



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di laurea magistrale in
Psicologia Cognitiva Applicata**

Tesi di laurea magistrale

**DISTORSIONE DELLA PERCEZIONE TEMPORALE NELLA DEMENZA
DI ALZHEIMER**

ALTERED TIME PERCEPTION IN PATIENTS WITH ALZHEIMER

**Relatrice:
Prof.ssa Franca Stablum**

**Laureanda: Erika Pasquali
Matricola: 1234293**

Anno Accademico: 2021/2022

Indice

Capitolo 1. Percepire il tempo.....	3
1.1 La percezione soggettiva del tempo.....	4
1.2 Percepire l'evento.....	5
1.2.1 La segmentazione in eventi.....	6
1.3 Percepire la durata.....	9
1.4 Percepire la sequenza.....	10
1.5 Scoperta dei ritmi circadiani.....	11
1.5.1 Un solo orologio interno?.....	12
1.5.2 Teoria dei sistemi duali dell'orologio biologico.....	15
1.5.3 I geni clock.....	15
1.6 I ritmi non circadiani.....	17
1.7 Modello dell'oscillatore multiplo.....	17
1.8 Prospettiva neuroscientifica della percezione del tempo.....	18
1.8.1 Dopamina.....	19
1.8.2 Cronomappe ed Area Supplementare Motoria.....	21
Capitolo 2. Alzheimer e conseguenze sulla percezione temporale.....	23
2.1 Cenni sulla demenza di Alzheimer.....	23
2.2 Linee guida per la ricerca bibliografica: PRISMA.....	26
2.3 Introduzione alla revisione sistematica e alla meta-analisi.....	30
2.3.1. La piramide delle evidenze.....	30
2.3.2 Revisione sistematica	32

2.3.3	Meta-analisi.....	32
2.4	Rischio di bias di pubblicazione.....	33
2.5	La mia ricerca bibliografica.....	34
2.6	Classificazione degli studi considerati.....	39
2.7	Caratteristiche degli studi.....	39
2.7.1	Introduzione agli studi.....	39
2.7.2	Caratteristiche dei partecipanti.....	42
2.7.3	Setting.....	45
2.7.4	Principi etici dell'inclusione.....	46
2.8	Analisi dei dati.....	47
2.8.1	Il d di Cohen.....	49
2.8.2	Il Funnel Plot.....	52
2.8.3	Il Forest Plot.....	55
2.8.4	Il Fail-Safe N di Rosenthal.....	56
2.9	Conclusione.....	58

Capitolo 1. Percepire il tempo

“Il tempo è una dimensione fondamentale della quotidianità. Non possiamo vedere o toccare il tempo; tuttavia, possiamo inequivocabilmente percepire il suo passaggio e adattare il nostro comportamento di conseguenza. Il tempo è una dimensione particolarmente sfuggente delle esperienze giornaliere” (Gobbis, 2020).

Il presente lavoro propone l’analisi di un tema fondamentale, ovvero la relazione tra percezione temporale e demenza di tipo Alzheimer. Percepire il tempo significa riuscire a percepire una sequenza di eventi, è un processo non del tutto consapevole e proprio per questo motivo molte volte diamo per scontata questa abilità. In realtà è stato messo in evidenza come alcune condizioni quali demenza di tipo Alzheimer, morbo di Parkinson e Corea di Huntington causino una distorsione nella percezione del tempo (El Haj & Kapogiannis, 2016; Honma et al., 2016; Faure et al., 2013).

Uno dei temi che da sempre ha suscitato un grande interesse in filosofi e scienziati è la percezione del tempo, in questo specifico caso le domande che possono sorgere spontanee sono: “Come facciamo a percepire il tempo?”, “Perché a volte il tempo sembra non passare mai e altre sembra scorrere velocemente?”, “Tutti riusciamo a percepire il tempo correttamente?”.

La percezione temporale è un processo soggettivo che chiaramente è influenzato da molti fattori; quelli che influiscono sul modo in cui ognuno di noi percepisce una stessa esperienza in termini temporali sono età, cultura, aspettative, emozioni e contesto (Gobbis, 2020). La percezione del tempo è il ritmo dell’esistenza di ogni uomo e altro non è che l’esperienza individuale e soggettiva del modo in cui viviamo il nostro tempo e il significato che attribuiamo allo scorrere dello stesso. Inoltre vi è una marcata differenza tra il tempo cronologico, universale, scandito dall’orologio e dal calendario ed il tempo psicologico che segue ritmi unici e adattati alla propria storia individuale (Gobbis, 2020).

È indubbio che percepire il tempo sia un'abilità fondamentale che abbiamo sviluppato durante la nostra crescita poiché permette all'individuo di costruire la propria identità. Infatti è proprio l'approccio fenomenologico che mette in evidenza come la propria esperienza di carattere temporale e la capacità di operare una configurazione narrativa pone le basi per la costituzione dell'identità. Quindi percepire il tempo non significa e non si limita solo al concetto di percepire un semplice susseguirsi di eventi, bensì è un costrutto molto più ampio e complesso (Fraisse, 2022).

1.1 La percezione soggettiva del tempo

L'esperienza soggettiva del tempo che scorre e la durata di eventi percepiti che può differire tra esseri umani e/o circostanze diverse sono indicati dall'espressione "percepire il tempo". Percepire il tempo però non è un processo innato o del tutto automatico, bensì si tratta di una complessa abilità che abbiamo appreso e perfezionato in maniera attiva durante lo sviluppo. Infatti tra le specie facenti parte del regno animale, gli esseri umani sono gli unici ad essere completamente consapevoli dello scorrere del tempo e della propria mortalità (Fraisse, 2022).

Essa è un'abilità molto complessa che riguarda tutti i processi sensoriali, motori e cognitivi, ma allo stesso modo rappresenta una funzione essenziale per l'essere umano poiché permette di sopravvivere e di interagire efficacemente con l'ambiente esterno (Rhodes, 2018).

Il tempo viene percepito su una scala che va dai microsecondi a giorni, settimane e mesi.

L'intervallo dei millisecondi è fondamentale per il riconoscimento, il controllo motorio e per la formazione di parole. Il range di intervallo che va dai secondi ai minuti comprende la messa in atto di comportamenti, le azioni in sequenza, l'apprendimento associativo e il processo decisionale. Questo è proprio di molte specie animali come uccelli, pesci, roditori e primati, ma anche di esseri umani sia infanti che adulti. I millisecondi e l'intervallo temporale sono supportati da diversi meccanismi neurali e computazionali, talvolta in competizione tra loro (Rhodes, 2018).

La percezione del tempo è un campo di studi della psicologia e neuroscienze che usa come riferimento l'analisi dell'esperienza soggettiva e si sviluppa alla fine del XIX secolo grazie a studi e ricerche condotti da Gustav Fechner, uno dei padri fondatori della psicofisica che misurano la relazione tra tempo misurato e percepito (Fraisse, 2022). Ma già verso la fine del 1800 il biologo tedesco Karl Von Baer teorizzò l'esistenza di quello che lui definì "momento", riconosciuto come il più breve intervallo di tempo del quale siamo consapevoli (Rhodes, 2018).

Egli ipotizzò inoltre che la durata di questi momenti differisse tra le diverse specie animali in quanto possedevano caratteristiche biologiche differenti. Agli inizi del XX secolo il filosofo e matematico Edmund Husserl ipotizzò che il senso di continuità temporale che esperiamo è dato dalla semplice integrazione di singoli momenti che si susseguono, evidenziando il senso di consapevolezza che l'individuo ha dello scorrere del tempo. Questa definizione oggi guida i neuroscienziati nel tentativo di comprendere quali siano le basi neurali implicate nella percezione della continuità temporale. Testimonianza del fatto che il cervello costruisca una percezione di questa è data dall'evidenza che alcuni pazienti sono affetti da achinetopsia, un disturbo neurologico molto raro che porta a cecità al movimento. L'incapacità di percepire il fluire costante degli oggetti che si muovono è da deputare ad una lesione bilaterale alle cortecce visive extrastriate (Fraisse, 2022).

Noi non percepiamo quindi il tempo in sé, ma il suo semplice scorrere, soprattutto abbiamo consapevolezza delle relazioni temporali che ci sono tra eventi e gli eventi vengono percepiti come simultanei o in successione, inoltre abbiamo la capacità di percepire la sequenza o l'ordine dei singoli eventi (Fraisse, 2022).

1.2 Percepire l'evento

Ogni cosa è un evento, quindi tutto ciò che accade lo è. Un evento futuro può accadere con una certa probabilità, così come un evento del passato può essere accaduto con una certa presumibilità.

Comunque gli eventi fanno parte della nostra vita e i meccanismi percettivi che li rappresentano hanno effetti essenziali nell'uso del linguaggio, nel ricordo e nel controllo dell'azione (Zacks, 2019).

L'evento, componente fondamentale della percezione e attenzione, è un segmento di tempo che viene percepito da un osservatore ed è caratterizzato da un inizio e una fine e può essere collocato in un sistema di riferimento spaziotemporale, inoltre le rappresentazioni degli eventi sono come immagini isomorfe nei confronti delle situazioni che rappresentano (Radvansky & Zacks, 2011). Caratteristiche tipiche di un evento, però non necessarie né sufficienti a definirlo tale sono: essere diretto ad un obiettivo, durare da pochi secondi a poche ore ed il coinvolgimento di agenti animati, spesso umani e/o oggetti (Zacks, Speer, Swallow, Braver, & Reynolds, 2007; Zacks, 2019).

Evidenze derivanti da studi di neurologia e neurofisiologia (Zacks et al., 2007) mostrano che le rappresentazioni degli eventi comportano l'attivazione della corteccia prefrontale laterale e la mancata rappresentazione degli stessi implica invece l'attivazione della corteccia cingolata anteriore e dei sistemi neuromodulatori subcorticali.

1.2.1 La segmentazione in eventi

Un importante processo per la cognizione umana è la segmentazione in eventi, che permette di organizzare il flusso continuo di attività in unità gerarchiche e discrete. Esso non è altro che un processo cognitivo automatico di frammentazione delle informazioni sull'esperienza in eventi significativi. Di seguito viene proposta la teoria della segmentazione degli eventi: essa suppone che la segmentazione degli eventi sia fondamentale nel normale processo quotidiano e che abbia un ruolo chiave nel controllo dell'attenzione e dell'azione (Romanò, 2015; Mittiga 2019). Contemporaneamente, questa teoria spiega in che modo riusciamo a comprendere il mondo attraverso la sola e semplice percezione. Basti pensare che nella vita quotidiana, per poter comprendere la realtà, tendiamo a segmentare cognitivamente il flusso continuo di esperienza in parti discrete che vengono

successivamente unite, attraverso un processo dinamico, ovvero una sorta di flusso di coscienza. Brevemente, questa teoria prevede vi sia un input che è un gruppo di rappresentazioni sensoriali ed un output, ovvero un insieme di predizioni percettive. Gli input sensoriali corrispondono all'informazione trasmessa dal sistema periferico alla corteccia e vengono trasformati grazie al processo percettivo, con il fine di diventare delle ricche rappresentazioni multimodali.

Alcune ricerche si sono occupate di evidenziare il legame tra la capacità di segmentazione degli eventi e lo sviluppo di specifiche aree della cognizione, come la memoria, il linguaggio e la competenza sociale.

Sebbene questo processo di segmentazione degli eventi sia un settore ancora parzialmente inesplorato della cognizione, la conoscenza di questo aiuta a comprendere il modo in cui già dalla prima infanzia viene attuato il processo di attribuzione di senso alla realtà. La definizione e il riconoscimento di un evento sono legati all'attività dell'ippocampo, il cui compito è codificare le informazioni sull'evento appena concluso nella memoria episodica, in modo che le memorie di tali eventi possano essere reintegrate nelle regioni corticali e nella memoria. Sia gli adulti che gli anziani tendono a segmentare gli eventi in modo meno normativo rispetto ai giovani adulti, inoltre le differenze di memoria correlate all'età per le attività di vita quotidiana, possono essere legate all'incapacità degli anziani di effettuare adeguatamente la segmentazione degli eventi (Mittiga, 2019). Ulteriori studi hanno misurato l'abilità di segmentazione degli eventi nelle persone anziane ed è stato osservato che una maggiore capacità di segmentazione, è correlata ad una migliore prestazione della memoria, anche in quelle persone che hanno sofferto di disturbi della memoria episodica. Inoltre vi è un legame tra processi di inferenza temporale e il modo in cui il cervello segmenta gli eventi: la segmentazione degli eventi crea delle rappresentazioni mentali che consentono il ragionamento temporale, definito come la capacità cognitiva di immaginare uno schema spazio-temporale e comprendere come gli oggetti possano inserirsi correttamente nel presente schema.

Inoltre i dati comportamentali e di neuro-imaging suggeriscono che per costituire rappresentazioni di eventi, le persone integrano diversi segnali di natura percettiva e concettuale, accompagnato da un movimento verso una nuova posizione spaziale o l'introduzione di un oggetto o un personaggio nell'ambiente del percettore. Vengono quindi elaborate tre ipotesi fondamentali: la segmentazione in eventi è un processo semplice automatico e continuo (Mittiga, 2019). Poi gli eventi sono segmentati in rappresentazioni relative ad una sequenza temporale, in cui gli eventi sono incorporati in altri eventi. Un'altra ipotesi è che la segmentazione viene attivata attraverso la rilevazione dei cambiamenti percettivi negli stimoli e nei cambiamenti concettuali nelle rappresentazioni mentali del discorso (Mittiga, 2019).

