 8000ms	Controlli = Pazienti
Gooch et al., 2010 (exp 2)	11 (9 natura ischemica della lesione)	15	6M, 5F		59 ± 11	57 ± 11	Non specificata; utilizzo di MRI (4) e CT (7)	"Cued reaction time"	Stimolo target: 2, 4, 6, 8, 10 o 12s	Controlli > Pazienti
Schwartzea et al., 2016	10	10	7M, 3F		45	46,8	Non specificata; utilizzo di MRI strutturale	Ritmo motorio spontaneo		Controlli = Pazienti
								Sincronizzazione temporale		Controlli > Pazienti

								con ritmo costante		
								Sincronizzazione temporale con cambiamenti di ritmo		Controlli > Pazienti
								Rilevazione dei cambiamenti temporali relativi al ritmo		Decremento temporale: Controlli = Pazienti; Incremento temporale: Controlli > Pazienti
Casini e Ivry, 1999	13	10	8M (cervelletto); 3M, 2F (corteccia prefrontale)	8M, 2F	61,3 (cervelletto); 69 (corteccia prefrontale)	65,2	Ictus o tumore sn (3); dx (4); lesione bilaterale (1). Ictus regione prefrontale e dorsolaterale. Utilizzo di CT e MRI	Percezione della durata	Stimolo target: 600-Hz; 400ms. Stimolo comparativo: range 220-580ms	Controlli > Pazienti Cerebellari
								Percezione della frequenza	Stimolo target: 600-Hz; 400ms. Stimolo comparativo: 570-630-Hz	Controlli > Pazienti Cerebellari
								Dual task: percezione della durata e percezione della frequenza	Stimolo target: 600-Hz; 400ms	Controlli = Pazienti Cerebellari
Mangels et al., 1998 (exp 1)	16	14	9M (cervelletto); 5M, 2F (lobi frontali)	10M, 4F	61 (cervelletto); 72 (lobi frontali)	70	Ictus (7) o tumore (2) (neocerebello o nucleo dentato): sn (4); dx (5). Lesione frontale unilaterale (7). Utilizzo di CT o MRI	Percezione della durata	Stimolo target: 400ms o 4s	Controlli > Pazienti Cerebellari
								Percezione della frequenza	Stimolo target 400 o 600-Hz; 400ms	Controlli = Pazienti Cerebellari

Mangels et al., 1998 (exp 2)	14	11		8M, 3F			Icuts neocerebellare (8). Lesioni prefrontali (6). Utilizzo di CT o MRI	Percezione della frequenza	Stimolo target: 400ms con ISI 1 o 4s	Controlli > Pazienti Cerebellari con ISI 1s; Controlli = Pazienti Cerebellari con ISI 4s
Mangels et al., 1998 (exp 3)	16	12		8M, 4F			Ictus neocerebellare (8). Lesioni prefrontali (8). Utilizzo di CT o MRI	Percezione della durata attraverso 2 sessioni	1) Intervallo standard: 4s suddivisi in 10 sottointervalli. 2) Durata appresa con il conteggio da parte dei partecipanti	1) Controlli = Pazienti Cerebellari. 2) Controlli > Pazienti Cerebellari

*MRI= Magnetic Resonance Imaging
CT= Computerized Tomography

Capitolo 3 – Studio sperimentale: compiti di tempo esplicito e di tempo implicito in pazienti con ictus al cervelletto

3.1 – Obiettivi e ipotesi sperimentale

Il presente studio sperimentale fa parte del progetto di ricerca POTIS, coordinato dalla Dott.ssa Giovanna Mioni del Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università di Padova in collaborazione con l'Ospedale Sant'Anna di Ferrara, che ha l'obiettivo di indagare la percezione del tempo esplicito e del tempo implicito in pazienti che hanno subito un ictus al cervelletto.

Secondo la letteratura presente, il cervelletto sembrerebbe essere coinvolto in una certa misura sia nei compiti di tempo esplicito motori e percettivi che riguardano la produzione, la riproduzione e la discriminazione temporale (Casini e Ivry, 1999; Gooch, Wiener, Wencil e Coslett, 2010; Harrington et al., 2004; Ivry e Keele, 1989; Janzten et al., 2004; Mangels, Ivry e Shimizu, 1998; Schwartze, Keller e Kotz, 2016) sia nei compiti di tempo implicito motori e percettivi che riguardano la previsione temporale (Bo et al., 2008; Breska e Ivry, 2018; Coull et al., 2011). Si ipotizza quindi che il cervelletto sia una struttura cerebrale determinante per un'accurata percezione del tempo e che i pazienti con ictus al cervelletto esaminati abbiano una rappresentazione del tempo esplicito e del tempo implicito peggiore rispetto al gruppo di controllo. L'obiettivo della ricerca è quindi quello di contribuire a chiarire il ruolo del cervelletto nella percezione del tempo.

3.2 - Metodologia della ricerca

3.2.1 Partecipanti

Il gruppo sperimentale del seguente studio è costituito da 12 pazienti con ictus al cervelletto con un'età compresa tra i 36 e gli 89 anni (9 maschi, 3 femmine; *M*= 65.9, *DS*= 17.3) reclutati e testati in stato di ricovero presso l'Ospedale Sant'Anna di Ferrara.

Il gruppo di controllo è formato da 43 partecipanti di età compresa tra i 49 e gli 88 anni (23 maschi, 20 femmine; *M*= 64.3, *DS*= 9.94) che hanno volontariamente preso parte all'esperimento e sono stati testati a domicilio. Per la presente ricerca sono stati raccolti i dati di 20 controlli inseriti poi nel database del progetto POTIS.

La raccolta dati è stata effettuata previo consenso informato, tramite cui sono stati illustrati gli obiettivi generali della ricerca e con cui si è garantito l'anonimato ai partecipanti.

3.2.2 - Procedura

Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a due sessioni sperimentali della durata di circa 45 minuti ciascuna. Nella prima sessione sono stati somministrati nell'ordine alcuni test neuropsicologici carta/matita per la registrazione di risposte relative ai domini dell'attenzione, della memoria e delle funzioni esecutive: Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein e McHugh, 1975), Figura di Rey (Rey e Osterrieth, 1941), Test di memoria di prosa (Raccontino di Babcock) (Spinnler e Tognoni, 1987), Parole di Rey (Rey, 1958; versione di Carlesimo et al., 1996), Trial Making Test (TMT-A e B) (Mondini, Mapelli, Vestri e Bislacchi, 2003), Token Test (Spinnler e Tognoni, 1987), Frontal Assessment Battery (FAB) (Dubois, Slachevsky, Litvan e Pillon, 2000), Test di Fluidità Verbale (FAS) (Carlesimo, Caltagirone, Gainotti e Nocentini, 1995), rievocazioni del Test di memoria di prosa (memoria di prosa differita), Parole di Rey e Figura di Rey.

La seconda sessione sperimentale ha previsto la somministrazione tramite PC di quattro task temporali, due relativi alla percezione del tempo esplicito (Finger Tapping e Time Bisection Task) somministrati per primi e due per il tempo implicito (Temporal Monitoring e Temporal Orienting) per una durata complessiva di circa 45 minuti comprensivi di pause.

Per la raccolta dati dei task temporali è stato utilizzato un computer portatile HP 250 G6, processore Intel(R) Core(TM) i5-7200U CPU @ 2.50GHz 2.70 GHz, sistema operativo a 64 bit, processore basato su x64, con risoluzione dello schermo 1366 x 768. I programmi utilizzati per svolgere i compiti sono "PsychoPy3" e "E-Prime 2.0".

3.3 – Test Neuropsicologici utilizzati

- Mini-Mental State examination (MMSE)

Il Mini-Mental State examination (Folstein et al.,1975) è un test neuropsicologico che viene utilizzato come strumento di screening per la valutazione dello stato cognitivo e per la rilevazione della presenza di decadimento cognitivo nell'individuo. Il MMSE è costituito da 30 item che indagano diverse funzioni cognitive: orientamento spazio-temporale, memoria a breve termine, memoria di lavoro, attenzione, calcolo mentale, linguaggio (comprensione, ripetizione, denominazione, lettura e scrittura) e prassia costruttiva. Il range di punteggio va da 0 a 30 e un punteggio inferiore a 24 (cut-off) è indice di una sospetta compromissione cognitiva.

- Figura di Rey (immediata e differita)

Il test della Figura di Rey (Rey e Osterrieth, 1941) prevede la copia di uno stimolo (figura complessa di Rey-Osterrieth) per valutare le capacità visuo-costruttive e le abilità di pianificazione spaziale. Nella prova differita si richiede, a distanza di dieci minuti, di disegnare a memoria la figura complessa copiata precedentemente per valutare la memoria visiva a lungo termine. La figura è costituita da 18

elementi per ognuno dei quali viene assegnato un punteggio che va da 0 a 2 in base all'accuratezza della riproduzione; il punteggio totale viene poi corretto per età e scolarità del soggetto.

- Test di memoria di Prosa (Raccontino di Babcock, immediata e differita)

Il Test di memoria di Prosa (Spinnler e Tognoni, 1987) si propone di valutare la memoria a lungo termine uditivo-verbale. Il test consiste nella lettura di un breve racconto da parte dell'esaminatore che il soggetto deve ripetere subito (rievocazione immediata) e dopo dieci minuti (rievocazione differita). Le rievocazioni immediata e differita vengono valutate separatamente, attribuendo ad ogni evento rievocato un punteggio che va da 0 a 3 in base alla quantità di dettagli che viene ricordata, per un punteggio massimo di 8 per ogni rievocazione; questo viene poi corretto in base all'età e alla scolarità del soggetto.