La demenza di Alzheimer colpisce direttamente le rappresentazioni degli eventi, infatti i pazienti a volte non sono in grado di rimanere orientati rispetto al tempo, al luogo e alle persone presenti in una specifica situazione (Romanò, 2015).

Alcuni studi (Mittiga, 2019; Romanò, 2015) hanno proposto di esaminare la capacità dei pazienti con Alzheimer di generare script per una determinata situazione oppure di verificare l'ordine in cui due azioni si verificavano tipicamente in un'attività. Le suddette attività dovrebbero dipendere dalla presenza di schemi di eventi intatti e possono implicare la costruzione di modelli di eventi. I risultati degli studi (Mittiga, 2019; Romanò, 2015) hanno evidenziato che i pazienti con demenza avevano un'elaborazione degli script alterata. Gli script sono consolidati nella memoria procedurale, si apprendono con l'esperienza e si consolidano con la ripetizione: uno script detto anche copione viene infatti definito come una serie di azioni standardizzate compiute sia da soli che nei contesti relazionali. Infatti pazienti con malattia di Alzheimer hanno difficoltà a mettere in atto azioni molto semplici consolidate nelle persone con normale funzionamento cognitivo. Per esempio se la persona conosce lo script della festa di compleanno, saprà che ci sarà una torta, gli invitati e dei regali. Questa compromissione era correlata ad altri disturbi della conoscenza semantica e non sembrava essere una compromissione specifica e diretta delle rappresentazioni degli eventi (Mittiga, 2019).

Uno studio (Romanò, 2015) ha valutato la capacità dei pazienti con demenza molto lieve di segmentare e ricordare le attività quotidiane. Ne risulta che coloro che avevano l'Alzheimer erano più poveri nella segmentazione rispetto agli anziani che erano neurologicamente e cognitivamente sani e avevano una memoria più scarsa per gli eventi. Ciò nonostante questo tipo di deficit è ancora una volta parte di un generale modello di declino cognitivo. Ne risulta quindi che la segmentazione degli eventi in coloro che hanno una forma lieve di Alzheimer sia predittiva della memoria successiva anche dopo aver controllato il livello generale della funzione cognitiva: questo significa che la comprensione degli eventi ha un ruolo unico nella memoria; tuttavia questi dati non indicano che la comprensione degli eventi, formati da singole azioni sia selettivamente compromessa in pazienti con demenza (Romanò, 2015).

1.3 Percepire la durata

La durata definita come l'intervallo tra due eventi in successione, si può distinguere in vuota e piena. Con il termine "intervallo di tempo vuoto" ci si riferisce a due stimoli percettivamente separati (e.g. due click in successione), invece una durata piena è data da una stimolazione continua e viene indicata con un inizio ed una fine. Sperimentare una durata vuota significa percepire una sequenza, mentre la durata piena corrisponde alla durata temporale dello stimolo. Gli esseri umani hanno bisogno di almeno 0.1 secondi di esperienza visiva e da .01 a .02 secondi di esperienza uditiva per percepire la durata (Rhodes, 2018).

La percezione si distingue inoltre in assoluta e relativa. La percezione assoluta corrisponde a stime lunghe o corte, espresse in termini qualitativi. Grazie a queste, le persone riescono a discriminare 4 o 5 diverse durate tra lo 0.1 e 1.0 secondi e 6 o 7 durate tra 0.5 e 5.0 secondi (Rhodes, 2018). La percezione piena varia invece con gli stimoli. Se viene mantenuto l'intervallo costante, le stimolazioni che non sono in successione (e.g. diversi click successivi) sembrano durare di più rispetto ad uno stimolo (Fraisse, 2022).

Inoltre un intervallo può essere percepito come più lungo o più corto rispetto al successivo quando la differenza è di circa 7-10 percento, sia per le durate piene sia per quelle vuote (Fraisse, 2022).

La lunghezza di un intervallo che dura qualche secondo viene stimata dagli individui sulla base della memoria, infatti le stime temporali spesso risultano essere imprecise. Si pensi al fatto che le persone per calcolare il tempo trascorso utilizzano indicatori quali la posizione del sole e/o gli orologi: ne consegue quindi che la durata temporale più che essere percepita, viene dedotta. Le stime della durata di un evento talvolta vengono influenzate da fattori soggettivi, uno tra questi riguarda il tipo di attività svolta dall'individuo: se una persona non fa nulla e si annoia, il tempo sembra scorrere molto più lentamente rispetto a quando la persona è impegnata a compiere una qualsiasi attività, così come lo svolgimento di un'attività in cui viene richiesta partecipazione attiva sembra durare molto meno rispetto ad una passiva (Fraisse, 2022).

1.4 Percepire la sequenza

La sequenza viene definita come una serie di item o stati che si trovano in un ordine specifico, caratterizzato da un inizio e da una fine. Il cervello supporta la percezione e l'esecuzione di una serie di sequenze.

Quando due stimoli eterogenei (e.g. un flash e un click) vengono presentati in successione, la soglia critica che permette di essere consapevoli della successione stessa, passando per la percezione della simultaneità degli eventi, si ritrova in quegli intervalli di tempi che variano tra 0.02 e 0.1 secondi (Fraisse, 2022).

L'intervallo massimo di 0.1 secondi, spesso sottostimato, della sequenza percettiva è molto più difficile da misurare rispetto a quello minimo di 0.02 secondi, sovrastimato, in quanto è influenzato dagli effetti delle altre attività cognitive, mentre l'intervallo massimo è determinato da quelle condizioni fisiologiche tipiche della percezione diretta.

La percezione consapevole di una sequenza di stimoli omogenei avviene tra 0.6 e 0.8 secondi, mentre questa cessa quando l'intervallo tra stimoli uditivi e/o visivi aumenta in modo approssimativo di 2 secondi (Rhodes, 2018).

1.5 Scoperta dei ritmi circadiani

Osservando la natura e l'ambiente circostante ci si può rendere conto dell'esistenza di fenomeni ritmici che coprono archi di tempo di diversa lunghezza. Esistono diversi tipi di ritmi, tra cui quelli brevi come quello del battito cardiaco o della respirazione, ritmi che durano ore come i cicli di sonno/veglia o un fiore che sboccia, fino ad eventi la cui durata è di mesi, come nel caso del letargo per molti animali. Inoltre esistono anche quei ritmi che sono nascosti all'osservazione diretta da parte degli individui, come la secrezione ormonale o i ritmi dell'attività cerebrale. “Un sistema biologico perciò come fa a tenere il tempo?”. Alcuni fenomeni sono correlati ai movimenti del pianeta Terra, come nel caso dei ritmi sonno/veglia, legati all'alternanza del giorno e della notte (Romanò, 2015). Le prime osservazioni sui ritmi biologici di cui siamo in possesso risalgono al IV secolo A.C. nell'antica Grecia, quando l'esploratore Androstene osserva che le foglie del tamarindo si aprono durante il giorno e si chiudono durante la notte. Analoghe osservazioni le troviamo anche in molti scritti di tutte le epoche, ma si dovrà attendere il XVIII secolo per il primo esperimento mirato a chiarire i meccanismi di questo fenomeno. Nell'anno 1729, l'astronomo francese Jean Jaques d'Ortous de Mairan effettua un semplice esperimento sulla Mimosa pudica (nota anche come pianta di sensitiva, le cui foglie si aprono di giorno e si chiudono di notte) per determinare se questo movimento fosse dovuto alla luce del sole. Quindi lo studioso mette delle piante di sensitiva al buio ed osserva che le foglie continuano a muoversi, quindi arriva alla conclusione che l'esposizione alla luce non è la causa diretta del movimento. Il XX secolo è caratterizzato da uno studio continuo dei ritmi biologici, infatti viene evidenziata la presenza di questi ritmi innati non solo negli animali, ma anche nell'uomo.

Una cosa interessante di questi risultati è che quando si passa da una situazione di alternanza luce/buio costanti, ad una temperatura e buio costanti, la durata di alcuni ritmi giornalieri non è più di 24 ore, bensì può aumentare o diminuire (Romanò, 2015; Cecchelli & Grassi, n.d.). Da qui nasce il termine “circadiano”, dal latino circa dies ovvero “circa un giorno”. Questo termine fu coniato negli anni '50 dal biologo tedesco Franz Halberg, uno dei padri fondatori della cronobiologia. Il ritmo indipendente dalla luce viene definito free running, che tradotto in italiano vuol dire “a corsa libera” e può essere più lungo o più breve di 24 ore, esso è differente in ogni specie animale: nell'uomo è di circa 24.5 ore, mentre nel topo è di 23.6. Dunque il ritmo endogeno dell'organismo è di circa 24 ore e la luce sincronizza questo ritmo endogeno con le condizioni ambientali (Cecchelli, n.d.).

Successivamente, nell'anno 1960 la cronobiologia, ovvero sia quella branca della biologia che studia i fenomeni periodici negli organismi viventi, fa un passo in avanti: a Cold Spring Harbor viene tenuto il primo congresso internazionale della cronobiologia, dove gli scienziati contribuirono a dare forma alle successive scoperte riguardanti i meccanismi cellulari e molecolari degli orologi biologici. Quindi negli anni '60 oramai gli scienziati erano concordi sul fatto che tutti gli animali e le piante avessero un orologio interno e negli anni '80 viene confermata la stessa scoperta anche per i batteri (Romanò, 2015).

1.5.1 Un solo orologio interno?

Tutte queste ricerche sul fatto che i ritmi circadiani sono propri di quasi ogni specie, ha portato gli scienziati ad indagare l'esistenza di un orologio interno specifico: infatti uno dei temi principali di cui si sono occupati psicofisici e cognitivisti è l'esistenza dell'orologio interno, strettamente collegato alla percezione temporale (Allan, 1992; Marini, 2016).

Già agli inizi degli anni '60, i modelli cognitivi temporali hanno cercato di fornire una spiegazione ai risultati di molti studi, mostrando come sia l'essere umano che gli animali siano particolarmente sensibili allo scorrere del tempo (Allan, 1992; Marini, 2016).

Il tempo è una dimensione ubiquitaria e molti eventi biologicamente significativi che possiedono caratteristiche temporali prevedibili, hanno portato la maggior parte degli animali a sviluppare il così detto orologio interno che permette di sfruttare efficacemente le regolarità temporali proprie e del mondo. Secondo il parere degli etologi, gli orologi biologici altro non sono che oscillazioni di origine endogena e sono alla base delle ciclicità correlate a periodicità ambientali, ovvero fanno riferimento all'alternarsi del giorno e della notte (Romanò, 2015).

Sebbene sia possibile ricondurre sia il senso del tempo fasico sia quello dell'intervallo temporale al funzionamento di un unico orologio interno, alcune evidenze mostrano che essi sono governati da distinti meccanismi. Esistono infatti due tipi di orologi: quelli fasici e quelli per intervalli. Gli orologi di tipo fasico sono descritti nella maggior parte dei testi di etologia e del comportamento animale, molto interessante risulta essere anche l'orologio per gli intervalli riferito esclusivamente alla stima di intervalli di tempo dell'ampiezza di secondi o minuti (Allan, 1992).

Alcuni esperimenti hanno permesso di trovare e scoprire la localizzazione dell'orologio centrale in varie specie di molluschi, insetti e anche nei mammiferi (Romanò, 2015).

L'orologio interno è situato a livello dell'ipotalamo, più specificatamente nella regione del nucleo soprachiasmatico, spesso indicato con l'abbreviazione SCN (dall'inglese "suprachiasmatic nucleus"). Le caratteristiche specifiche del SCN hanno fatto credere che fosse l'unica sede dei ritmi circadiani. Questo però non è mai stato dimostrato, anzi è stata dimostrata l'esistenza di orologi periferici situati a livello di diversi organi, modulati dall'orologio centrale. Infatti nell'ipofisi, nel fegato, nel cuore, nei reni ed in molti altri tessuti c'è più di un orologio periferico (Cecchelli et al., n.d.).

Secondo i ricercatori scozzesi dell'Università di Glasgow (Romanò, 2015), qualora l'orologio interno non funzionasse correttamente, questo comporta delle conseguenze spiacevoli su tutto l'organismo, ad esempio la persona potrebbe avere sbalzi d'umore. Inoltre nei periodi in cui il ritmo circadiano è sfasato a causa per esempio di stili di vita errati o di turni di lavoro irregolari o notturni, gli individui sono più inclini a sviluppare depressione, disturbo bipolare o alterazioni dell'umore.

È stato condotto uno studio piuttosto recente (Ronconi, 2018) in cui i ricercatori si sono serviti del progetto di ricerca Biobank del Regno Unito, il cui scopo era analizzare e comparare i dati di un gruppo di persone i cui livelli di attività erano registrati con un accelerometro da polso per una settimana. Dai risultati emerge che le persone particolarmente attive di notte, e quindi con ritmo circadiano alterato, avevano tra il 6 percento ed il 10 percento in più di probabilità di sviluppare un disturbo dell'umore, rispetto a coloro che avevano orari più regolari, ovvero che erano svegli di giorno e inattivi di notte. In maniera dettagliata viene riportato che coloro che avevano un ritmo circadiano sfasato mostravano più elevati tassi di depressione, disturbo bipolare, sentimenti di solitudine e minor felicità, per di più tempi di reazione più lenti e maggior instabilità dell'umore (Romanò, 2015).