- Parole di Rey (immediata e differita)

Nel test delle Parole di Rey (Rey, 1958) viene letta al soggetto una lista di 15 parole a bassa o ad alta frequenza d'uso che non sono legate tra loro nel significato e viene poi richiesto di rievocare in ordine casuale più parole possibili sia subito dopo la lettura (rievocazione immediata) per cinque volte consecutive, sia dopo dieci minuti (rievocazione differita). Il test permette di valutare la memoria a lungo termine verbale. Il punteggio nella rievocazione immediata può andare da 0 a 75 e nella rievocazione differita da 0 a 15 in base al numero di parole corrette ricordate; questo viene poi corretto per età e scolarità del soggetto.

- Trial Making Test A e B (TMT-A e TMT-B)

Il TMT (Mondini et al., 2003) viene utilizzato per indagare l'abilità di ricerca visiva e pianificazione spaziale in un compito visuo-motorio. Il TMT-A è costituito da una serie di stimoli numerici (da 1 a 25) e al soggetto è richiesto di unire gli stimoli in ordine crescente con dei segmenti nel minor tempo possibile; questa prima parte è utile per l'indagine dell'elaborazione visiva, della conoscenza numerica e della velocità motoria. Il TMT-B è costituito da una serie di stimoli numerici (da 1 a 13)

e da una serie di stimoli alfabetici (A-N) e al partecipante viene richiesto di collegare gli stimoli in ordine progressivo alternando sempre un numero ed una lettera; questa seconda prova permette di valutare l'abilità di switching (passare velocemente da uno stimolo numerico ad una lettera) oltre che la capacità di ricerca visiva e spaziale. Il punteggio è dato dal numero di secondi impiegati per completare il compito corretto per l'età e la scolarità del soggetto.

- Token test

Il Token test (Spinnler e Tognoni, 1987) viene utilizzato per valutare la comprensione orale. Il compito consiste nella presentazione di gettoni (cerchi e quadrati) di diverso colore (rosso, nero, giallo, verde e bianco) e di diverse dimensioni (grande e piccolo) e nella lettura di 36 ordini verbali suddivisi in 6 parti in base alla difficoltà, che il soggetto deve eseguire su tali stimoli. Il punteggio totale è di 36 ed è dato dalla somma dei punteggi ottenuti ad ogni item che possono andare da 0 a 1 in base alla correttezza della risposta; viene assegnato un punteggio di 0,5 quando l'ordine viene eseguito correttamente alla seconda ripetizione. Il punteggio viene poi corretto per l'età e la scolarità del soggetto.

- Frontal Assessment Battery (FAB)

La FAB (Dubois et al., 2000) è una batteria di test che viene utilizzata per la valutazione del funzionamento esecutivo globale. È composta da sei prove: "somiglianza", "fluenza fonemica", "serie motorie", "istruzioni contrastanti", "go-no go", "comportamento di prensione"; queste esaminano rispettivamente le abilità di concettualizzazione, flessibilità mentale, programmazione motoria, la sensibilità all'interferenza, la capacità di controllo inibitorio e l'autonomia ambientale. Ogni prova prevede un punteggio che va da 0 a 3, per un punteggio totale massimo di 18 e un cut-off di 13, punteggio al di sotto del quale potrebbe essere presente un deficit nel funzionamento esecutivo globale, corretto per età e scolarità del soggetto.

- Test di Fluidità Verbale (FAS)

Il FAS (Carlesimo et al., 1995) permette di valutare l'ampiezza e fruibilità del magazzino lessicale chiedendo ai soggetti di dire il maggior numero di parole possibili (esclusi nomi propri di persona, di città e parole con lo stesso suffisso) che cominciano con una determinata lettera (F, A e S), con un minuto di tempo a disposizione per ciascuna. Il punteggio finale è dato dalla somma del numero di parole fornite per ogni lettera, che viene poi corretto per età e scolarità del soggetto.

Nella Tabella 2 sono riportate le medie (*M*) e le deviazioni standard (*DS*) dei punteggi ottenuti dai soggetti del gruppo di controllo e dai pazienti cerebellari nei test neuropsicologici sopra riportati.

Tabella 2 *– Medie e Deviazioni Standard dei punteggi ai test neuropsicologici ottenuti dai controlli e dai pazienti.*

	Controlli	**Pazienti**
Età	64.3 (9.94)	65.9 (17.3)
Scolarità	12.4 (3.74)	9.91 (4.32)
MMSE	29.1 (0.890)	21.8 (10.4)
Figura di Rey (immediata)	32.9 (4.16)	21.3 (11.0)
Figura di Rey (differita)	13.7 (6.20)	18.8 (5.86)
Memoria di Prosa (immediata)	6.31 (1.49)	4.43 (2.35)
Memoria di Prosa (differita)	6.20 (1.64)	4.25 (1.54)
Parole di Rey (immediata)	45.5 (9.61)	25.3 (17.6)
Parole di Rey (differita)	9.63 (3.26)	19.7 (21.7)
TMT-B	127 (42.4)	209 (172)
Token Test	34.9 (1.30)	32.3 (2.48)
FAB	17.2 (1.21)	16.7 (1.21)
FAS	37.6 (12.7)	28.8 (7.05)

3.4 – Compiti temporali espliciti

3.4.1 – Finger Tapping

Il compito di Finger Tapping appartiene al metodo della produzione temporale per lo studio del tempo esplicito e si propone di misurare il timing motorio e i meccanismi temporali interni (Dalla Bella et

al., 2017). Il compito ha previsto due diverse condizioni: “Free tapping” e “1 sec tapping” svolte sempre in questo ordine.

Nella prima condizione veniva richiesto al partecipante di premere la barra spaziatrice della tastiera ad una frequenza scelta autonomamente, con l’obiettivo di mantenerla sempre uguale fino alla fine del task; il compito aveva inizio alla comparsa di una croce al centro dello schermo che fungeva da punto di fissazione e la fine del compito era segnata dalla scomparsa della croce come rappresentato nella Figura 6.

Nella condizione “1 sec tapping” era richiesto di premere la barra spaziatrice della tastiera alla frequenza di 1 secondo senza l’aiuto di stimoli esterni che potessero segnalare il passare dei secondi, cercando di mantenerla sempre uguale fino alla fine del compito e facendo riferimento ad una misura soggettiva dello scorrere del tempo.

Per entrambe le condizioni i partecipanti hanno avuto la possibilità di effettuare una pausa in base alle loro necessità o potevano invece esprimere la volontà di proseguire il compito premendo la barra spaziatrice.

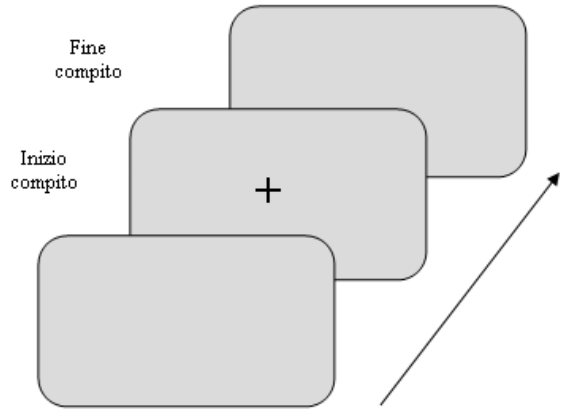

Figura 6 *- Rappresentazione dei compiti "Free tapping" e "1sec tapping".*

3.4.2 – Time Bisection Task

Il Time Bisection Task fa parte della categoria di compiti per la misurazione del tempo esplicito appartenenti al metodo della comparazione ed è utile per ottenere una misurazione della percezione temporale (Kopec e Brody, 2010).

Nella fase di apprendimento ai partecipanti è stato richiesto di memorizzare due durate temporali standard rappresentate dall'apparizione al centro dello schermo di un cerchio grigio che permane per 480ms quando la durata viene definita "breve" e per 1920ms quando la durata viene definita "lunga". Dopo la fase di memorizzazione, ai partecipanti venivano presentati degli stimoli comparativi percettivamente uguali agli stimoli standard ma che differivano per la loro durata. I soggetti avevano il compito giudicare la durata temporale di tali stimoli premendo il tasto "S" della tastiera se ritenevano che lo stimolo presentato avesse una durata simile allo standard "breve", o premendo il tasto "L" se la durata era ritenuta più simile allo standard "lungo" precedentemente memorizzati. Ogni stimolo presentato era preceduto da una croce che costituiva il punto di fissazione e seguito da un punto di domanda che segnalava il momento in cui era possibile rispondere. Le durate degli stimoli comparativi potevano essere di 480, 720, 960, 1200, 1440, 1680 o 1920ms. Il compito è stato rappresentato nella Figura 7.

Prima dell'inizio del compito era prevista una fase di prova in cui i soggetti potevano familiarizzare con gli stimoli e comprendere al meglio le istruzioni. I partecipanti hanno avuto la possibilità di effettuare delle pause in base alle loro necessità o potevano invece esprimere la volontà di proseguire il compito premendo la barra spaziatrice.

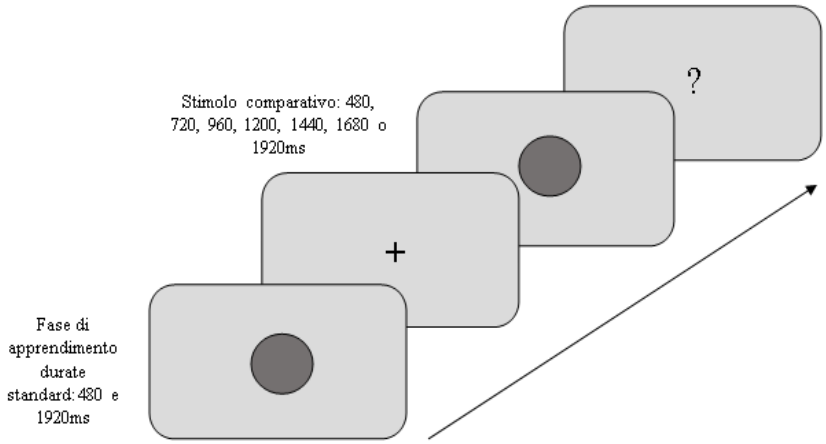

***Figura** 7 - Rappresentazione del Time Bisection Task.*

3.5 – Compiti temporali impliciti

3.5.1 - Temporal Monitoring

Il primo compito implicito somministrato è quello del Temporal Monitoring, che si propone di indagare la capacità di previsione temporale guidata da sequenze di intervalli temporali ritmici (Ellis e Jones, 2010; Large e Jones, 1999).