Tuttavia però i ricercatori mostrano che le evidenze sopra citate non sono sufficienti per dimostrare l'esistenza di una relazione di causa-effetto tra presenza/assenza di orologio periferico e tono dell'umore; queste si limitano quindi ad evidenziare una semplice connessione tra l'incidenza di conseguenze negative e lo sfasamento dell'orologio periferico. Da qui si deduce che l'orologio interno ha un effetto importante sui disturbi dell'umore e per questo dovrebbe ricevere maggior attenzione da parte del contributo scientifico. Quindi sarebbe bene che l'individuo riorganizzasse il suo metodo di lavoro per essere in pieno equilibrio e sintonia con i propri ritmi naturali (Allan, 1992).

1.5.2 Teoria dei sistemi duali dell'orologio biologico

L'orologio biologico come già accennato, detta i ritmi della nostra fisiologia ed è quel meccanismo attraverso il quale tutti gli esseri viventi riescono a regolare i loro ritmi biologici con quelli dell'ambiente.

Secondo la teoria dei sistemi duali dell'orologio biologico, l'orologio biologico intracellulare ha due componenti ritmiche: una è detta sistema S e costituisce il pacemaker circadiano, mentre il secondo

sistema è detto P e serve per scandire il ritmo e funge, come viene definita dagli autori da “entrata”, (Beck, 1985). L’entrata, in questo senso, viene definita come il tempo delimitato da un intervallo arbitrario della fase del sistema P, all’interno del quale un evento circadiano dovrebbe iniziare.

Il sistema ad S ha lo scopo di evitare il fotoperiodo (periodo di luce) quindi si ferma sotto l’influenza della luce continua e si riattiva solo quando riprende la notte.

Il sistema P è postulato per essere sincronizzato dal sistema S durante la scotofase (periodo di oscurità e buio), ma anche per essere libero dalla fotofase e dalla continua luce (Beck, 1985).

1.5.3 I geni clock

Il ritmo circadiano è legato al ciclo luce/buio, infatti la luce diurna regola la maggior parte delle dinamiche biologiche interne, messe in movimento dai geni clock (anche detto “geni dell’orologio”) che interagendo con altri geni, producono una proteina responsabile a sua volta dei geni che presiedono alle diverse funzioni vitali dallo stimolo della fame al sonno (Cecchelli et al., n.d.).

L’interazione fra queste proteine porta ad un ciclo di attivazione ed inattivazione di geni, chiamati: geni controllati da Clock.

Ogni organo segue uno specifico orologio e consente di dare informazioni agli organi vicini: in questo specifico caso ci si riferisce agli “orologi periferici”, che sono in stretto legame con l’orologio biologico centrale detto anche masterclock (Romanò, 2015).

Chi fosse realmente a dettare lo scandire del tempo non era del tutto chiaro, fino a quando agli inizi degli anni ’90, l’esperto di ingegneria genetica Joseph Takahashi del Northwestern University ha cercato di comprendere il perché le persone dormono la notte o perché hanno fame solo in determinate ore del giorno. Egli modificò geneticamente alcuni ratti da laboratorio finché, solo in alcuni di loro, il ritmo circadiano risultava alterato, ad esempio presentavano un tempo di veglia molto più lungo del normale. Il ricercatore scoprì così che tutte le cavie con alterazioni del ritmo

circadiano avevano una mutazione in una particolare area del dna: una piccola regione del cromosoma 5. Il ricercatore Takahashi assieme ai suoi collaboratori, il 29 aprile 1994 cercò di individuare esattamente tutte le sequenze del codice genetico mutate. Diciassette anni fa, il ricercatore rende pubblici i risultati del suo studio nell'articolo "Mutagenesis and Mapping of a Mouse Gene, Clock, Essential for Circadian Behaviour" pubblicato sulla rivista scientifica Science il 29 Aprile 1994: grazie al comportamento osservato del ratto preso in esame in laboratorio, ha potuto scoprire che il responsabile è un gene composto da circa 50 nucleotidi. Questo prende il nome di Clock, acronimo di Circadian Locomotor Output Cycles Kaput, nome indicativo della sua funzione, ovvero è il primo gene ad essere coinvolto nella regolazione dell'orologio biologico dei mammiferi ad essere descritto (Romanò, 2015).

Attraverso la stimolazione dei geni clock, l'ipotalamo regola il ritmo sonno-veglia, la percezione del tempo, la pressione sanguigna, i livelli ormonali, la fertilità e la temperatura corporea. Ad esempio nel caso dei livelli di melatonina, essi sono programmati per essere più alti di notte perché questo ormone favorisce il riposo: il fatto che l'essere umano dorma di notte però risale ad un meccanismo evolutivo primitivo, ovvero di notte l'uomo era più protetto da fattori pericolosi quali le aggressioni animali. La pressione sanguigna invece è regolata per essere più alta nel pomeriggio (Cecchelli et al., n.d.).

1.6 I ritmi non circadiani

Oltre ai ritmi circadiani, vi sono altri fenomeni che si ripetono con diverse frequenze, ovvero i ritmi ultradiani nel caso di un periodo più breve e i ritmi infradiani nel caso di periodi più lunghi. I ritmi ormonali sono un esempio di ritmi ultradiani; infatti la maggior parte degli ormoni nel nostro organismo sono prodotti e rilasciati in maniera pulsatile e non costante (Cecchelli et al., n.d.; Ronconi, Oosterhof, Bonmassar, & Melcher, 2017). Gli scienziati si sono posti molte domande, tra cui "Come fa un orologio molecolare che scandisce 24 ore a generare ritmicità più corte o lunghe? Quali sono i

collegamenti fra ritmi circadiani, ultradiani e infradiani?” alle quali probabilmente riusciranno a rispondere grazie alle prossime ricerche. È stato però dimostrato che animali che non possiedono alcuni geni dell’orologio circadiano hanno variazioni in ritmi non circadiani, come alcuni ritmi cerebrali e quelli dell’attività cardiaca. Tuttavia gli studiosi sono molto lontani dal comprendere e rispondere alle domande di cui sopra (Romanò, 2015).

1.7 Modello dell’oscillatore multiplo

Secondo il modello dell’oscillatore multiplo (si veda La Figura 1), proposto da Church e Broadbent nel 1990 (Church, & Broadbent, 1990), l’orologio è composto da diversi oscillatori, i cui periodi diversi coprono l’intera gamma di intervalli da stimare (Allan, 1992). Le caratteristiche principali di questi oscillatori è che vengono azzerati all’inizio dell’intervallo e si presentano a coppie. Il tempo trascorso si riferisce alla metà della fase di ogni oscillatore e come conseguenza si ottiene un vettore i cui componenti sono +1 e -1. La matrice autoassociativa del vettore che rappresenta la memoria di lavoro e la memoria di riferimento è rappresentata da altre matrici delle stesse dimensioni di quella della memoria di lavoro. Questo modello spiega che quando viene ricevuto un rinforzo, la memoria di riferimento viene aggiornata attraverso il calcolo della media ponderata dei valori della memoria di riferimento stessa e dei contenuti della memoria di lavoro. Grazie all’effettuazione di una valutazione di similarità tra il vettore che rappresenta il tempo trascorso e la matrice della memoria di riferimento o di una comparazione, si decide quando emettere la risposta.

Questo modello permette di predire la stima temporale di cui gli altri modelli non forniscono alcuna spiegazione. Sicuramente in futuro i modelli temporali dovranno tenere in considerazione non solo i risultati comportamentali, ma anche i dati di tipo neurofarmacologico sull’orologio interno (Allan, 1992).

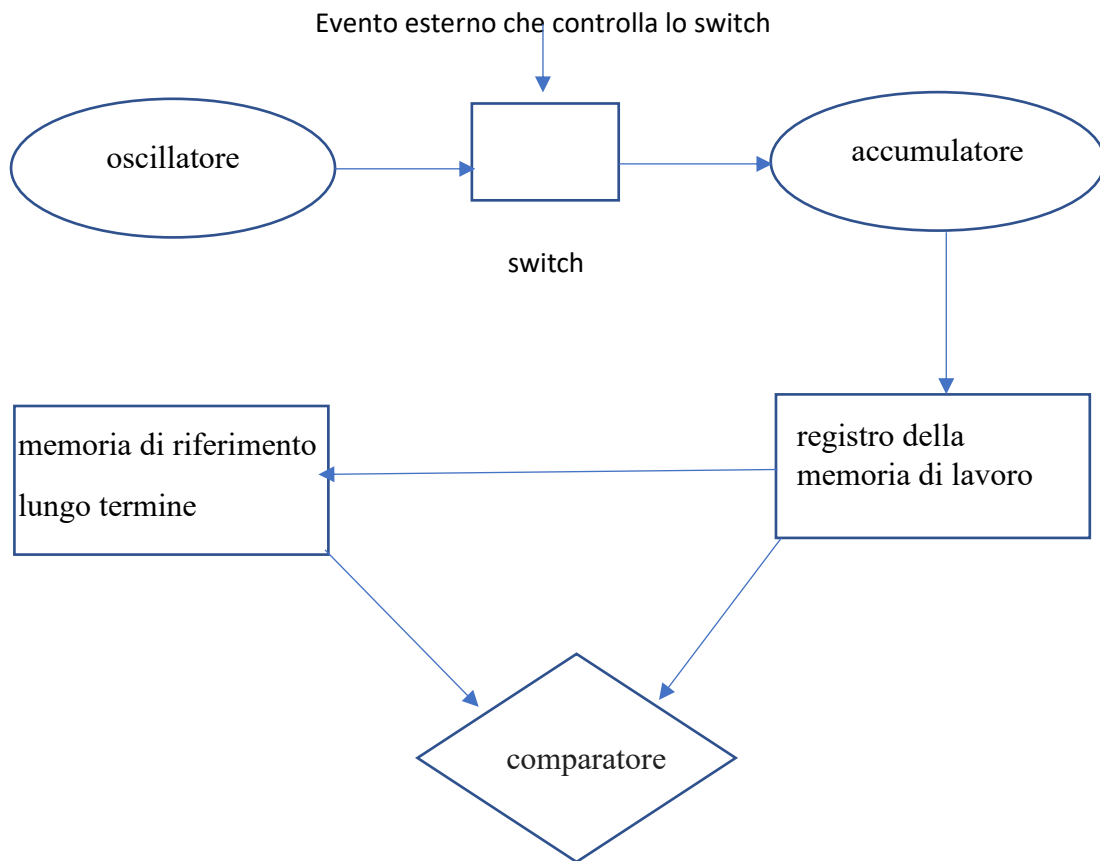


Figura 1: Modello dell'oscillatore multiplo. Church & Broadbent (1990).

1.8 Prospettiva neuroscientifica della percezione del tempo

Le neuroscienze e la neuropsicologia evidenziano come il passare del tempo sia legato a diverse funzioni cognitive; ad esempio il passato coinvolge la memoria, quando viviamo e giudichiamo il presente intervengono l'attenzione e la memoria di lavoro. Quando invece programiamo il futuro risultano essere indispensabili per portare a termine obiettivi pianificati le funzioni esecutive e la memoria prospettica (Grady, Furey, Pietrini, Horwitz, & Rapoport, 2001).

La neuropsicologia in questo campo di studi ha fatto grandi progressi, infatti molte ricerche (Nichelli, Venneri, Molinari, Tavani & Grafman, 1993; Binkofski & Block, 1996; Koch, Oliveri, Carlesimo & Caltagirone, 2002) dimostrano che le persone con lesioni frontali abbiano difficoltà nel percepire correttamente lo scorrere del tempo. Altri studi di neuroscienze (Pouthas et al., 2005; Tregellas,

Davalos & Rojas, 2006) mostrano che lo svolgimento di compiti della percezione del tempo, comporta l'attivazione della corteccia prefrontale, in particolare della parte destra; la parte dorsolaterale della PFC (dall'inglese "Prefrontal cortex") sembra essere implicata nella percezione di brevi intervalli di tempo (< 1 s) (Pouthas et al, 2005; Tregellas et al., 2006), mentre la parte laterale destra della PFC e i circuiti frontostriatali sono coinvolti maggiormente nella percezione di lunghi intervalli temporali. Altre interessanti ricerche (Wheeler, Stuss & Tulving, 1997) suggeriscono che le persone con lesioni alla corteccia prefrontale abbiano difficoltà a proiettarsi indietro, nel passato e in avanti, nel futuro.