Il compito è stato strutturato in modo tale che sullo schermo apparisse una croce (punto di fissazione) ad ogni trial, seguita da una sequenza ritmica di stimoli visivi costituiti da pallini rossi che comparivano al centro dello schermo seguendo o un ritmo regolare o un ritmo irregolare. Al termine della sequenza ritmica gli stimoli erano seguiti dallo stimolo target costituito da un pallino verde, come mostrato nella Figura 8, e il compito dei partecipanti era quello di premere il più velocemente possibile la barra spaziatrice della tastiera alla sua comparsa.

Prima dell'inizio del compito era prevista una fase di prova in cui i soggetti potevano familiarizzare con gli stimoli e comprendere al meglio le istruzioni. I partecipanti hanno avuto la possibilità di

effettuare delle pause in base alle loro necessità o potevano invece esprimere la volontà di proseguire il compito premendo la barra spaziatrice.

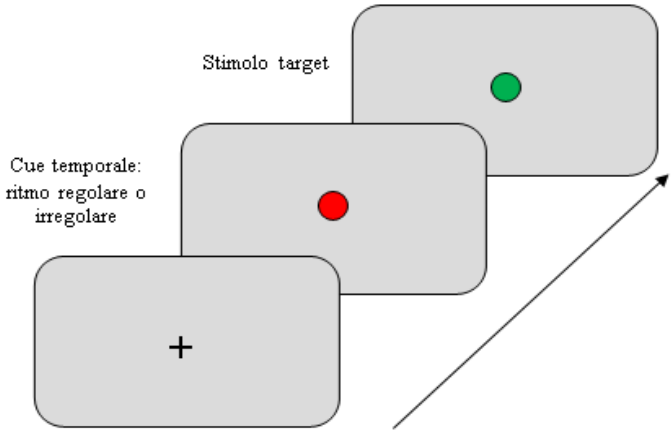

Figura 8 *- Rappresentazione del Temporal Monitoring.*

3.5.2 – Temporal Orienting

Il Temporal Orienting è un compito utilizzato per lo studio del tempo implicito e in particolare per la misurazione della previsione temporale (temporal preparation) guidata dalla presenza di un cue simbolico che può predire l'inizio di un determinato evento (Coull e Nobre, 1998).

Ai partecipanti è stata data l'istruzione di premere il tasto "B" della tastiera il più velocemente possibile alla comparsa delle lettere "X" oppure "O" sullo schermo, e l'istruzione di non rispondere alla comparsa del numero "8". Ogni stimolo target ("X", "O", "8") era preceduto da un cue simbolico costituito da una linea di colore rosso la cui lunghezza poteva permettere ai partecipanti di predire l'apparizione dello stimolo target: con la linea corta il target aveva più probabilità di apparire presto, con la linea lunga il target aveva maggiore probabilità di apparire tardi. Il FP tra il cue e lo stimolo target poteva essere di 350 o 1350ms. Nella condizione di validità in cui il cue era predittivo rispetto

alla comparsa dello stimolo target, la linea corta coincideva con il FP breve di 350ms e la linea lunga con il FP lungo di 1350ms. Nella condizione di invalidità il cue risultava non predittivo e quindi la linea corta era seguita da un FP di 1350ms e la linea lunga da un FP di 350ms. Ogni stimolo target e il relativo cue erano intervallati da una croce che costituiva il punto di fissazione. Ai partecipanti era segnalato tramite un feedback sullo schermo ogni qual volta veniva commesso un errore o se veniva impiegato troppo tempo nel rispondere. Il compito è stato rappresentato nella Figura 9.

Prima dell'inizio del compito era prevista una fase di prova in cui i soggetti potevano familiarizzare con gli stimoli e comprendere al meglio le istruzioni. I partecipanti hanno avuto la possibilità di effettuare delle pause in base alle loro necessità o potevano invece esprimere la volontà di proseguire il compito premendo la barra spaziatrice.

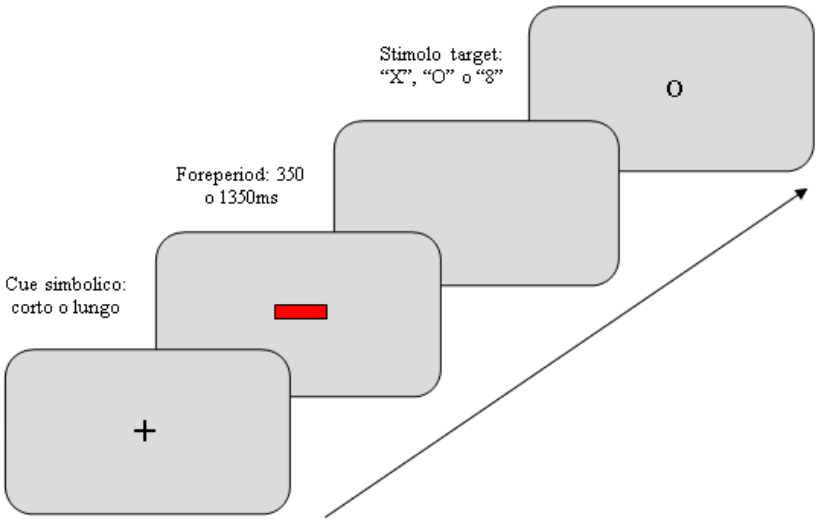

Figura 9 *- Rappresentazione del Temporal Orienting.*

3.6 – Analisi dei dati

Le analisi statistiche dei dati sono state effettuate tramite il software "Jamovi" versione 2.3.16 (Jamovi, 2020).

3.6.1 – Risultati Finger Tapping

Per il compito di Finger Tapping è stato effettuato un t-test a campioni indipendenti. Sia per la condizione di "Free tapping" che per la condizione "1 sec tapping" sono stati presi in considerazione come indici statistici la media (*M*) e il coefficiente di variazione (*CV*) della frequenza di tapping. I risultati non hanno mostrato differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda la media sia nella condizione di "Free tapping" ($t(50) = 1.80$, $p = 0.078$) sia nella condizione di "1 sec tapping" ($t(50) = -1.56$, $p = 0.124$). Sono emerse invece differenze significative nel *CV* della condizione "Free tapping" ($t(50) = -3.69$, $p < .001$) e nel *CV* della condizione "1 sec tapping" ($t(50) = -2.97$, $p = 0.005$), mostrando una maggiore variabilità nei pazienti cerebellari come rappresentato nei seguenti grafici (Grafico 1 e Grafico 2).

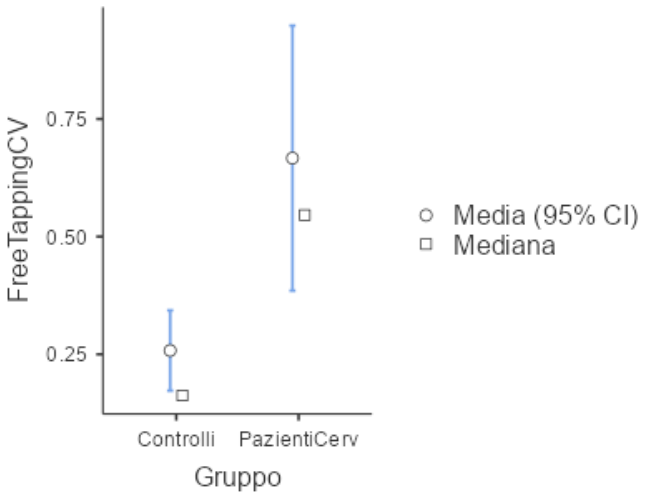

Grafico 1 *- Coefficiente di variazione dei gruppi al "Free tapping".*

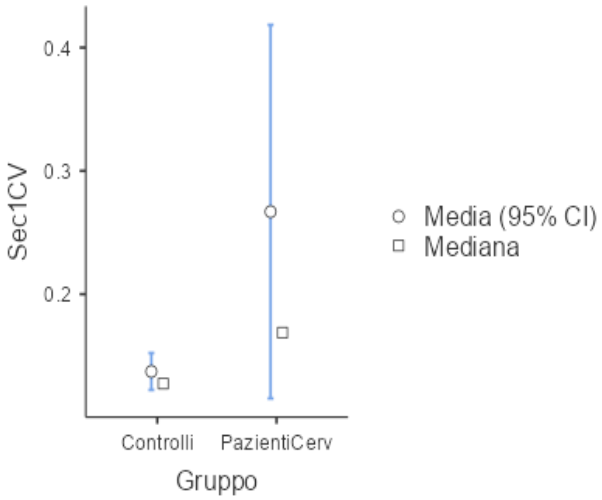

Grafico 2 *- Coeffieciente di variazione dei gruppi al "1sec tapping".*

3.6.2 - Risultati Time Bisection Task

Per il Time Bisection Task è stato condotto un t test a campioni indipendenti utilizzando come variabili dipendenti il Bisection Point (*BP*), indice della durata percepita degli stimoli e di velocità e

funzionamento dell'orologio interno (Kopec e Brody, 2010), e la Weber Ratio (*WR*), indice di variabilità e del grado di discriminazione delle durate degli stimoli "brevi" o "lunghi" (*ibidem*).

I risultati mostrano come non ci siano differenze significative tra il gruppo di controllo e i pazienti nel BP ($t(53) = -0.772$, $p = 0.444$). Per l'indice WR invece è presente una differenza significativa tra i gruppi ($t(53) = -3.633$, $p < .001$).