1.8.1 Dopamina

La percezione temporale sembra essere influenzata da condizioni biochimiche in cui il cervello ed il corpo si trovano. La dopamina, un neurotrasmettitore endogeno, appartenente alla famiglia delle catecolamine, risulta essere implicato nella regolazione dell'umore e del piacere che tende a produrre la sensazione per cui il tempo scorra più velocemente. Infatti il detto "il tempo vola quando ci si diverte e quando si è tristi non passa mai", comune anche tra i bambini, sta ad indicare che periodi caratterizzati da nuove esperienze gradevoli saranno ricordati in modo più dettagliato e diverso rispetto alla solita routine (Gobbis, 2020; Costa, 2016). Un gruppo di scienziati del centro di ricerca Champalimaud di Lisbona (Gobbis, 2020) ha individuato il meccanismo biologico che fa accelerare o rallentare l'orologio soggettivo, infatti alla base di tutto questo vi è la dopamina. Per studiare come la dopamina possa influenzare il modo in cui percepiamo il tempo, i ricercatori hanno addestrato dei ratti da laboratorio per lunghi mesi, a distinguere intervalli di tempo più brevi o più lunghi. I ratti sentivano prima il suono, seguito da un secondo suono e dovevano successivamente posare, come risposta, il muso sulla feritoia alla loro destra o sinistra, ovviamente a seconda dell'intervallo che separava i suoni fosse più breve o più lungo di un secondo e mezzo. I ricercatori si sono avvalsi di tecniche di ingegneria genetica per rendere fluorescenti i neuroni produttori di dopamina nella substantia nigra (soprattutto nella porzione compatta), non appena si attivavano: grazie a questo i ricercatori potevano misurare la produzione di

dopamina. I ricercatori, ovviamente non hanno scelto questa zona del cervello casualmente, bensì vi è una motivazione scientifica: sembrerebbe infatti che la substantia nigra sia correlata alla percezione del tempo, non a caso è una delle prime aree ad essere danneggiata nei pazienti colpiti da Alzheimer e morbo di Parkinson, che spesso hanno una percezione temporale alterata (Gobbis, 2020; Costa, 2016).

Inoltre viene riportato che dopo aver udito il tono, sia il primo sia il secondo, i neuroni avevano un picco di attività e dunque vi era produzione di dopamina; tanto più l'attività di questi neuroni era alta, tanto più gli animali sembravano sottostimare l'intervallo di tempo ascoltato. Questo suggerisce che la dopamina sia legata alla percezione del tempo. Successivamente sono state utilizzate tecniche di optogenetica, attraverso le quali è stato possibile "disattivare" in un gruppo di ratti quei neuroni produttori di dopamina, diminuendone la produzione, mentre nell'altra metà dei topi sono stati attivati i neuroni, portando ad una produzione maggiore di dopamina (Gobbis, 2020; Costa, 2016). I risultati confermano che vi è una relazione inversamente proporzionale tra produzione di dopamina ed il passare del tempo: tanto più viene prodotta dopamina negli animali, tanto più gli animali sottostimavano il passare del tempo; al contrario se la dopamina era diminuita, i ratti la sovrastimavano. Lo stesso meccanismo vale anche per gli esseri umani, infatti siccome gli eventi piacevoli stimolano la produzione di dopamina nel cervello, l'orologio interno accelera, facendo sì che il tempo trascorso sia più breve. Al contrario, quando gli individui si trovano e vivono situazione tristi o malattie come la depressione, il tempo sembra trascorrere più lentamente (Costa, 2016). Però nonostante il tempo sia un fattore essenziale per la comprensione del comportamento complesso, i processi che evidenziano l'esperienza del tempo e del momento non sono ancora del tutto compresi, vi sono ancora troppe teorie che sono contraddittorie.

1.8.2 Cronomappe ed Area Supplementare Motoria

Un gruppo di neuroscienziati del gruppo SISSA (Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati) del Politecnico di Losanna ha fatto una ricerca condotta dalla Professoressa Bueti, esperta di neuroscienze cognitive (Michelin, 2019), in cui grazie ad una risonanza magnetica di ultima

generazione e ad alto campo (7 Tesla), messa a disposizione dall' Ecole Polytechnique Federale di Losanna, ha esaminato l'attività cerebrale di un gruppo di volontari sani che doveva valutare la durata di alcune immagini proiettate sullo schermo di un computer. Lo studio è stato successivamente pubblicato su PLOS Biology, un'autorevole rivista scientifica. Le immagini venivano proposte a coppie di durata leggermente diversa, dai 200 ai 300 secondi, e il volontario doveva dichiarare quale delle due immagini rimanesse per più tempo sullo schermo e mentre i partecipanti svolgevano il compito, la loro attività cerebrale veniva registrata attraverso l'fMRI. I ricercatori hanno potuto scoprire che in base alla durata dello stimolo si attivano selettivamente alcune parti specifiche dell'area motoria supplementare, situata sulla faccia mediale del lobo frontale. Quando dobbiamo riconoscere le durate temporali brevi, si attivano le parti anteriori, quelle posteriori si attivano quando bisogna riconoscere durate lunghe, mentre per le durate temporali intermedie vengono coinvolte porzioni di SMA situate tra le prime e le seconde. Il presente studio ha evidenziato l'esistenza delle cronomappe, ovvero rappresentazioni topografiche dell'attività cerebrale, il cui scopo è percepire e decodificare lo scorrere del tempo e lo scandire di entità astratte come secondi, minuti ed ore. Le cronomappe seguono una suddivisione temporale logica e sono spazialmente vicine dal punto di vista neuroanatomico (Protopapa et al., 2019; Michelin, 2019; Pouthas, & Perbal, 2004). Siccome nel cervello esistono diverse rappresentazioni topografiche, questo significa che aree cerebrali che elaborano simili proprietà di uno stimolo occupano posizioni vicine sulla superficie cerebrale.

Sebbene si fosse già a conoscenza dell'implicazione della corteccia motoria e in particolare della SMA nella percezione del tempo, il suo funzionamento rimaneva ignoto. Grazie a questo studio i ricercatori sono riusciti a comprendere che la percezione del tempo si avvale di selettività e topografia. Infatti alcune porzioni dell'area rispondono preferenzialmente a una certa durata, per esempio la porzione che risponde ad uno stimolo brevissimo di 200 millisecondi si attiva in misura minore ad uno stimolo simile di 400 millisecondi, ma non ad uno molto diverso di 3 secondi: è proprio in questo modo che l'area supplementare motoria ci fa percepire il tempo (si veda La Figura 2), (Ronconi, 2018; Michelin, 2019).

Questo studio è di fondamentale importanza poiché diventerà il punto di partenza di ulteriori indagini sperimentali e come riporta la Professoressa Domenica Bueti (Michelin, 2019) “Dobbiamo capire ora qual è il tempo che abbiamo mappato: è il tempo fisico della durata degli stimoli sullo schermo o è il tempo percepito dal volontario? È una mappa che nasce con noi, è innata oppure il frutto dell’esperienza e dell’educazione acquisita? Sono tutte domande importanti...che noi vogliamo indagare dal punto neuroscientifico con le nostre prossime ricerche”.

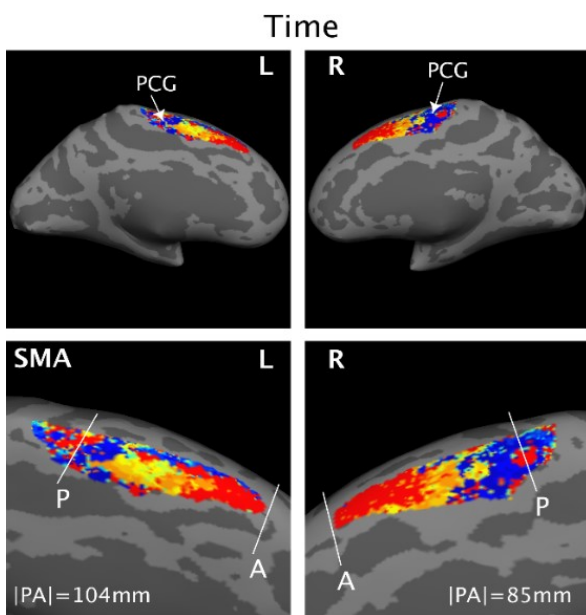


Figura 2: Rappresentazione di mappe di attivazione nell’area supplementare motoria (SMA) nell’emisfero cerebrale destro (R) e sinistro (L). I colori diversi rappresentano le parti della SMA che preferenzialmente rispondono a durate differenti. L’ordine di grandezza va da 200 millisecondi, in rosso a 3 secondi, in blu.

Capitolo 2. Alzheimer e conseguenze sulla percezione temporale

L'OMS riporta dati piuttosto allarmanti e preoccupanti circa la stima di crescita della demenza di Alzheimer. I casi nel 2010 erano poco più di 35 milioni, nel 2030 raddoppieranno ed entro il 2050 triplicheranno con 7,7 milioni di nuovi casi all'anno (EpiCentro, 2018). Chiaramente ne consegue che l'impatto economico sui sistemi sanitari sarà molto alto: si stimano circa 604 milioni di dollari all'anno con un aumento progressivo. In Italia il numero totale di pazienti con demenza è stimato essere oltre un milione (600 mila con malattia di Alzheimer) e circa 3 milioni sono i familiari coinvolti nell'assistenza, sia diretta o indiretta dei loro cari. A causa del numero sempre più alto di malati, è stata anche proposta una giornata dedicata all'Alzheimer che cade il 21 settembre in tutto il mondo. Recenti ricerche stimano che in Europa sono 3 milioni i casi di demenza di tipo Alzheimer che sono legati agli stili di vita, dunque sono prevenibili (Darley, 2017). Sono stati indicati sette fattori di rischio: diabete, ipertensione, obesità, depressione, inattività fisica, fumo e basso livello di istruzione, tra questi l'attività fisica ha un ruolo non trascurabile. Siccome però i fattori agiscono sinergicamente, anche l'eliminazione di uno di loro non comporterebbe l'eliminazione totale dei casi a esso attribuiti in quanto una parte verrebbe comunque determinata da altri fattori. L'OMS sottolinea come modificare lo stile di vita mettendo in atto comportamenti salutari come non fumare, ridurre il consumo di alcol, avere un'alimentazione equilibrata o controllare alcune malattie quali ipertensione, diabete e obesità possano diminuire la probabilità di insorgenza della demenza e del decadimento cognitivo (Darley, 2017).

2.1 Cenni sulla demenza di Alzheimer

A tal proposito, prima di proporre un'analisi di alcuni studi, viene brevemente accennata la demenza di Alzheimer.

La malattia di Alzheimer, che prende il nome dal neurologo tedesco Alois Alzheimer che all'inizio del 1900 ne descrisse per primo le caratteristiche, è una demenza primaria degenerativa a esordio

insidioso e decorso progressivo e cronico (Darley, 2017; American Psychological Association, 2010). Si stima che attualmente circa il 5 percento della popolazione al di sopra dei 65 anni ne sia colpita, anche se in molti casi può manifestarsi con esordio precoce intorno ai 50 anni (De Beni & Borella, 2015, Capitolo 2). Solo l'1 percento dei casi di Alzheimer è causato dalla presenza di un'alterazione genetica, il restante 99 percento dei casi si manifesta in modo sporadico, ovvero in persone che non hanno familiarità con la patologia (De Beni & Borella, 2015, Capitolo 2). L'origine della malattia sembra essere legata all'alterazione del metabolismo della proteina precursore beta amiloide che non è chiaro per quale motivo venga metabolizzata in modo alterato e come conseguenza si viene a formare la beta amiloide, una sostanza neurotossica che porta a morte neuronale (De Beni & Borella, 2015, Capitolo 15).

Nel paziente alzheimeriano si evidenzia una diminuzione del peso del cervello, un'atrofia corticale che può essere globale o localizzata; per questo motivo è possibile notare un allargamento dei solchi e dei ventricoli ed un appiattimento delle circonvoluzioni cerebrali (Lavadas & Berti, 2014, Capitolo 8).

L'origine genetica della malattia causerebbe un malfunzionamento del precursore della proteina amiloide formando un accumulo all'interno delle placche senili. Questo porta ad una formazione di filamenti, tipici della degenerazione neurofibrillare e conseguente morte del neurone. L'attività acetilcolinesterasica, l'attività specifica dell'enzima responsabile della degradazione dell'acetilcolina, diminuisce drasticamente: questo avviene perché i neuroni che producono acetilcolina sono situati nelle regioni anteriori del cervello, i cui neuroni sono rarefatti a causa della malattia (De Beni & Borella, 2015, Capitolo 2).

Per avere una diagnosi certa della demenza di Alzheimer sarebbe opportuno effettuare un'autopsia, ma è bene specificare che questa è caratterizzata da specifici deficit cognitivi e comportamentali. L'Alzheimer mostra una progressione dei sintomi suddivisi in tre fasi. L'inizio della malattia è caratterizzato da cambiamenti di personalità come scarsa motivazione, apatia, perdita di interesse. Successivamente, la seconda fase è caratterizzata da disturbi del linguaggio, deficit nella capacità di

coordinazione, deficit di memoria. Nella terza e ultima fase si evidenziano afasia, aprassia e il paziente perde completamente l'autonomia nelle funzioni elementari (De Beni & Borella, 2015, Capitolo 15). Recenti studi (Protopapa et al., 2019; Montez et al., 2009; Requena-Komuro et al., 2020; Grady et al., 2001) mostrano come il paziente alzheimeriano abbia difficoltà nella corretta percezione del tempo.