È stata poi condotta un'ANOVA a misure ripetute considerando la proporzione di risposte "lungo" con fattore within Durata (480, 720, 960, 12200, 1440, 1680 e 1920 ms) e fattore between Gruppo (controlli e pazienti). I risultati mostrano che l'effetto della Durata dello stimolo risulta significativo ($F(6,318) = 165.03$, $p < .001$), tutti i partecipanti infatti, indipendentemente dal gruppo di appartenenza, presentano una maggior probabilità di categorizzare la durata di uno stimolo come "lunga" quanto più la durata di quest'ultimo aumenta, come si può evincere dal Grafico 3. Anche l'effetto dell'interazione Durata*Gruppo ($F(6,318) = 7.08$, $p < .001$) risulta significativo, in particolare tramite un'analisi Post Hoc è emerso che nelle durate di 480ms e 1920ms c'è una differenza significativa tra i gruppi, con un valore *p* rispettivamente di ($p = 0.049$) e di ($p < .001$); non emergono invece differenze significative tra i gruppi per le altre durate con un valore *p* di ($p = 0.764$) per la durata di 720ms, di ($p = 0.992$) per 960ms, di ($p =1.000$) per 1200ms, di ($p = 0.811$) per 1440ms e di ($p = 0.327$) per 1680ms. All'interno dei gruppi è risultato significativo il confronto tra durate brevi e durate lunghe, infatti il confronto tra la durata di 480ms e di 960ms è risultato significativo sia per i controlli ($p <.001$) sia per i pazienti ($p = 0.016$), così come i confronti tra 480ms e le durate di 1200, 1440, 1680, 1920ms che presentano tutti un valore *p* di ($p < .001$) all'interno di entrambi i gruppi.

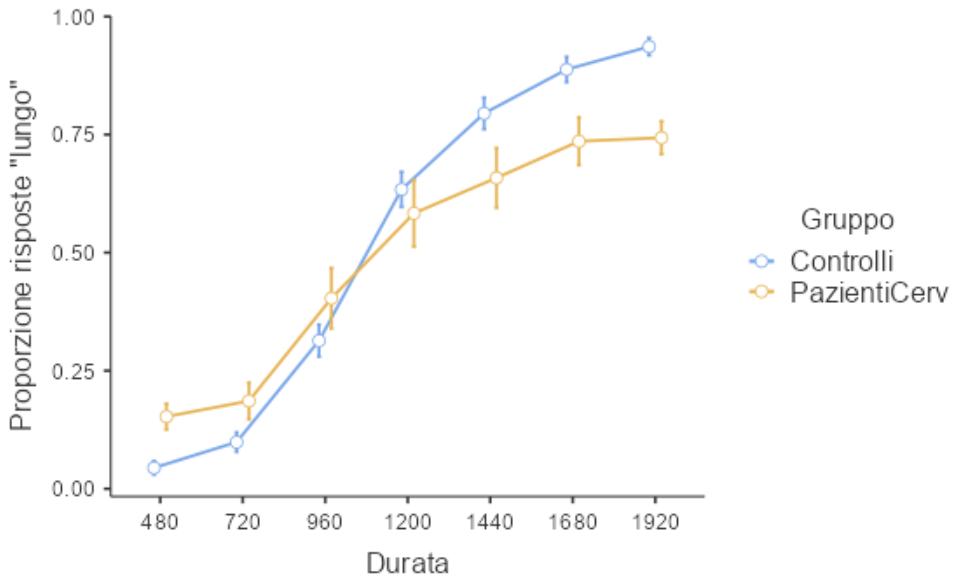

Grafico 3 *– ANOVA a misure ripetute: effetto interazione Durata*Gruppo del Time Bisection Task.*

Per quanto riguarda l'effetto del Gruppo, i risultati non hanno mostrato un effetto significativo ($F(1,53) = 0.852$, $p = 0.360$).

3.6.3 – Risultati Temporal Monitoring

Per il compito di Temporal Monitoring è stata condotta un'ANOVA a misure ripetute con fattore within Ritmo (regolare e irregolare) e between Gruppo (controlli e pazienti). I risultati mostrano come l'effetto del Ritmo sia significativo ($F(1,53) = 4.34$, $p = 0.042$), indicando che le condizioni di ritmo regolare o irregolare portano ad una differenza significativa nella performance dei partecipanti. Anche l'effetto dell'interazione Ritmo*Gruppo risulta essere significativo ($F(1,53) = 7.41$, $p = 0.009$), ad indicare che c'è una differenza significativa nella prestazione al compito in base al gruppo di appartenenza. Non sembrano invece emergere differenze significative nell'effetto del Gruppo ($F(1,53) = 1.21e\text{-}5$, $p = 0.997$). È stata condotta un'analisi Post Hoc per la condizione Ritmo*Gruppo e si è riscontrato un effetto significativo per tale interazione solo per il gruppo di controllo ($p < .001$). Questo indica che il gruppo di controllo presenta delle differenze significative nella prestazione per

le due condizioni di ritmo regolare e ritmo irregolare, in particolare presenta tempi di reazioni più rapidi nella condizione di ritmo regolare, mentre per i pazienti non c'è differenza significativa nella performance per le due condizioni, come riportato nel seguente grafico (Grafico 4).

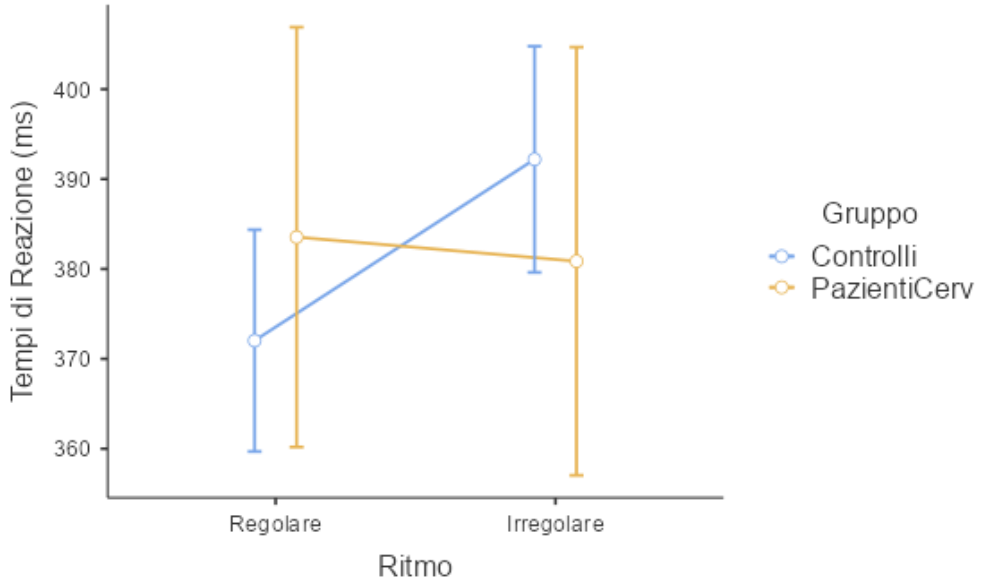

Grafico 4 *– ANOVA a misure ripetute: effetto interazione Ritmo*Gruppo del Temporal Monitoring.*

3.6.4 – Risultati Temporal Orienting

Per il Temporal Orienting è stata condotta un'ANOVA a misure ripetute con fattore within Temporal Orienting (predittivo, non predittivo), fattore within Durata (350, 1350ms) e fattore between Gruppo (controlli e pazienti). I risultati mostrano che l'effetto del Temporal Orienting non è significativo ($F(1,50) = 0.102$, $p = 0.751$) indicando che in generale la predittività del cue temporale non conduce ad un vantaggio sulla prestazione dei partecipanti. L'interazione Temporal Orienting*Gruppo risulta significativa ($F(1,50) = 6.992$, $p = 0.011$), in particolare tramite un'analisi Post Hoc risulta che solo il gruppo di controllo presenta delle differenze significative nella prestazione date dalla preditivittà del cue ($p = 0.036$) come riportato nel grafico (Grafico 5).

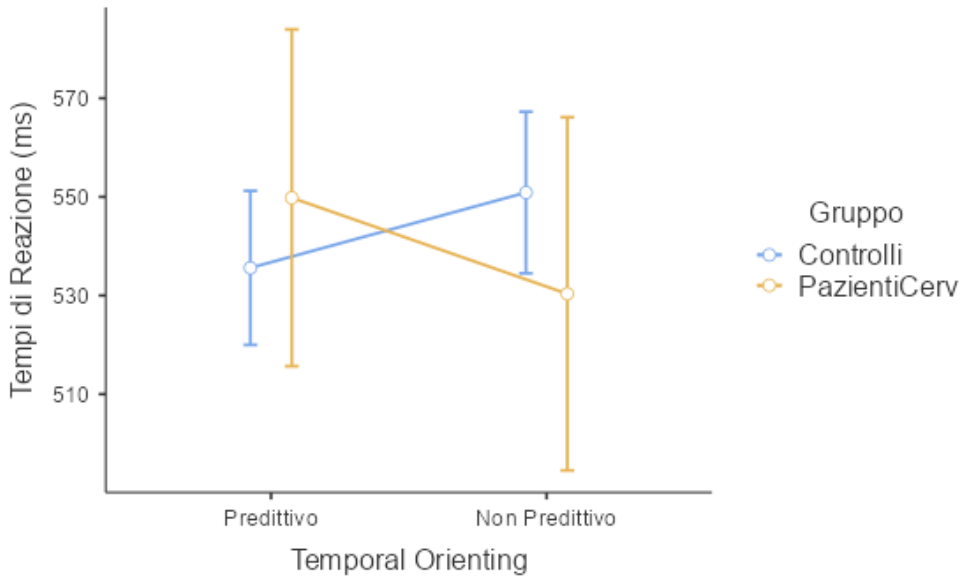

Grafico 5 *– ANOVA a misure ripetute: effetto interazione Temporal Orienting*Gruppo.*

L'effetto della Durata ($F(1,50) = 6.796$, $p = 0.012$) e dell'interazione Durata*Gruppo ($F(1,50) = 10.719$, $p = 0.002$) sono risultate significative, in particolare con un'analisi Post Hoc è emerso che il gruppo dei pazienti presenta una differenza significativa ($p = 0.011$) nella prestazione in base alla durata del Foreperiod (FP). Come mostrato nel Grafico 6, i pazienti risultano essere più veloci nei tempi di risposta quando il FP è lungo (1350ms), mostrando un classico "variable foreperiod effect".