L'ippocampo, struttura costituente la porzione mediale del lobo temporale, è uno dei maggiori responsabili dei deficit di memoria e di distorsione temporale: infatti questo può essere bersaglio dei processi neuropatologici e dell'atrofia, caratterizzanti l'Alzheimer; questa scoperta spiegherebbe la relazione che intercorre tra compromissione delle capacità di memoria e distorsione temporale, tipici di questa demenza (El Haj & Kapogiannis, 2016), (si veda La Figura 3).

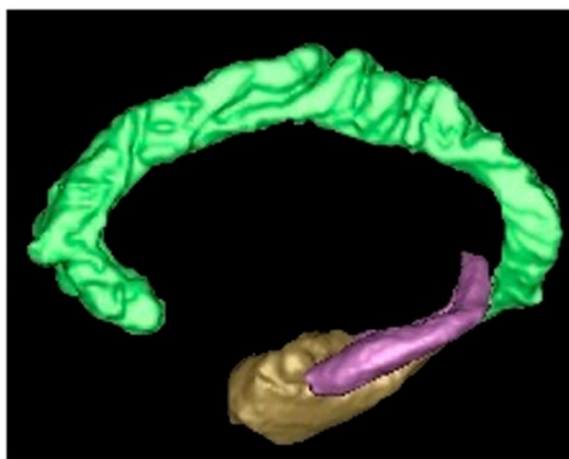


Figura 3: La parte viola, morfologicamente simile al cavalluccio marino, rappresenta l'ippocampo ed è implicato sia nella percezione del tempo sia nella memoria episodica (Fonte: Aging and mechanisms of Disease).

Nonostante a livello clinico nella malattia di Alzheimer vengano compromesse in maniera severa alcune funzioni cognitive quali le funzioni esecutive e la memoria episodica, alcune ricerche mostrano come i pazienti alzheimeriani possano manifestare deficit della distorsione temporale già nei primi stadi della malattia: basti pensare che tra i test cognitivi più utilizzati per la diagnosi di demenza troviamo il Mini Mental State Examination (MMSE), test neuropsicologico usato per

valutare la presenza di deterioramento cognitivo, che si apre con cinque domande inerenti l'orientamento temporale (El Haj & Kapogiannis, 2016).

2.2 Linee guida per la ricerca bibliografica: PRISMA

Per condurre la seguente ricerca bibliografica si fa riferimento a PRISMA Statement, ovvero le linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi. Esso è costituito da una checklist di 27 item il cui obiettivo principale è aiutare gli autori a migliorare il reporting di revisioni sistematiche di altri tipi di studi; PRISMA è uno strumento molto utile poiché le meta-analisi e le revisioni sistematiche hanno acquisito un ruolo sempre più importante per i professionisti sanitari che le utilizzano per tenersi aggiornati (Moher, et al., 2015). In questo specifico caso il codice deontologico degli psicologi italiani negli articoli 3 e 5 (“Lo psicologo considera suo dovere accrescere le conoscenze sul comportamento umano ed utilizzarle per promuovere il benessere psicologico dell’individuo, del gruppo e della comunità...”; “Lo psicologo è tenuto a mantenere un livello adeguato di preparazione e aggiornamento professionale, con particolare riguardo ai settori nei quali opera. La violazione dell’obbligo di formazione continua, determina un illecito disciplinare che è sanzionato sulla base di quanto stabilito dall’ordinamento professionale...”) esorta lo psicologo ad aggiornarsi costantemente facendo riferimento, secondo l’articolo 7 (“Nelle proprie attività professionali, nelle attività di ricerca e nelle comunicazioni dei risultati delle stesse, nonché nelle attività didattiche, lo psicologo valuta attentamente, anche in relazione al contesto, il grado di validità e di attendibilità di informazioni, dati e fonti su cui basa le conclusioni raggiunte; espone, all’occorrenza, le ipotesi interpretative alternative, ed esplicita i limiti dei risultati...”) a dati di letteratura scientifica, valutando attentamente il grado di attendibilità e validità delle informazioni (Consiglio Nazionale Ordine Psicologi, n.d.). Condurre una revisione sistematica è un processo sicuramente dinamico che dipende dall’obiettivo e dalla qualità degli studi a disposizione. PRISMA

sottolinea la differenza tra condurre e fare reporting di una ricerca: vi è una distinzione meno netta per la revisione sistematica rispetto al reporting di un singolo studio, dove reporting e conduzione sono strettamente correlati (Moher, et al., 2015).

PRISMA consta di 7 sezioni che vengono nominate in base all'ordine in cui si presentano: Titolo, Abstract, Introduzione, Metodi, Risultati, Discussione, Finanziamento. Nella tabella 1 sono state riportate solo le prime 4 sezioni ed in particolare la sezione metodi consta di 12 item (si vedano i 12 item della Tabella 1 evidenziati in azzurro); è stato inoltre indicato per ogni argomento se è stata seguita o meno la procedura per la stesura della presente rassegna (Moher, et al., 2015).

Sezione/Argomento	Numero item	Descrizione	Linea guida seguita
TITOLO	1	Identificare l'articolo come revisione sistematica, meta-analisi o entrambe.	NO
ABSTRACT	2	Fornire un abstract strutturato che includa: background, obiettivi, fonti dei dati, criteri di eleggibilità degli studi, partecipanti, interventi, metodi per la valutazione, risultati, limiti.	PARZIALMENTE
INTRODUZIONE	3/4	Descrivere il rationale della revisione nel contesto delle conoscenze già note ed esplicitare i quesiti della revisione utilizzando lo schema PICOS.	NO
PROTOCOLLO E REGISTRAZIONE	5	Indicare se esiste un protocollo della revisione, dove può essere consultato, e se disponibili fornire le informazioni relative alla registrazione, incluso il numero di registrazione.	NO
CRITERI DI ELEGGIBILITA'	6	Specificare le caratteristiche dello studio e riportare quelle utilizzate come criteri di eleggibilità, riportando le motivazioni.	Sì
FONTI DI INFORMAZIONE	7	Descrivere tutte le fonti di informazione della ricerca (es. database con l'intervallo di tempo coperto, contatto con gli autori per identificare ulteriori studi), riportando la data dell'ultima ricerca effettuata.	Sì
RICERCA	8	Riportare la strategia di ricerca bibliografica completa per almeno un database, includendo tutti i filtri utilizzati, per garantirne la riproducibilità.	Sì
SELEZIONE DEGLI STUDI	9	Rendere esplicito il processo di selezione degli studi (es. screening, eleggibilità, inclusione nella revisione sistematica e, se applicabile, nella meta-analisi).	Sì
PROCESSO DI RACCOLTA DATI	10	Descrivere il metodo per l'estrazione dei dati dai report (es. moduli guidati, indipendentemente, in doppio) e ogni processo per ottenere e confermare i dati dai ricercatori.	NO
CARATTERISTICHE DEI DATI	11	Elencare e definire tutte le variabili per le quali i dati sono stati cercati e ogni assunzione e semplificazione effettuata.	Sì
RISCHIO DEI BIAS NEI SINGOLI STUDI	12	Descrivere i metodi utilizzati per valutare il rischio di bias nei singoli studi (precisando se la valutazione è stata fatta a livello di studio o di outcome) e come questa informazione è utilizzata nella sintesi dei dati.	NO
MISURE DI SINTESI	13	Indicare le principali misure di sintesi (es. rischio relativo, differenza tra medie).	Sì
SINTESI DEI RISULTATI	14	Descrivere i metodi per gestire i dati e combinare i risultati degli studi, se applicabile, includendo misure di consistenza per ciascuna meta-analisi.	Sì
RISCHIO DI BIAS TRA GLI STUDI	15	Specificare qualsiasi valutazione del rischio di bias che può influire sulla stima cumulativa (es. bias di pubblicazione, reporting selettivo tra gli studi).	Sì
ANALISI AGGIUNTIVE	16	Descrivere i metodi delle eventuali analisi aggiuntive (es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta-regressioni), indicando quali erano predefinite.	NO

Tabella 1. Versione adattata della tabella di Moher et al., 2015. PRISMA Statement. Sezioni: Titolo, Abstract, Introduzione, Metodi. Per ogni item è indicato se è stata seguita o meno tale linea guida.

2.3 Introduzione alla revisione sistematica e alla meta-analisi

Con lo sviluppo della scienza è sempre più importante che le decisioni prese dai professionisti della sanità e dai ricercatori siano basate su evidenze scientifiche (Berlin, & Golub, 2014). Quindi come già detto in precedenza, risulta fondamentale avere conoscenze approfondite ed aggiornate. La review e la meta-analisi sono tipologie di studi che non forniscono dati nuovi, però hanno lo stesso enorme importanza in quanto permettono di avere un quadro riassuntivo delle evidenze scientifiche presenti su uno specifico argomento: sono il miglior metodo che permette di sintetizzare le prove scientifiche di un ambito particolare. Forniscono una stima complessiva dell'effetto che supera i limiti di dimensione dei singoli studi, in modo specifico per gli studi che sono caratterizzati da campioni di piccole dimensioni. Inoltre costituiscono una misura obiettiva e riproducibile, permettendo così di evitare problemi di conflitti d'interesse e di opinioni autorevoli. Un aspetto non trascurabile è che sono poco costosi e relativamente veloci (Murad, Asi, Alsawas & Alahdab, 2016).

2.3.1 La piramide delle evidenze

Secondo il modello della piramide delle evidenze gli studi scientifici si possono ordinare per gradi di accuratezza, affidabilità, ridotti margini di errore e minima vulnerabilità a bias derivanti da fattori confondenti che potrebbero aver alterato i risultati (Berlin & Golub, 2014). Il presente modello si basa sul fatto che non può venire attribuito lo stesso valore a tutti gli studi; essendo che questi ultimi non possono essere posti sullo stesso piano, è stato sviluppato il così detto “Modello a piramide” proprio per creare una gerarchia delle fonti scientifiche dal livello più basso a quello più elevato (si veda la Figura 4). Nella versione classica la meta-analisi e la revisione sistematica sono state collocate al vertice della piramide, ma alcuni ricercatori sostengono che esistano diverse argomentazioni contrarie (Murad et al., 2016). La principale modifica si riferisce alla cima della piramide, dove nella versione classica si trovano meta-analisi e revisione sistematica. È stata apportata questa significativa

modifica alla piramide delle evidenze in quanto il processo di valutazione consta di due fasi: nella prima viene valutata la credibilità del processo di revisione (ricerca nella letteratura scientifica e scelta rigorosa degli studi da selezionare) e, qualora la revisione dovesse essere ritenuta credibile, allora si procede con la valutazione della certezza dell'evidenza. Infatti una buona meta-analisi con basso rischio di bias non può essere paragonata ad una meta-analisi di studi osservazionali a più alto rischio di bias (Murad et al., 2016).



Figura 4. Versione adattata del grafico a piramide dei livelli di evidenza di Murad et al., 2016. Nella meta-analisi e review sistematica l'informazione è filtrata (le ricerche sono state sintetizzate e valutate attraverso l'analisi dei dati); procedendo dall'alto verso il basso, dagli studi clinici randomizzati alla ricerca in vitro, l'informazione risulta essere non filtrata, ovvero le informazioni trovate includono ricerche originali che non sono ancora state sintetizzate.

2.3.2 Revisione sistematica

La revisione sistematica, detta anche review sistematica, è un tipo di review in cui la ricerca bibliografica non è lasciata a discrezione degli autori, ma tutti gli studi scientifici che si trovano nella letteratura riguardo l'argomento sono citati (Murad et al., 2016). Il termine "sistematica" allude al fatto che gli autori hanno applicato regole specifiche alla ricerca in letteratura. Cinque sono le fasi che caratterizzano la review sistematica:

- I. stesura di un protocollo di ricerca,
- II. definizione dei criteri in inclusione ed esclusione,
- III. ricerca bibliografica,
- IV. valutazione della qualità degli studi,
- V. riassunto critico dei risultati.

2.3.3 Meta-analisi

La meta-analisi è un tipo particolare di review sistematica nella quale è stata svolta l'analisi statistica tale da ottenere un risultato che è in grado di riassumere gli studi d'origine (Murad et al., 2016). È molto importante quindi sapere che una meta-analisi include una revisione sistematica, ma una review sistematica non implica assolutamente una meta-analisi. In questo specifico caso gli studi analizzati devono essere esenti da bias, devono essere uniformi e non troppo dissimili per disegno ed outcome tale da poter poi essere comparati. La meta-analisi permette di aumentare la potenza statistica grazie all'associazione di più studi, potrebbe accadere che sia la stessa meta-analisi a dimostrare l'efficacia di un intervento prima che quest'ultimo emerga da un singolo studio sufficientemente potente (Berlin, & Golub, 2014). I limiti della meta-analisi sono che il suo esito dipende dalla qualità degli studi considerati, può fornire risultati diversi a seconda dell'importanza assegnata ai vari studi e del metodo

di analisi, può trovare dei bias ed errori metodologici, senza però poterli correggere (e.g. bias di pubblicazione).

Rispetto alla revisione sistematica, essa differisce per i seguenti motivi:

- non necessariamente considera tutta la letteratura pubblicata,
- descrive i criteri di inclusione e di esclusione di ogni studio preso in considerazione,
- i risultati dei vari studi vengono analizzati statisticamente.

Sette sono le fasi proprie della meta-analisi:

- I. Stesura di un protocollo di ricerca,
- II. Definizione dei criteri di inclusione/esclusione,
- III. Individuazione della bibliografia,
- IV. Valutazione della qualità degli studi,
- V. Estrazione dei dati degli studi individuali,
- VI. Combinazione statistica dei singoli studi e presentazione dei risultati,
- VII. Interpretazione e commento dei risultati complessivi.

2.4 Rischio di bias di pubblicazione

Il bias in statistica è inteso come l'errore sistematico che può verificarsi negli studi e nelle prove. In questo caso però si può parlare di bias di pubblicazione ovvero quegli errori che possono verificarsi in qualsiasi fase del processo di ricerca, può infatti interessare la fase di ricerca, di svolgimento, l'analisi dei dati e la presentazione dei dati. Il concetto di bias di pubblicazione è stato introdotto da Theodor D. Sterling verso la metà del secolo scorso (Garo, 2018). Si tratta di un errore sistematico di pubblicazione, ovvero indica la tendenza a pubblicare ricerche con risultati positivi (i pazienti con

demenza di Alzheimer hanno distorsione temporale), tralasciando quelle con risultati negativi (non tutti i pazienti con Alzheimer presentano distorsione temporale). Questo tipo di bias può emergere a causa di un'incompletezza della ricerca, dovuta a diversi fattori:

-i ricercatori non presentano i risultati, conducendo al bias di non risposta, l'errore in questo specifico caso deriva dall'assenza dei rispondenti invece che dalla raccolta di dati erronei;

-omissione di fonti di lingua inglese;

-sperimentazioni non pubblicate.

L'evidenza sopra citata è stata dimostrata da Sterling proprio perché aveva notato che gli studi che presentavano risultati statisticamente significativi avevano maggiore probabilità di essere pubblicati.

È ben chiaro che questo però ostacola la ricerca perché alcuni metodi, seppur considerati validi venivano scartati in base all'esito negativo. Al fine di cercare di arginare questo problema, alcune riviste scientifiche internazionali come Science, una delle riviste più prestigiose in campo scientifico, chiedono che gli studi presentati per la pubblicazione siano per-registrati (registrando uno studio prima della fase di raccolta dati e di analisi) con organizzazioni come il Center for Open Science (Garro, 2018).

2.5 La mia ricerca bibliografica

Una premessa fondamentale e doverosa da fare è che la ricerca bibliografica che qui presento e commento non può essere considerata esaustiva in quanto sono stati consultati solo PsycINFO e Google Scholar e non altri database di letteratura scientifica altrettanto autorevoli come Pubmed, Biomed Central, Scopus, Embase e libreria Cochrane. Sono otto le pubblicazioni individuate tramite PsycINFO e 2 tramite Google Scholar (Requena-Komuro et al., 2020; Ma, Zhuo, Ma, Li, & Li, 2020).

Per l'individuazione del materiale bibliografico è stato consultato PsycINFO (EBSCO, uno dei principali fornitori di database per la ricerca), una banca dati curata dall'American Psychological

Association (APA) che offre accesso alla letteratura internazionale utilizzata nel campo delle scienze comportamentali e della salute mentale (Berlin, & Golub, 2014). Per ricercare studi o metanalisi su PsycINFO è necessario compilare i campi proposti dal database.

In riferimento a questo sono state usate queste 3 parole- chiave principali nei seguenti campi:

-All fields: è stata inserita la parola-chiave “*Time Perception*” o “*Time Estimation*” per identificare il tema generale di interesse.

-All fields: è stata inserita la seguente parola “*Alzheimer’s disease*” o “*Dementia or Alzheimers*” per circoscrivere la popolazione di riferimento.

-All fields: è stata inserita la parola “*Perception*” o “*Altered Perception*” o “*Distortion*” o “*Alteration*” (l’uso di questo termine non ha prodotto risultati nella ricerca) per circoscrivere la presente ricerca bibliografica alle sole rassegne o studi che trattano la percezione temporale.

Questa ricerca di letteratura scientifica è stata condotta tra il 23 febbraio ed il 23 aprile 2022 e complessivamente si sono ottenuti 58 studi (la maggior parte trattasi di ricerche originali). Le parole-chiave sono state tra loro combinate utilizzando AND: esso è un operatore logico il cui risultato è vero solo se ciascuna proposizione è vera, mentre è falso in ogni altro caso. Le ricerche singole sono state poi unite per mezzo dell’operatore logico OR, al fine di escludere ripetizioni (si veda la Tabella 2). Sono stati inoltre selezionati i seguenti domini:

-Language: English con lo scopo di avere quante più ricerche possibili che si basino sulla letteratura scientifica internazionale;

-Age of Groups: (65 years and older) in quanto la malattia di Alzheimer esordisce nella maggior parte dei casi dopo i 60 anni: il 7% dei casi tra 65 e 74 anni; 53 % dei casi tra 75 e 84 anni; 40 % dopo gli 85 anni (EpiCentro, 2018);

-Document Type: Journal Articles.

I criteri di inclusione adottati per selezionare adeguatamente le ricerche sono i seguenti:

-pertinenza dell'argomento per la specifica rassegna: alterazione della percezione temporale in pazienti con demenza di Alzheimer.

-Presenza obbligatoria di un gruppo di controllo.

-Partecipanti anziani con presunta o accertata diagnosi di Alzheimer, con possibile presenza di altri disturbi come disturbi comportamentali e sintomi psichiatrici (spesso in concomitanza con l'Alzheimer).

Inoltre di seguito, nella Tabella 3 sono state riportate le motivazioni di esclusione dei 50 studi individuati tramite PsycINFO per la presente rassegna. Gli articoli trovati su PsycINFO sono in totale 58, di cui 50 esclusi ed i restanti 8 sono stati analizzati nella presente rassegna.

All Fields	Operatore logico	All Fields	Operatore logico	All Fields	Risultati
Parola chiave 1		Parola chiave 2		Parola chiave 3	
Time perception	AND	Alzheimer's disease	AND	Perception (Keywords)	8
Time perception	AND	Alzheimer's disease	AND	Perception (Title)	5
Time perception	AND	Dementia or Alzheimers	AND	Perception (Keywords)	14
Time perception	AND	Dementia or Alzheimers	AND	Perception (Title)	9
Time perception	AND	Alzheimer's disease	AND	Altered perception (Keywords)	0
Time perception	AND	Alzheimer's disease	AND	Altered perception (Title)	0
Time estimation	AND	Alzheimer's disease	AND	Perception (Keywords)	6
Time estimation	AND	Alzheimer's disease	AND	Perception (Title)	2
Time estimation	AND	Dementia or Alzheimers	AND	Perception (Keywords)	10
Time estimation	AND	Dementia or Alzheimers	AND	Perception (Title)	4

-Lingua: English
 -Age Group: age 65 years and older
 -Document Type: Journal Articles
 -Totale risultati: 58

Tabella 2. Passaggi eseguiti per la ricerca bibliografica su PsycINFO.

*Sono state inserite anche le combinazioni che hanno prodotto zero risultati.

Motivazione esclusione	Numerosità
Mancanza di un gruppo di controllo	17
Mancanza di medie	9
I partecipanti hanno diagnosi di Parkinson	2
I partecipanti hanno diagnosi di disturbi neurocognitivi HIV associati (HAND)	1
I partecipanti hanno diagnosi di demenza frontotemporale	1
I partecipanti hanno avuto un ictus	1
La pubblicazione si concentra sulla percezione visiva in pazienti con Alzheimer	1
La pubblicazione si concentra su pazienti con demenza, ma terminali	1
La pubblicazione si concentra sui caregivers di pazienti con Alzheimer	1
Full text non trovato	16

Tabella 3. Motivazioni di esclusione degli studi per la rassegna e loro numerosità.

Già dai dati qui sopra riportati, è possibile ottenere importanti informazioni, ovvero il numero di studi che trattano pazienti con Alzheimer è piuttosto esiguo, nonostante l'incremento globale di questa. Come riportano alcuni studi (Brooks, Savitch, & Gridley, 2017; Lepore, Shuman, Wiener, & Gould, 2017) il motivo principale sembrerebbe essere la difficoltà di includere partecipanti con la malattia di Alzheimer (si veda il sottoparagrafo 2.8.4.1 "Principi etici dell'inclusione di partecipanti con Alzheimer").

2.6 Classificazione degli studi considerati

Per rendere più agevole l'analisi ed il confronto degli studi sperimentali selezionati è stata costruita una tabella in cui sono stati riportati gli studi classificati in base alle seguenti caratteristiche: "Studio", "Focus studio"; "Setting"; "Compiti temporali" e "Test eseguiti" (si veda l'Appendice A). Di seguito per ogni studio sperimentale sono state riportate le seguenti caratteristiche:

- introduzione agli studi;
- caratteristiche dei partecipanti: nel gruppo sperimentale, gli autori degli studi presi in esame hanno escluso i soggetti che hanno malattie neurologiche (ictus, epilessia e sclerosi multipla) o lesioni cerebrali tali da compromettere ulteriormente il funzionamento cognitivo del partecipante;
- setting: in laboratorio, in casa di cura, in ospedale (reparto neurologia) e principi etici nell'includere partecipanti con demenza negli esperimenti;
- tipo di controllo usato nello studio sperimentale: condizione di controllo attivo o passivo.

2.7 Caratteristiche degli studi

2.7.1. Introduzione agli studi

Dei 10 studi selezionati (si veda l'Appendice A) che trattano la distorsione della percezione temporale nella demenza di Alzheimer:

- la pubblicazione di Papagno, Allegra, Cardaci (2003) ha come scopo quello di comprendere se l'attenzione o la memoria (o entrambe) contribuiscono alla percezione temporale e se l'avere un'alterazione in una delle due cause una alterazione della percezione del tempo. I ricercatori si sono focalizzati sui tipi di errori che alterano la percezione della durata temporale. Sono stati utilizzati a tal scopo differenti paradigmi come quello della stima verbale e della riproduzione verbale;

-la pubblicazione di Rueda e Schmitter-Edgecombe (2009) sottolinea come stimare correttamente il tempo sia un'abilità fondamentale soprattutto per poter svolgere correttamente le attività quotidiane. Entrambi i gruppi, quello sperimentale e quello di controllo hanno svolto compiti inerenti la percezione temporale rifacendosi al paradigma di stima temporale;

-la pubblicazione di Bangert (2012) pone il focus principale sui primi stadi della malattia di Alzheimer, evidenziando come un'alterazione della percezione del tempo potrebbe essere uno dei principali campanelli d'allarme per porre diagnosi di demenza. Questo aspetto viene valutato tramite un compito di tapping;

-la pubblicazione di El Haj, Moroni, Samson, Fasotti, Allain, (2013) sottolinea che la maggior parte dei pazienti con Alzheimer hanno una marcata compromissione della percezione temporale, in quanto tendono a mostrare significative alterazioni nel giudizio di intervalli di tempo. In riferimento alla percezione prospettiva del tempo, i partecipanti hanno il compito di stimare la durata di specifici intervalli di tempo. Non viene, invece esaminata la percezione temporale retrospettiva;

-la pubblicazione di El Haj, Omigie, Moroni (2014) tratta molto similmente a quella di Papagno et al. (2003) come l'attenzione sia collegata alla percezione temporale. Lo studio compara la durata percepita da un gruppo di soggetti con demenza di Alzheimer durante compiti che richiedono sia elevate risorse attentive sia basse risorse attentive. I partecipanti, in entrambe le condizioni, non erano consapevoli che i compiti che stavano svolgendo avevano lo scopo di indagare il costrutto di percezione temporale;

-la pubblicazione di Costa, Rocha, Machado (2016), similmente a quella di El Haj et al., (2013) indaga nei pazienti con malattia di Alzheimer la capacità di stimare la durata temporale retrospettiva in una sessione di assessment neuropsicologico;

-la pubblicazione di El Haj, Kapogiannis, Antoine (2019) sottolinea come vi siano tre tipi di orientamento temporale nella malattia di Alzheimer: l'orientamento presente-egonistico per cui la persona si focalizza sulle sensazioni presenti che sta vivendo senza considerare il futuro, l'orientamento presente-fatalistico caratterizzato da bias di mancanza di speranza nei confronti del futuro e l'orientamento al futuro dove le persone si focalizzano sul raggiungimento di obiettivi personali e azioni presenti con conseguenze future;

-la pubblicazione di El Haj (2020) fa una valutazione della percezione temporale associata alla confabulazione spontanea o provocata. La confabulazione spontanea è associata ad un'incapacità di riconoscere l'ordine temporale delle informazioni memorizzate, con conseguente produzione di un ricordo errato, mentre la confabulazione provocata sembra dipendere da fenomeni di memoria carente, ovvero sia maggiore è la volontà di negare il deficit cognitivo, più il paziente è incline a confabulare;

-la pubblicazione di Ma, Zhuo, Ma, Li, Li (2020) si focalizza su soggetti che durante lo svolgimento di specifici compiti, sono stati sottoposti a risonanza magnetica funzionale (fMRI). Nel presente studio si fa riferimento al pattern di co-attivazione usato per dimostrare l'esistenza di eventuali differenze delle dinamiche cerebrali cognitive in pazienti con Alzheimer, in anziani con normale funzionamento cognitivo e in pazienti con deterioramento cognitivo di lieve entità;

-la pubblicazione di Requena-Komuro et al. (2020) si riferisce a quanto sia importante avere la consapevolezza dello scorrere del tempo. La percezione del tempo, nonché lo scorrere di questo non viene solo indicata da strumenti di indicazione del tempo come l'orologio o il calendario, bensì è un costrutto psicologico complesso, ma anche flessibile. Le malattie neurodegenerative hanno fenotipi separati di consapevolezza temporale anormale.