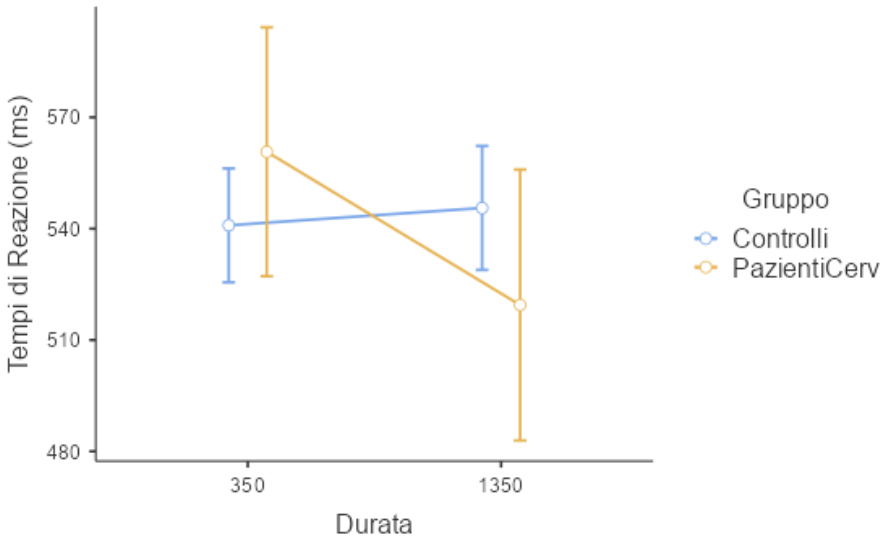

Grafico 6 *– ANOVA a misure ripetute: effetto interazione Durata*Gruppo.*

L'effetto dell'interazione Temporal Orienting*Durata non è risultato significativo ($F(1,50) = 0.569$, $p = 0.454$), così come non è significativo quello dell'interazione Temporal Orienting*Durata*Gruppo ($F(1,50) = 0.797$, $p = 0.376$). Tramite un'analisi Post Hoc è emerso che l'unica condizione significativa ($p = 0.029$) per questa interazione è data dalla presenza di un cue predittivo seguito da un FP breve per il gruppo di controllo e dalla presenza di un cue non predittivo seguito da un FP lungo per il gruppo sperimentale, a conferma dei risultati sopra riportati.

Anche l'effetto del fattore between Gruppo non è risultato significativo ($F(1,50) = 0.00697$, $p = 0.934$).

Capitolo 4 – Discussione e conclusioni

4.1 – Discussione

Il presente studio sperimentale, inserito nel progetto di ricerca POTIS, ha come obiettivo quello di analizzare la percezione del tempo esplicito e del tempo implicito in pazienti che hanno subito un ictus al cervelletto, confrontando i loro risultati con quelli ottenuti dal gruppo di controllo nei compiti di Finger Tapping e Time Bisection Task per il tempo esplicito e nei compiti di Temporal Monitoring e Temporal Orienting per l'indagine del tempo implicito. Come riportato da alcuni studi il cervelletto sembrerebbe essere coinvolto in compiti di tempo esplicito (Casini e Ivry, 1999; Gooch, Wiener, Wencil e Coslett, 2010; Harrington et al., 2004; Ivry e Keele, 1989; Janzten et al., 2004; Mangels, Ivry e Shimizu, 1998; Schwartze, Keller e Kotz, 2016) e in compiti di tempo implicito (Bo et al., 2008; Breska e Ivry, 2018; Coull et al., 2011), si ipotizza quindi che il cervelletto sia una struttura cerebrale fondamentale nella percezione del tempo e che i pazienti con ictus al cerebellare abbiano una rappresentazione del tempo esplicito e del tempo implicito peggiore rispetto al gruppo di controllo. Di seguito verranno discussi i risultati ottenuti dall'analisi dei quattro task temporali effettuati dai due gruppi per esaminare le differenze e contribuire a chiarire il ruolo del cervelletto nella percezione del tempo.

4.2 – Finger Tapping

Nell'indagine del tempo esplicito il Finger Tapping può essere considerato un indice di funzionamento e velocità dell'orologio interno e tramite la misurazione del ritmo spontaneo è possibile indagare i meccanismi temporali interni (Della Bella et al., 2017; Mioni, 2018). Dai risultati del presente studio emerge che sia per la condizione di "Free tapping" sia per la condizione "1 sec tapping" non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi nelle medie della frequenza

di tapping, e questo può indicare che tra i controlli e i pazienti non ci siano differenze per quanto riguarda la velocità e il funzionamento dell'orologio interno. Questo potrebbe portare ad una riflessione sul fatto che una lesione al cervelletto (in questo caso ictus) non vada ad inficiare in modo diretto i meccanismi temporali interni dell'individuo. I risultati di questo compito hanno però fatto emergere una differenza significativa tra i gruppi nella variabilità per entrambe le condizioni, in particolare i pazienti mostrano una variabilità maggiore rispetto al gruppo di controllo, come emerge dai grafici riportati sopra (Grafico 1 e Grafico 2). Tali risultati sostengono quelli riportati dallo studio di Schwartze et al. (2016) per cui in un compito di ritmo motorio spontaneo i pazienti hanno mostrato un ritmo simile ai controlli ma una maggiore variabilità.

4.3 – Time Bisection Task

Il Time Bisection Task permette di misurare la discriminazione, la percezione e l'elaborazione delle informazioni temporali (Dalla Bella et al., 2017; Kopec e Brody, 2010) ed è quindi anch'esso un indice di funzionamento e velocità dell'orologio interno. I risultati del compito hanno mostrato che non c'è differenza significativa tra i gruppi per il Bisection Point, indicando che non c'è variazione per quanto riguarda l'orologio interno, ma è presente una differenza significativa per la Weber Ratio, indice del fatto che i pazienti mostrano maggiore variabilità rispetto al gruppo di controllo nella categorizzazione degli stimoli in "breve" e "lungo". I pazienti tendenzialmente hanno comunque eseguito il compito correttamente mostrando un aumento della proporzione di risposte "lungo" all'aumentare della durata degli stimoli, ma come emerge dal Grafico 3 c'è una differenza tra i gruppi nella categorizzazione delle durate che si trovano agli estremi: i pazienti cerebellari mostrano una tendenza a sovrastimare le durate brevi e a sottostimare le durate lunghe; poiché tale differenza tra i gruppi non è attribuibile ad un deficit dell'orologio interno, la prestazione potrebbe riflettere delle difficoltà che coinvolgono l'attenzione, le funzioni esecutive, le rappresentazioni delle durate nella memoria di lavoro e nella memoria a lungo termine. Queste abilità cognitive, come postulato dal

modello SET di Gibbon et al. (1984), sono coinvolte nella percezione del tempo nel momento in cui si confrontano delle durate temporali con durate standard e nel momento in cui si compie un processo decisionale sulla loro similarità. Una lesione al cervelletto può quindi condurre ad un deficit in queste funzioni cognitive, come sostenuto dallo studio di Kalashnikova et al. (2005), che si riflettono poi sull'abilità di discriminazione temporale.

4.4 – Temporal Monitoring

Il compito Temporal Monitoring indaga il tempo implicito, in particolare la capacità di effettuare previsioni temporali basata sulla presentazione regolare di stimoli ritmici visivi. Come citato in precedenza, la presenza cue costituiti da stimoli ritmici regolari porta ad un miglioramento nella prestazione, in particolare ad una diminuzione dei tempi di reazione nell'individuazione dello stimolo target (Correa e Nobre, 2008; Trivino et al., 2011).

Nei risultati del presente studio emerge come solo il gruppo di controllo abbia beneficiato della condizione di ritmo regolare nella performance al compito, mostrando tempi di reazione inferiori quando gli stimoli ritmici avevano una sequenza regolare rispetto alla condizione di ritmo irregolare. Per i pazienti con ictus al cervelletto invece il ritmo degli stimoli, sia nella condizione di regolarità sia nella condizione di irregolarità, non sembra avere nessun effetto, mostrando una media dei tempi di reazione simile per entrambe le condizioni. Questo può indicare un coinvolgimento del cervelletto nella percezione del tempo implicito, in particolare nella capacità di previsione temporale in compiti con sequenze ritmiche.

I risultati riguardanti i pazienti sono in disaccordo con quelli emersi dallo studio di Breska e Ivry (2018), in cui i pazienti con degenerazione cerebellare sono stati sottoposti ad un compito di previsione temporale e hanno mostrato la presenza di un beneficio nella performance con la presenza di cue ritmici ma non con la presenza di cue formati da intervalli singoli. Tale discrepanza tra i risultati

dei pazienti potrebbe però derivare dalla diversa tipologia di danno al cervelletto, che consiste in una lesione focale nel presente studio e in un processo neurodegenerativo nello studio di Berska e Ivry (2018), che quindi potrebbe influenzare diversamente la prestazione degli individui in questa tipologia di compito.

4.5 – Temporal Orienting

Il compito di Temporal Orienting misura il tempo implicito ed in particolare la capacità di previsione temporale; l'ipotesi sottostante è che la presenza di un cue predittivo migliori la prestazione dei partecipanti nell'individuare lo stimolo target diminuendo i tempi di reazione, e che all'aumentare della durata del FP aumenti anche l'aspettativa temporale (hazard function) dei partecipanti che quindi rispondono più velocemente al target. I risultati del presente lavoro hanno mostrato che solo il gruppo di controllo ha dei tempi di reazione minori quando il cue è predittivo rispetto a quando non lo è; i pazienti invece mostrano un andamento opposto per cui sono più veloci nel rispondere quando il cue è non predittivo, in particolare quando questo è seguito da un FP lungo. Per quanto riguarda la variabile FP, a parità di predittività del cue, solo i pazienti hanno mostrato un aumento della velocità di risposta all'aumentare della durata del FP (variable foreperiod effect), per il gruppo di controllo invece non sembra esserci una differenza significativa per le due diverse durate del FP.