2.7.2. Caratteristiche dei partecipanti

Nella seguente rassegna, gli studi presentati prendono in esame 804 partecipanti (range d'età 67-75 anni), di cui 444 partecipanti assegnati alla condizione sperimentale e 360 partecipanti assegnati alla condizione di controllo (si veda la Tabella 4). Essi presentano diverse condizioni:

-nel gruppo sperimentale sono sempre presenti anziani con diagnosi di demenza di Alzheimer, con compromesso funzionamento cognitivo lieve, moderato o grave. In tutti gli studi, i criteri di esclusione per poter partecipare alla ricerca sono: avere malattie neurologiche o danni cerebrali tali da causare un ulteriore peggioramento cognitivo e non avere una normale acuità visiva ed uditiva;

-tutti i partecipanti presi in considerazione hanno almeno un medio livello di istruzione, tale da permettere al soggetto di leggere correttamente, comprendere il compito, tenendo conto del funzionamento del paziente e rispondere ai test;

-a quasi tutti i partecipanti con demenza di Alzheimer (esclusi i partecipanti dello studio di El Haj et al., 2013) è stato somministrato il Mini Mental State Examination (MMSE), un breve test neuropsicologico che ha lo scopo di valutare senza pretesa di completezza, ma con una certa affidabilità, lo stato neuro-cognitivo e funzionale di un individuo. Permette attraverso brevi ma mirate domande di indagare diversi domini quali: memoria, attenzione, orientamento (verso la propria persona e verso l'esterno), linguaggio. A tal proposito è stato utilizzato per valutare la gravità della demenza in quei soggetti che hanno ricevuto diagnosi di Alzheimer (Bangert, 2012; Costa et al., 2016; El Haj, 2020; El Haj et al., 2014, 2019; Ma et al., 2020; Papagno et al., 2003; Requena-Komuro et al., 2020; Rueda et al., 2009).

Gli altri test maggiormente utilizzati e somministrati ai partecipanti in relazione a compiti per verificare l'alterazione e la distorsione della percezione temporale sono i seguenti:

-Wechsler memory scale: test di memoria che valuta nel dettaglio il funzionamento della memoria a breve e, la memoria a lungo termine in diversi contesti: neurologico, psichiatrico e medico. Valuta in

particolare la memoria episodica, la memoria di lavoro visuo-spaziale (Papagno et al., 2003; Rueda et al., 2009; Bangert, 2012; Ma et al., 2020);

-Drawing clock test (test dell'orologio): al paziente viene chiesto di riempire con i numeri delle ore un cerchio di 10 cm e disegnare le lancette in modo che indichino le "quattro meno venti": il disegno permette di diagnosticare una compromissione moderata. In fase di disegno le funzioni di pianificazione, organizzazione e coordinazione dei successivi momenti esecutivi, sono svolte in particolare da circuiti situati nei lobi frontali, invece i movimenti della mano sono controllati sia dalla corteccia motoria sia da circuiti frontali che traducono il messaggio-comando verbale in rappresentazione grafo-motoria monitorandone l'esecuzione e correggendo eventuali errori. La conoscenza delle basi neurofisiologiche del test ci dimostra quante funzioni possano essere indagate con un semplice disegno e come il clock drawing test sia un ideale ed utilissimo complemento dei test cognitivi classici, in particolare nella diagnosi precoce dell'Alzheimer (El Haj et al., 2013; El Haj et al., 2019; Costa et al., 2016);

Studio	Numerosità gruppo sperimentale	Numerosità gruppo di controllo	Età media (ds)		Scolarità media (ds)		Media MMSE	
			Gr. Sper.	Gr. Controllo	Gr. Sper.	Gr. Controllo	Gr. Sper.	Gr. Controllo
Papagno et al., 2003	21	21	71.86 (8.95)	72.24 (6.80)	8.95 (5.13)	9.14 (5.22)	Missing	Missing
Rueda et al., 2009	24	24	70.96 (9.79)	72.54 (8.84)	16.17 (2.58)	16.29 (2.85)	Missing	Missing
Bangert, 2012	97	119	75.6 (7.54)	74.62 (7.42)	15.07 (2.60)	15.59 (2.83)	27.00 (3.16)	29.01 (1.27)
El Haj et al., 2013	17	17	71.94 (6.74)	68.50 (7.63)	8.81 (2.51)	10.50 (3.22)	21.44 (1.78)	28.25 (1.52)
El Haj et al., 2014	17	18	71.65 (6.53)	68.28 (7.90)	9.00 (2.55)	10.28 (3.14)	21.53 (1.77)	28.22 (1.59)
Costa et al., 2016	150	25	70.4 (10.8)	66.9 (11.1)	4.98 (3.68)	4.65 (4.09)	21.03 (6.15)	24.19 (5.56)
El Haj et al., 2019	30	33	71.57 (7.03)	68.94 (5.63)	8.57 (2.61)	9.64 (2.82)	21.90 (1.49)	28.36 (1.29)
El Haj, 2020	31	31	70.71 (5.44)	70.00 (5.00)	8.16 (2.57)	9.00 (2.10)	19.10 (3.19)	20.00 (3.10)
Ma et al., 2020	29	40	74.2 (7.4)	75.00 (6.30)	Missing	Missing	21.2 (3.4)	29.0 (1.6)
Requena-Komuro et al., 2002	28	32	70.4 (7.8)	68.2 (6.90)	14.9 (2.0)	16.1 (2.4)	18.1 (6.6)	29.8 (0.4)
Totale	444	360						

Tabella 4: Caratteristiche demografiche riportate negli studi del campione suddiviso in sperimentale e controllo.

2.7.3 Setting

Degli studi scelti che trattano l'alterazione della percezione temporale in anziani con demenza di Alzheimer:

-i test e le suddette misurazioni sono stati eseguiti da uno sperimentatore in laboratorio (Papagno et al., 2003; Rueda et al., 2009; Bangert, 2012; El Haj et al., 2020; Ma et al., 2020; Requena-Komuro et al., 2020);

-i test sono stati somministrati in una casa di cura per anziani o nell'abitazione privata dei partecipanti (El Haj et al., 2013; El Haj et al., 2019; El Haj, 2020);

-i test sono stati somministrati in ospedale (reparto neurologia), (Costa et al., 2016; Ma et al., 2020).

Somministrare i test in laboratorio è diverso dal somministrarli in ospedale o in una casa di cura. In laboratorio la procedura di somministrazione, ugualmente alla manipolazione delle variabili è controllata completamente dallo sperimentatore. Il contesto laboratoriale permette di avere misure accurate ed inoltre è più facile replicare uno studio di laboratorio in quanto la procedura utilizzata è standardizzata e permette di avere un più preciso controllo delle variabili indipendenti. Un aspetto critico della situazione di laboratorio è che i partecipanti, a causa della natura artificiale del laboratorio, potrebbero mettere in atto comportamenti che nella vita reale non adotterebbero: questo fa sì che vi sia una bassa validità ecologica e di conseguenza è difficile generalizzare i risultati ad un contesto di vita reale, soprattutto nel caso di pazienti con malattia di Alzheimer. Inoltre gli effetti sperimentali potrebbero divenire variabili confondenti, ossia variabili causali che influenzano sia le variabili dipendenti che le indipendenti (Beastall, Kumar Dala, Hoyaranda, Sandra, & Steenkamp, 2016).

Negli studi condotti in ospedale (Costa et al., 2016; Ma et al., 2020) o nelle case di cura (El Haj et al., 2013; El Haj et al, 2019; El Haj et al., 2020), il comportamento del soggetto ha una validità ecologica superiore rispetto al setting di laboratorio in quanto vi sono meno aspetti che influenzano i risultati, ovvero sia alcuni partecipanti non sanno nemmeno di essere sottoposti ad uno studio, perciò

non si verifica l'effetto di reattività comportamentale (Beastall, et al., 2016). In letteratura vi sono delle evidenze che dimostrano che per il paziente con Alzheimer svolgere un esperimento in un ambiente conosciuto come il reparto dell'ospedale o la casa di cura abbia effetti positivi sui processi di memoria, attenzione e apprendimento (Boman, Lindstedt, Hemmingsson, Bartfai, 2004).

2.7.4 Principi etici dell'inclusione di partecipanti con Alzheimer

In passato le persone che avevano una diagnosi di demenza di Alzheimer venivano spesso escluse dagli esperimenti, in primis perché venivano considerate incapaci di comunicare verbalmente i loro pensieri ed emozioni, in secondo luogo perché questi pensieri e emozioni non venivano considerati di validità questionabile ed indagabile (Brooks et al., 2017).

A questo proposito, nel 2005 è stato stilato il Mental Capacity Act (Brooks et al., 2017) che si basa sull'assunto per cui una persona viene ritenuta incapace di prendere decisioni per sé stessa, se è incapace di:

- capire le informazioni rilevanti ed importanti per la presa di una decisione;
- immagazzinare le informazioni;
- usare o considerare l'informazione come parte del processo di prendere decisioni
- comunicare la sua decisione (sia parlando, usando la lingua dei segni o in altri modi).

Pazienti con demenza di Alzheimer all'ultimo stadio potrebbero non essere in grado di comprendere i dettagli di un progetto di ricerca complesso e quindi non sarebbero nemmeno in grado di firmare e comprendere il consenso informato per divenire partecipanti dell'esperimento, ma potrebbero essere capaci di decidere di rispondere a delle semplici domande in quanto consapevoli che saranno usate per utili scopi di ricerca (Brooks et al., 2017).

È chiaro che includere negli esperimenti persone con Alzheimer è molto diverso rispetto a persone con normale funzionamento cognitivo. Questi studi possono includere servizi sanitari e setting di supporto o l'abitazione privata della partecipante malato.

Per condurre un esperimento col fine di preservare il benessere del paziente, è bene vengano rispettati dei principi etici che includono: il rispetto delle capacità di prendere decisioni, il benessere e la dignità del partecipante malato (Lepore et al, 2017). Secondo il primo principio, è anche importante proteggere gli individui con ridotta autonomia da eventuali danni psicofisici. Secondo il principio inerente il benessere, è d'obbligo massimizzare i benefici e ridurre i possibili danni causati dall'esperimento, l'ultimo principio inerente la dignità del partecipante malato, enfatizza che i partecipanti malati hanno uguale dignità e per questo devono essere trattati come gli altri partecipanti. Prima di condurre un esperimento, il partecipante (o il tutore legale) deve firmare il consenso informato in cui vengono esplicitati i principi etici, sottolineando i possibili rischi e benefici della ricerca. Sebbene la maggior parte delle persone con Alzheimer è in grado di esprimere il consenso o dissenso alla partecipazione all'esperimento, la mancanza di cooperazione da parte del partecipante durante l'esperimento potrebbe essere sintomo di atteggiamento passivo, sconforto, infelicità o frustrazione (Lepore et al., 2017).

2.8 Analisi dei dati

Uno dei principali problemi teorici e statistici è il così detto errore di misurazione, infatti ogni misurazione fatta è soggetta alla possibilità di errore a causa di uno strumento impreciso oppure di una operazionalizzazione errata. Questo chiaramente pone un problema di affidabilità di misurazione. Tramite il t test (test della differenza delle medie) viene sottolineata l'eventuale differenza tra due medie, ovvero se i campioni su cui sono state calcolate le medie provengono da popolazioni con parametri statistici uguali o diversi: purtroppo però questa informazione può essere solo vera o falsa quindi o vi è differenza oppure no tra le medie delle popolazioni.

Quindi, l'effetto trovato dipende anche da quanto è grande l'effetto che si vuole misurare: se un effetto è grande, lo troverò anche con campioni piccoli, se è piccolo mi servirà un campione ampio (Wilkinson, 1999).

La misura dell'effetto, detta anche "effect size" o dimensione dell'effetto viene definita come la misura statistica della dimensione di un effetto che può essere relativo alla differenza tra gruppi o all'associazione tra variabili. Indica quindi quanto è ampia la dimensione dell'effetto trovato: piccolo, medio e grande. Un'importante distinzione da fare è che esistono effect size standardizzati ed effect size non standardizzati: i primi danno una misura dell'effetto assoluta, slegata da ogni unità di misura, i secondi indicano una misura relativa all'effetto preso in esame (Rossi, 2022).

Questa misura è talmente importante che già a partire dal 1994 l'American Psychological Association, in linea con il pensiero di Wilkinson, incoraggiava i ricercatori nel campo delle scienze sociali, comportamentali e psicologiche a riportare questo valore nei loro studi (American Psychological Association, 1994). Il motivo principale è che l'effect size può essere utilizzato in sede di analisi dei dati sia per confrontare l'efficacia di diversi interventi di tipo cognitivo, sia per paragonare tra loro studi sperimentali diversi dal punto di vista statistico (Wilkinson, 1999).