L'assenza del "variable foreperiod effect" nel gruppo di controllo non trova una chiara spiegazione così come la prestazione dei pazienti quando si considera la predittività del cue, e tali risultati potrebbero derivare da un fattore legato alla specificità del compito: la prestazione dei partecipanti potrebbe aver risentito dell'attenzione posta dal ricercatore durante la spiegazione delle istruzioni nell'enfatizzare il ruolo del cue temporale. Anche nello studio effettuato da Rohenkohl, Coull e Nobre (2011), in cui gli autori hanno testato il grado di controllo cognitivo esercitato dai partecipanti nell'aspettativa temporale generata da cue ritmici e simbolici, è emerso che i cue simbolici erano efficaci nel permettere ai partecipanti di predire correttamente l'apparizione dello stimolo target solo

se questi si focalizzavano sulle informazioni fornite dal cue in modo strategico, orientando volontariamente l'attenzione al tempo. È possibile quindi che i partecipanti al presente studio non abbiano focalizzato l'attenzione sul cue temporale facendo sì che il compito di Temporal Orienting portasse a dei risultati di difficile interpretazione. Inoltre, in studi futuri potrebbe essere utile tenere in considerazione il fenomeno del "sequential effect" (Karlin, 1959; Woodrow, 1914) che riguarda l'influenza che un FP ha su quello successivo così da monitorare se i tempi di reazione dipendono dalla sequenza con cui vengono presentati i FP brevi e lunghi.

4.6 – Conclusioni e prospettive future

L'obiettivo del presente lavoro di tesi era quello di chiarire il ruolo del cervelletto nella percezione del tempo esaminando le prestazioni di pazienti con ictus al cervelletto in compiti di tempo esplicito e in compiti di tempo implicito. Per quanto riguarda il tempo esplicito nei compiti che sono stati utilizzati (Finger Tapping e Time Bisection Task) non sono emerse differenze a livello di orologio interno tra pazienti e controlli, con riferimento alle teorie sulla percezione del tempo di Treisman (1963) e Gibbon et al. (1984), ma era presente una maggiore variabilità per i pazienti, probabilmente in parte relata a difficoltà nei domini dell'attenzione, della memoria e delle funzioni esecutive. Nei compiti di tempo implicito (Temporal Monitoring e Temporal Orienting) i pazienti hanno mostrato maggiore difficoltà rispetto ai controlli nella formazione di previsioni temporali, tuttavia, è interessante notare come nel Temporal Orienting il "variable foreperiod effect" fosse preservato solo nei pazienti. In questo caso, oltre ad un fattore di specificità del compito, è importate fare riferimento alla presenza di alcuni limiti all'interno del gruppo dei pazienti, come la limitata numerosità e quindi la presenza di grande variabilità all'interno del gruppo. Inoltre, non sono presenti informazioni sulle sedi specifiche delle lesioni cerebellari che invece potrebbero essere utili per comprendere con maggiore accuratezza il ruolo del cervelletto nella percezione del tempo, indagando la presenza di una differenziazione nell'attivazione delle aree cerebellari per i diversi compiti temporali. In

conclusione, dai risultati sembrerebbe che i pazienti con ictus al cervelletto abbiano mostrato performance peggiori nei compiti di tempo implicito seppur con la presenza di abilità residue nell'elaborazione di informazioni temporali e maggiore variabilità nei compiti di tempo esplicito, suggerendo comunque un coinvolgimento del cervelletto nella percezione del tempo. Essendo il progetto POTIS ancora in corso con l'obiettivo di raccogliere dati per un numero maggiore di pazienti, per studi futuri sarebbe utile ampliare il campione di soggetti da esaminare ed indagare la percezione del tempo facendo riferimento alle sedi specifiche delle lesioni cerebellari anche in una prospettiva riabilitativa.

Bibliografia

Bareš, M., Lungu, O. V., Husárová, I., & Gescheidt, T. (2010). Predictive Motor Timing Performance Dissociates Between Early Diseases of the Cerebellum and Parkinson's Disease. *The Cerebellum*, *9*(1), 124–135. https://doi.org/10.1007/s12311-009-0133-5

Battelli, L., Walsh, V., Pascual-Leone, A., & Cavanagh, P. (2008). The 'when' parietal pathway explored by lesion studies. *Current Opinion in Neurobiology*, *18*(2), 120–126. https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.08.004

Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscienze. Esplorando il cervello*. Elsevier srl.

Beudel, M., Galama, S., Leenders, K. L., & de Jong, B. M. (2008). Time estimation in Parkinson's disease and degenerative cerebellar disease. *NeuroReport*, *19*(10), 1055–1058. https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328303b7b9

Bindra, D., & Waksberg, H. (1956). Methods and terminology in studies of time estimation. *Psychological Bulletin, 53*(2), 155–159. https://doi.org/10.1037/h0041810

Block, R. A., & Zakay, D. (1996). Models of psychological time revisited. *Time and mind*, *33*(9), 171-195.

Bo, J., Block, H. J., Clark, J. E., & Bastian, A. J. (2008). A Cerebellar Deficit in Sensorimotor Prediction Explains Movement Timing Variability. *Journal of Neurophysiology*, *100*(5), 2825–2832. https://doi.org/10.1152/jn.90221.2008

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*, *115*(48), 12283-12288.

Brown, S. W. (1985). Time perception and attention: The effects of prospective versus retrospective paradigms and task demands on perceived duration. *Perception & Psychophysics*, *38*(2), 115–124. https://doi.org/10.3758/BF03198848

Brunia, C. H. M., de Jong, B. M., van den Berg-Lenssen, M. M. C., & Paans, A. M. J. (2000). Visual feedback about time estimation is related to a right hemisphere activation measured by PET. *Experimental Brain Research*, *130*(3), 328–337. https://doi.org/10.1007/s002219900293

Capizzi, M., Sanabria, D., & Correa, Á. (2012). Dissociating controlled from automatic processing in temporal preparation. *Cognition*, *123*(2), 293-302.

Capizzi, M., & Correa, Á. (2018). Measuring temporal preparation. In Vatakis, A., Balcı, F., Di Luca, M., & Correa, Á. (A cura di), *Timing and Time Perception: Procedures, Measures, & Applications* (pp. 216-232). Brill.

Carlesimo G.A., Caltagirone C., Gainotti G., Nocentini U., e il Gruppo per la standardizzazione della batteria per il deterioramento mentale (1995). Batteria per la valutazione del deterioramento mentale (Parte II): standardizzazione e affidabilità diagnostica nell'identificazione dei pazienti affetti da sindrome demenziale. Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria, 56(4):471-488

Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., Gainotti, G., Fadda, L., Gallassi, R., Lorusso, S., Marfia, G., Marra, C., Nocentini, U., & Parnetti, L. (1996). The Mental Deterioration Battery: Normative Data, Diagnostic Reliability and Qualitative Analyses of Cognitive Impairment. *European Neurology*, *36*(6), 378–384. https://doi.org/10.1159/000117297

Casini, L., & Ivry, R. B. (1999). Effects of Divided Attention on Temporal Processing in Patients With Lesions of the Cerebellum or Frontal Lobe. 12.

Cook, E. P., & Pack, C. C. (2012). Parietal Cortex Signals Come Unstuck in Time. *PLoS Biology*, *10*(10), e1001414. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001414

Correa, Á., Lupiáñez, J., Milliken, B., & Tudela, P. (2004). Endogenous temporal orienting of attention in detection and discrimination tasks. *Perception & Psychophysics*, *66*(2), 264-278.

Correa, A., & Nobre, A. C. (2008). Neural modulation by regularity and passage of time. *Journal of Neurophysiology*, *100*(3), 1649-1655.

Correa, Á., 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. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.10.023

Coull, J., & Nobre, A. (2008). Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Current Opinion in Neurobiology*, *18*(2), 137–144. https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.07.011

Coull, J. T., Cheng, R.-K., & Meck, W. H. (2011). Neuroanatomical and Neurochemical Substrates of Timing. *Neuropsychopharmacology*, *36*(1), 3–25. https://doi.org/10.1038/npp.2010.113

Coull, J. T., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (1998). Monitoring for target objects: Activation of right frontal and parietal cortices with increasing time on task. *Neuropsychologia*, *36*(12), 1325–1334. https://doi.org/10.1016/S0028-3932(98)00035-9

Coull, J. T., Frith, C. D., Büchel, C., & Nobre, A. C. (2000). Orienting attention in time: Behavioural and neuroanatomical distinction between exogenous and endogenous shifts. *Neuropsychologia*, *38*(6), 808–819. https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00132-3

Coull, J. T., & Nobre, A. C. (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*, *18*(18), 7426–7435. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-18-07426.1998

Cousins, M. S., Corrow, C., Finn, M., & Salamone, J. D. (1998). Temporal measures of human finger tapping: effects of age. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *59*(2), 445-449.

Creelman, C. D. (1962). Human Discrimination of Auditory Duration. 13.

Cunnington, R., Windischberger, C., Deecke, L., & Moser, E. (2002). The Preparation and Execution of Self-Initiated and Externally-Triggered Movement: A Study of Event-Related fMRI. *NeuroImage*, *15*(2), 373–385. https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0976

Dalla Bella, S., Farrugia, N., Benoit, C.-E., Begel, V., Verga, L., Harding, E., & Kotz, S. A. (2017). BAASTA: Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities. *Behavior Research Methods*, *49*(3), 1128–1145. https://doi.org/10.3758/s13428-016-0773-6

De la Rosa, M. D., Sanabria, D., Capizzi, M., & Correa, A. (2012). Temporal preparation driven by rhythms is resistant to working memory interference. *Frontiers in psychology*, *3*, 308.

Dennis, M., Edelstein, K., Hetherington, R., Copeland, K., Frederick, J., Blaser, S. E., Kramer, L. A., Drake, J. M., Brandt, M., & Fletcher, J. M. (2004). *Neurobiology of perceptual and motor timing in children with spina bifida in relation to cerebellar volume*. 10. *doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.028*. (2010). 10.

Doob, L. W. (1971). *Patterning of time.* Yale U. Press.

Dragoi, V., Staddon, J. E. R., Palmer, R. G., & Buhusi, C. V. (2003). Interval timing as an emergent learning property. *Psychological Review*, *110*(1), 126–144. https://doi.org/10.1037/0033-295X.110.1.126

Dreher, J.-C., Koechlin, E., Ali, S. O., & Grafman, J. (2002). The Roles of Timing and Task Order during Task Switching. *NeuroImage*, *17*(1), 95–109. https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1169

Droit-Volet, S., Meck, W. H., & Penney, T. B. (2007). Sensory modality and time perception in children and adults. *Behavioural Processes*, *74*(2), 244–250. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2006.09.012

Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: A Frontal Assessment Battery at bedside. Neurology, 55, 1621–1626.

Eagleman, D. M., & Pariyadath, V. (2009). Is subjective duration a signature of coding efficiency? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *364*(1525), 1841–1851. https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0026

Eichenbaum, H. (2014). Time cells in the hippocampus: A new dimension for mapping memories. *Nature Reviews Neuroscience*, *15*(11), 732–744. https://doi.org/10.1038/nrn3827

Elithorn, A., & Lawrence, C. (1955). Central Inhibition—Some Refractory Observations. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *7*(3), 116–127. https://doi.org/10.1080/17470215508416684

Ellis, R. J., & Jones, M. R. (2010). Rhythmic context modulates foreperiod effects. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *72*(8), 2274-2288.

Exner, C., Weniger, G., & Irle, E. (2004). Cerebellar lesions in the PICA but not SCA territory impair cognition. *Neurology*, *63*(11), 2132-2135.

Felten, D. L., O'Banion, M. K., & Summo Maida, M. (2017). *Atlante di neuroscienze di Netter*. Elsevier.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, *12*(3), 189-198.

Fontes, R., Ribeiro, J., Gupta, D. S., Machado, D., Lopes-Júnior, F., Magalhães, F., Bastos, V. H., Rocha, K., Marinho, V., Lima, G., Velasques, B., Ribeiro, P., Orsini, M., Pessoa, B., Araujo Leite, M. A., & Teixeira, S. (2016). Time perception mechanisms at central nervous system. *Neurology International*, *8*(1). https://doi.org/10.4081/ni.2016.5939

François, M. (1927). Contributions à l'étude du sens du temps: La température interne comme facteur de variation de l'appréciation subjective des durées. L'Année Psychologique, 27, 186–204.

Garraux, G., McKinney, C., Wu, T., Kansaku, K., Nolte, G., & Hallett, M. (2005). Shared brain areas but not functional connections controlling movement timing and order. *Journal of Neuroscience*, *25*(22), 5290-5297.

Gerstner, J. R. (2012). On the Evolution of Memory: A Time for Clocks. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *5*. https://doi.org/10.3389/fnmol.2012.00023

Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological review*, *84*(3), 279.

Gibbon, J., Church, R. M., & Meck, W. (1984). Scalar timing in memory. In J. Gibbon & L. Allan (Eds.), *Annals of the New York Academy of Sciences (Timing and time perception, Vol. 423, pp. 52–77)*. New York: New York Academy of Sciences

Gooch, C. M., Wiener, M., Wencil, E. B., & Coslett, H. B. (2010). Interval timing disruptions in subjects with cerebellar lesions. *Neuropsychologia*, *48*(4), 1022-1031.

Grondin, S. (2010). Timing and time perception: A review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *72*(3), 561–582. https://doi.org/10.3758/APP.72.3.561

Grondin, S. (2014). About the (non) scalar property for time perception. In *Neurobiology of interval timing*, 17-32.

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*, *127*(3), 561-574.

Herai, T., & Mogi, K. (2014). Perception of temporal duration affected by automatic and controlled movements. *Consciousness and Cognition*, *29*, 23–35. https://doi.org/10.1016/j.concog.2014.07.012

Holcombe, A. (2014). *The Temporal Organization of Perception* (J. Wagemans, A c. Di). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199686858.013.057

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*, *73*(1), 167–180. https://doi.org/10.1007/BF00279670

Ivry, R. B., & Keele, S. W. (1989). Timing Functions of The Cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *1*(2), 136–152. https://doi.org/10.1162/jocn.1989.1.2.136

Ivry, R. B., & Diener, H. C. (1991). Impaired Velocity Perception in Patients with Lesions of the Cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *3*(4), 355–366. https://doi.org/10.1162/jocn.1991.3.4.355

Ivry, R. B., & Hazeltine, R. E. (1995). Perception and production of temporal intervals across a range of durations: evidence for a common timing mechanism. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *21*(1), 3.

Ivry, R. B., & Spencer, R. M. (2004). The neural representation of time. *Current Opinion in Neurobiology*, *14*(2), 225–232. https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.013

Jahanshahi, M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1993). A comparative study of simple and choice reaction time in Parkinson's, Huntington's and cerebellar disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *56*(11), 1169–1177. https://doi.org/10.1136/jnnp.56.11.1169

Jahanshahi, M., Brown, R. G., & Marsden, D. (1992). Simple and choice reaction time and the use of advance information for motor preparation in Parkinson's disease. *Brain*, *115*(2), 539-

564.Jantzen, K. J., Steinberg, F. L., & Kelso, J. A. S. (2004). Brain networks underlying human timing behavior are influenced by prior context. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(17), 6815–6820. https://doi.org/10.1073/pnas.0401300101

Jamovi. (2020). The jamovi project.

Jantzen, K. J., Steinberg, F. L., & Kelso, J. S. (2004). Brain networks underlying human timing behavior are influenced by prior context. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(17), 6815-6820.

Jantzen, K. J., Steinberg, F. L., & Kelso, J. A. S. (2005). Functional MRI reveals the existence of modality and coordination-dependent timing networks. *NeuroImage*, *25*(4), 1031–1042. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.029

Jones, Catherine R. G., Rosenkranz, K., Rothwell, John C., & Jahanshahi, M. (2004). The right dorsolateral prefrontal cortex is essential in time reproduction: An investigation with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, *158*(3). https://doi.org/10.1007/s00221-004-1912-3

Kalashnikova, L. A., Zueva, Yu. V., Pugacheva, O. V., & Korsakova, N. K. (2005). Cognitive Impairments in Cerebellar Infarcts. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, *35*(8), 773–779. https://doi.org/10.1007/s11055-005-0123-0

Karlin, L. (1959). Reaction time as a function of foreperiod duration and variability. *Journal of Experimental Psychology, 58*(2), 185–191. https://doi.org/10.1037/h0049152

Karmarkar, U. R., & Buonomano, D. V. (2007). Timing in the Absence of Clocks: Encoding Time in Neural Network States. *Neuron*, *53*(3), 427–438. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.01.006

Koch, G., Oliveri, M., Torriero, S., Salerno, S., Gerfo, E. L., & Caltagirone, C. (2007). Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing. *Experimental Brain Research*, *179*(2), 291–299. https://doi.org/10.1007/s00221-006-0791-1

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 B: Biological Sciences*, *364*(1525), 1907–1918. https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0018

Kopec, C. D., & Brody, C. D. (2010). Human performance on the temporal bisection task. *Brain and Cognition*, *74*(3), 262–272. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.08.006

Lang, W., Obrig, H., Lindinger, G., Cheyne, D., & Deecke, L. (1990). Supplementary motor area activation while tapping bimanually different rhythms in musicians. *Experimental Brain Research*, *79*(3). https://doi.org/10.1007/BF00229320

Large, E. W., & Jones, M. R. (1999). The dynamics of attending: How people track time-varying events. *Psychological review*, *106*(1), 119.

Lewis, P. A., & Miall, R. C. (2003). Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: Evidence from neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*, *13*(2), 250–255. https://doi.org/10.1016/S0959-4388(03)00036-9

Los, S. A., & Van Den Heuvel, C. E. (2001). Intentional and unintentional contributions to nonspecific preparation during reaction time foreperiods. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *27*(2), 370.

Luce, R. D. (1986). Response times: Their role in inferring elementary mental organization (No. 8). Oxford University Press on Demand.

Maimon, G., & Assad, J. A. (2006). A cognitive signal for the proactive timing of action in macaque LIP. *Nature Neuroscience*, *9*(7), 948–955. https://doi.org/10.1038/nn1716

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. https://doi.org/10.1016/S0926-6410(98)00005-6

Maniadakis, M., & Trahanias, P. (2014). Time models and cognitive processes: A review. *Frontiers in Neurorobotics*, *8*. https://doi.org/10.3389/fnbot.2014.00007

Marchetti, G. (2009). Studies on time: A proposal on how to get out of circularity. *Cognitive Processing*, *10*(1), 7–40. https://doi.org/10.1007/s10339-008-0215-1

Marinho, V., Pinto, G. R., Bandeira, J., Oliveira, T., Carvalho, V., Rocha, K., Orsini, M., & Teixeira, S. (2019). Impaired decision-making and time perception in individuals with stroke: Behavioral and neural correlates. *Revue Neurologique*, 10.

Martin, T., Houck, J. M., Kičić, D., & Tesche, C. D. (2008). Interval timers and coupled oscillators both mediate the effect of temporally structured cueing. *NeuroImage*, *40*(4), 1798–1806. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.024

Meck, W. H., Penney, T. B., & Pouthas, V. (2008). Cortico-striatal representation of time in animals and humans. *Current Opinion in Neurobiology*, *18*(2), 145–152. https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.08.002

Mioni, G., Mattalia, G., & Stablum, F. (2013). Time perception in severe traumatic brain injury patients: A study comparing different methodologies. *Brain and Cognition*, *81*(3), 305–312. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2012.12.005

Mioni, G., Stablum, F., & Grondin, S. (2014). Interval discrimination across different duration ranges with a look at spatial compatibility and context effects. *Frontiers in Psychology*, *5*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00717

Mioni, G. (2018). Methodological issues in the study of prospective timing. In Vatakis, A., Balcı, F., Di Luca, M., & Correa, Á. (A cura di), *Timing and time perception: procedures, measures, & applications* (pp. 79-97). Brill.

Mondini S., Mapelli D., Vestri A., Bislacchi P.S. (2003). *Esame Neuropsicologico Breve (ENB) Una batteria di test per lo screening neuropsicologica.* Milano: Raffaello Cortina Editore.

Nichelli, P., Alway, D., & Grafman, J. (1996). Perceptual timing in cerebellar degeneration. *Neuropsychologia*, *34*(9), 863-871.

Nielson, D. M., Smith, T. A., Sreekumar, V., Dennis, S., & Sederberg, P. B. (2015). Human hippocampus represents space and time during retrieval of real-world memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(35), 11078–11083. https://doi.org/10.1073/pnas.1507104112

O'Halloran, C. J., Kinsella, G. J., & Storey, E. (2012). The cerebellum and neuropsychological functioning: A critical review. 23.

Ortuño, F., Ojeda, N., Arbizu, J., López, P., Martí-Climent, J. M., Peñuelas, I., & Cervera, S. (2002). Sustained Attention in a Counting Task: Normal Performance and Functional Neuroanatomy. *NeuroImage*, *17*(1), 411–420. https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1168

Owen, A. M., Herrod, N. J., Menon, D. K., Clark, J. C., Downey, S. P. M. J., Carpenter, T. A., Minhas, P. S., Turkheimer, F. E., Williams, E. J., Robbins, T. W., Sahakian, B. J., Petrides, M., & Pickard, J. D. (1999). Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex: Working memory processes within human lateral

prefrontal cortex. *European Journal of Neuroscience*, *11*(2), 567–574. https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00449.x

Paranjpe, D.A., Kumar Sharma, V. (2005). Evolution of temporal order in living organisms. *J Circad Rhythms* **3**, 7. https://doi.org/10.1186/1740-3391-3-7

Pardo, J. V., Fox, P. T., & Raichle, M. E. (1991). Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature*, *349*(6304), 61–64. https://doi.org/10.1038/349061a0

Penhune, V. B., Zatorre, R. J., & Evans, A. C. (1998). Cerebellar Contributions to Motor Timing: A PET Study of Auditory and Visual Rhythm Reproduction. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *10*(6), 752–765. https://doi.org/10.1162/089892998563149

Penney, T. B., & Vaitilingam, L. (2008). Imaging time. *Psychology of time*, 261-294

Posner, M. I., Snyder, C. R., & Davidson, B. J. (1980). Attention and the detection of signals. *Journal of Experimental Psychology: General*, *109*(2), 160–174. https://doi.org/10.1037/0096-3445.109.2.160

Praamstra, P., Kourtis, D., Kwok, H. F., & Oostenveld, R. (2006). Neurophysiology of implicit timing in serial choice reaction-time performance. *Journal of Neuroscience*, *26*(20), 5448-5455.

Praamstra, P., & Pope, P. (2007). Slow Brain Potential and Oscillatory EEG Manifestations of Impaired Temporal Preparation in Parkinson's Disease. *Journal of Neurophysiology*, *98*(5), 2848–2857. https://doi.org/10.1152/jn.00224.2007

Rao, S. M., Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Bobholz, J. A., Cox, R. W., & Binder, J. R. (1997). Distributed Neural Systems Underlying the Timing of Movements. *The Journal of Neuroscience*, *17*(14), 5528–5535. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-14-05528.1997

Rey A. (1958). L'examen clinique en psychologie, Presse Universitaires de France, Paris.

Rey, A., & Osterrieth, P. A. (1941). Rey-Osterrieth complex figure copying test. *Psychological Assessment*.

Riecker, A., Wildgruber, D., Mathiak, K., Grodd, W., & Ackermann, H. (2003). Parametric analysis of rate-dependent hemodynamic response functions of cortical and subcortical brain structures during auditorily cued finger tapping: A fMRI study. *NeuroImage*, *18*(3), 731–739. https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00003-X

Rohenkohl, G., Coull, J. T., & Nobre, A. C. (2011). Behavioural dissociation between exogenous and endogenous temporal orienting of attention. *PLoS One*, *6*(1), e14620.

Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S., Simmons, A., Andrew, C., & Bullmore, E. (1998). Prefrontal involvement in temporal bridging and timing movement. *Neuropsychologia*, *36*(12), 1283–1293. https://doi.org/10.1016/S0028-3932(98)00038-4

Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S. C. R., Simmons, A., Andrew, C., & Bullmore, E. T. (2000). Functional frontalisation with age: Mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *24*(1), 13–19. https://doi.org/10.1016/S0149-7634(99)00055-X

Rubia, K., & Smith, A. (2004). The neural correlates of cognitive time management: A review. *Acta neurobiologiae experimentalis*

Sakai, K., Hikosaka, O., Takino, R., Miyauchi, S., Nielsen, M., & Tamada, T. (2000). What and When: Parallel and Convergent Processing in Motor Control. *The Journal of Neuroscience*, *20*(7), 2691–2700. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-07-02691.2000

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*(4), 2035–2046. https://doi.org/10.1152/jn.2002.88.4.2035

Schell, G. R., & Strick, P. L. (1984). The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. *Journal of Neuroscience*, *4*(2), 539-560.

Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). *The cerebellar cognitive affective syndrome*. 19.

Schneider, B. A., & Ghose, G. M. (2012). Temporal Production Signals in Parietal Cortex. *PLoS Biology*, *10*(10), e1001413. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001413

Schwartze, M., Keller, P. E., & Kotz, S. A. (2016). Spontaneous, synchronized, and corrective timing behavior in cerebellar lesion patients. *Behavioural brain research*, *312*, 285-293.

Spencer, R. M. C., Zelaznik, H. N., Diedrichsen, J., & Ivry, R. B. (2003). Disrupted Timing of Discontinuous But Not Continuous Movements by Cerebellar Lesions. *Science*, *300*(5624), 1437–1439. https://doi.org/10.1126/science.1083661

Spencer, R. M. C., Verstynen, T., Brett, M., & Ivry, R. (2007). Cerebellar activation during discrete and not continuous timed movements: An fMRI study. *NeuroImage*, *36*(2), 378–387. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.009

Spinnler H., Tognoni G. (Eds.) (1987). Standardizzazione e Taratura Italiana di Test Neuropsicologici. The ltalian Journal of Neurological Science, 6(8): 7 4-78.

Spinnler, M., e Tognoni, G. 1987. "Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici." The Italian Journal of Neurological Science 8 (6).

Taatgen, N. A., van Rijn, H., & Anderson, J. (2007). An integrated theory of prospective time interval estimation: The role of cognition, attention, and learning. *Psychological Review*, *114*(3), 577–598. https://doi.org/10.1037/0033-295X.114.3.577

Thomas, E. A. C., & Cantor, N. E. (1975). On the duality of simultaneous time and size perception. *Perception & Psychophysics*, *18*(1), 44–48. https://doi.org/10.3758/BF03199365

Thomas, E. A. C., & Weaver, W. B. (1975). Cognitive processing and time perception. *Perception & Psychophysics*, *17*(4), 363–367. https://doi.org/10.3758/BF03199347

Treisman, M. (1963). Temporal discrimination and the indifference interval: Implications for a model of the «internal clock». *Psychological Monographs: General and Applied*, *77*(13), 1–31. https://doi.org/10.1037/h0093864

Trivino, M., Arnedo, M., Lupiánez, J., Chirivella, J., & Correa, Á. (2011). Rhythms can overcome temporal orienting deficit after right frontal damage. *Neuropsychologia*, *49*(14), 3917-3930.

Vallesi, A., Arbula, S., & Bernardis, P. (2014). Functional dissociations in temporal preparation: Evidence from dual-task performance. *Cognition*, *130*(2), 141–151. https://doi.org/10.1016/j.cognition.2013.10.006

Wackermann, J., & Ehm, W. (2006). The dual klepsydra model of internal time representation and time reproduction. *Journal of Theoretical Biology*, *239*(4), 482–493. https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.08.024

Wallace, M., & Rabin, A. I. (1960). Temporal experience. *Psychological bulletin*, *57*(3), 213.

Walsh, V. (2003). A theory of magnitude: Common cortical metrics of time, space and quantity. *Trends in Cognitive Sciences*, *7*(11), 483–488. https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.09.002

Wearden, J. (2016). *The Psychology of Time Perception*. Palgrave Macmillan UK. https://doi.org/10.1057/978-1-137-40883-9

Wise, S. P., Boussaoud, D., Johnson, P. B., & Caminiti, R. (1997). Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annual review of neuroscience*, *20*(1), 25-42.

Wittmann, M. (2013). The inner sense of time: How the brain creates a representation of duration. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(3), 217–223. https://doi.org/10.1038/nrn3452

Woodrow, H. (1914). The measurement of attention. *The psychological monographs*, *17*(5), i.

Woodrow, H. (1930). The reproduction of temporal intervals. *Journal of Experimental Psychology, 13*(6), 473–499. https://doi.org/10.1037/h0070462

Zakay, D. (1993). Time estimation methods—Do they influence prospective duration estimates? *Perception*, *22*(1), 91-101.

Zelaznik, H. N., Spencer, R. M. C., & Ivry, R. B. (2002). Dissociation of explicit and implicit timing in repetitive tapping and drawing movements. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *28*(3), 575–588. https://doi.org/10.1037/0096-1523.28.3.575