Questa misura permette di calcolare gli effetti specifici di alterazione della percezione temporale descritti nei vari studi sperimentali. In questa rassegna verrà calcolato esclusivamente il d di Cohen: prima di descrivere i risultati principali emersi dall'analisi del d di Cohen, è utile introdurre brevemente questa specifica misura dell'effetto (si veda la Tabella 6). È doveroso riportare che per fare l'analisi dei dati, è stato utilizzato il software Jamovi, un software opensource ideato a partire da R studio.

2.8.1 Il d di Cohen

Da un punto di vista teorico e psicometrico, il d di Cohen è una delle più comuni misure dell'effect size (conosciuta anche come “dimensione dell'effetto”) ed indica la proporzione di accordo che esclude la quota dovuta al caso. Il d di Cohen è inoltre un numero libero dalle unità di misura originali (Cohen, 1988) ed in questo specifico caso il d di Cohen è calcolato con la seguente formula:

$$d = \frac{m_s - m_c}{\sigma_{sc}}$$

Dove:

- m_s indica la media del gruppo sperimentale

- m_c indica la media del gruppo di controllo

- σ_{sc} indica la deviazione standard aggregata dei due gruppi

Secondo Cohen l'indice oscilla fra 0 e 1 e propose una interpretazione generale del valore di d, dove $d = .20$ effetto piccolo; $d = .50$ effetto medio; $d = .80$ effetto grande. Spesso d supera il valore 1 e in letteratura questi valori vengono considerati enormi (huge), (Rossi, 2022). Tuttavia, lo stesso Cohen ha dato a questi valori una connotazione puramente indicativa esortando ad un ragionevole grado di flessibilità (Sawilowsky, 2009). Infatti nel 2009, lo statistico statunitense Shlomo Sawilowsky ha riconosciuto la necessità di revisionare le regole pratiche per l'interpretazione del d di Cohen sulla base di più aggiornate evidenze sperimentali emerse dalla letteratura scientifica (Sawilowsky, 2009). La Tabella 6 riporta i valori forniti dallo statistico per l'interpretazione del d di Cohen.

Grandezza effetto	Valore d di Cohen
Molto piccolo	$.01 \leq d < .20$
Piccolo	$.20 \leq d < .50$
Medio	$.50 \leq d < .80$
Grande	$.80 \leq d < 1.2$
Molto grande	$1.2 \leq d < 2.0$
Enorme (huge)	$d \geq 2.0$

Tabella 6. I valori proposti dallo statistico Sawilowsky (2009) per l'interpretazione del d di Cohen.

Facendo riferimento alla presente rassegna, negli studi sperimentali presi in considerazione, i partecipanti vengono suddivisi in due gruppi: nel gruppo sperimentale i partecipanti hanno diagnosi di demenza di Alzheimer (si veda la Tabella 4 per i punteggi ottenuti al MMSE), nel gruppo di controllo invece fanno parte individui adulti con normale funzionamento cognitivo (si veda la Tabella 4 per i punteggi ottenuti al MMSE). In questa rassegna sono stati esclusi, dagli autori degli studi esaminati, i partecipanti che hanno malattie neurologiche a carico del sistema nervoso centrale e periferico (sclerosi multipla, morbo di Parkinson, epilessia, malattie erodegenerative) in quanto spesso comportano una compromissione del funzionamento cognitivo. I partecipanti assegnati alla condizione di controllo svolgono quasi sempre gli stessi compiti del gruppo sperimentale: negli studi esaminati, vi è differenza tra soggetti sperimentali e soggetti di controllo dal punto di vista della performance cognitiva, in quanto la demenza di Alzheimer comporta deterioramento cognitivo.

Qualora vi fossero differenze nei test svolti per evidenziare eventuale discrepanza tra la percezione del tempo tra soggetti con Alzheimer e soggetti con normale funzionamento cognitivo, vuol dire che i partecipanti con Alzheimer percepiscono il tempo nello stesso modo di persone con funzionamento cognitivo non alterato. Al fine di valutare se tali differenze siano da ritenersi significative o da attribuire al caso i dati sono stati sottoposti a elaborazione con test statistici. Accertata la non casualità dei risultati è utile quantificare l'entità del loro effetto sulla prestazione inerente la percezione

temporale, utilizzando come già spiegato il d di Cohen. Basandoci su una prospettiva teorica Cohen ritiene che quando vengono confrontate due popolazioni vengono esplicitate due ipotesi:

-ipotesi nulla, indicata con H_0 : la differenza tra i gruppi nel valore del parametro di interesse è uguale a zero (Cohen, 1988). Stabilisce inoltre che i valori ottenuti sono puramente casuali.

-Ipotesi alternativa, indicata anche con H_1 : la differenza tra gruppi nel valore del parametro di interesse è diversa da zero (Cohen, 1988). Stabilisce quindi che i risultati ottenuti non sono casuali ma spiegabili secondo una qualche regola.

Vi sono due principali tipi di errori:

-errore di tipo I (α): indica la probabilità di commettere un errore rifiutando l'ipotesi nulla, quando H_0 è vera. Dove $1-\alpha$ è il livello di protezione del test;

-errore di tipo II (β): indica la probabilità di commettere un errore non rifiutando l'ipotesi nulla, quando H_0 è falsa. Accettando quindi l'ipotesi alternativa che, le due popolazioni sono diverse.

Dove $1-\beta$ è la potenza del test, ossia più alto è il valore della potenza, maggiore è la possibilità del test di identificare come corretta l'ipotesi alternativa quando questa è effettivamente vera (Cohen, 1988).

Il p-value invece è il livello di probabilità, rappresentato da α , con cui si commette un errore rifiutando l' H_0 . Esso può assumere diversi valori:

$$-\alpha = 0.05 \quad p \leq 0.05$$

$$-\alpha = 0.01 \quad p \leq 0.01$$

$$-\alpha = 0.001 \quad p \leq 0.001$$

Cohen afferma che è possibile utilizzare il termine "effect size" per indicare il grado in cui si rifiuta l'ipotesi nulla e si accetta l'ipotesi alternativa, ovvero il grado in cui un fenomeno è presente nella popolazione: maggiore è il valore dell'effect size, maggiore è il grado in cui il fenomeno di interesse si manifesta nella popolazione studiata (Cohen, 1988). Relativamente agli studi selezionati, è stato

calcolato il d di Cohen tra i punteggi dei soggetti sperimentali e dei controlli per ciascun compito (si veda la Tabella 7).

Studio	d di Cohen	Dimensione dell'effetto secondo Sawilowsky (2009)
Papagno et al., 2003	Missing	Missing
Rueda et al., 2009	-0.34	Assente
Bangert, 2012	0.87	Grande
El Haj et al., 2013	-0.70	Assente
El Haj et al., 2014	-3,52	Assente
Costa et al., 2016	-0.49	Assente
El Haj et al., 2019	0.70	Medio (Accordo)
El Haj, 2020	3.71	Enorme (Accordo)
Ma et al., 2020	Missing	Missing
Requena-Komuro et al., 2020	Missing	Missing

Tabella 7. Classificazione degli studi selezionati in base al risultato del d di Cohen secondo le indicazioni di Sawilowsky (2009) per la dimensione dell'effetto. Studi presentati in ordine cronologico.

2.8.2 Il Funnel Plot

Precedentemente (si veda Capitolo 2, paragrafo 2.4) è già stato accennato il rischio di incorrere in un bias di pubblicazione. Quando si esegue un'analisi degli effetti complessivi di molteplici studi sperimentali è doveroso considerare il bias di pubblicazione. Il bias di pubblicazione può portare ad una stima non corretta degli effetti complessivi degli studi (Borenstein, Hedges, Higgins & Rothstein, 2009). Esso viene definito come un errore sistematico che emerge a causa di una incompletezza della

ricerca, causata da sperimentazioni non pubblicate: infatti risulta essere molto probabile che studi che hanno un grande effect size o che descrivono effetti positivi e significativi vengano pubblicati, mentre studi sperimentali caratterizzati da un piccolo effect size o con dati statisticamente non significativi molto spesso non vengono pubblicati (Garo, 2018; Borenstein et al., 2009).

Affinché venga valutato l'impatto che il bias di pubblicazione ha sugli effetti complessivi, è necessario prendere in considerazione un modello che permetta di stimare la quantità di studi non pubblicati. Tale modello si basa sulle assunzioni circa il rapporto tra numerosità campionaria, probabilità di pubblicazione e dimensione dell'effetto: il bias di pubblicazione aumenta al diminuire della numerosità campionaria degli studi sperimentali (Garo, 2018), (si veda la Tabella 4).

Studi con numerosità campionaria grande hanno maggiore probabilità di essere pubblicati anche se ottengono risultati non statisticamente significativi. Vi è infatti una relazione direttamente proporzionale tra risorse economiche e temporali: all'aumentare del campione, aumenta l'investimento di risorse economiche e temporali.

Studi con numerosità campionaria moderata spesso non vengono pubblicati, ma è anche vero che una numerosità campionaria moderata produce significatività anche per effetti modesti.

Studi con numerosità campionaria piccola hanno maggiore probabilità di non essere pubblicati, infatti è molto probabile che solo effect size molto grandi siano significativi. Secondo tale modello, uno dei modi per considerare ed esaminare la relazione tra numerosità campionaria ed effect size è attraverso il Funnel Plot. Quest'ultimo è un grafico ad imbuto (da qui il nome "funnel" che significa "imbuto"), anche se alcuni autori lo denominano Christmas Tree per la sua forma ad albero di Natale. Esso è una rappresentazione grafica in cui gli studi sono rappresentati in maniera puntiforme: il Funnel Plot permette di mostrare la relazione tra la dimensione degli studi e l'effect size. Tradizionalmente il Funnel Plot è tracciato plottando l'effect size sull'asse delle ascisse e la dimensione del campione o la varianza sull'asse delle ordinate. In tempi recenti sono state proposte molte variazioni del Funnel

Plot: al posto della dimensione del campione viene utilizzato l'errore standard, così da poter distribuire in modo più ampio gli studi posti nella parte bassa del plot.

I Funnel Plot sono quasi sempre necessari per qualsiasi meta-analisi. La mancanza di tale valutazione comporta una perdita di valore del lavoro condotto, anche quando non vi sono bias. Gli studi con i campioni più ampi sono collocati nella parte superiore del Funnel Plot e solitamente sono collocati attorno all'effect size medio. Al contrario, gli studi con piccoli campioni si trovano nella parte inferiore del grafico e tendono a distribuirsi orizzontalmente. Se la distribuzione degli studi è simmetrica, molto probabilmente la meta-analisi non avrà problemi di bias di pubblicazione (Garo, 2020).

Alcuni indicatori dei publication bias sono: asimmetria nella distribuzione degli studi, marcata distribuzione degli studi con campioni maggiori nella parte alta, degli studi con campioni più piccoli nella parte bassa e mancanza di studi nella parte mediana e soprattutto non intorno all'effect size medio.

I Funnel Plot sono il primo step per cominciare ad indagare i publication bias. Data la natura di grafico, l'interpretazione del Funnel Plot ha delle connotazioni di valutazione soggettive in quanto si tratta prevalentemente di uno strumento esplorativo sul problema.

Per quanto riguarda gli studi esaminati nella presente rassegna, può considerarsi plausibile la presenza di un publication bias in quanto l'ispezione visiva del Funnel Plot ha evidenziato asimmetria nella distribuzione degli studi attorno alla media dell'effect size (si veda la Figura 5). È necessario ricorrere ad altri test statistici per valutare la presenza di bias di pubblicazione, in quanto come già spiegato l'ispezione visiva del Funnel Plot è spesso soggettiva (Garo, 2018; Garo 2020).

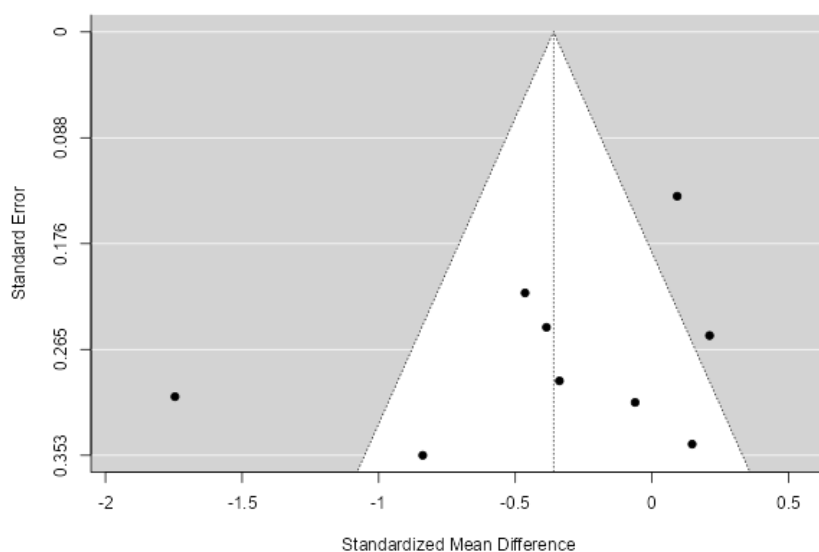


Figura 5: Funnel Plot degli studi selezionati circa l'alterazione della percezione temporale. Sull'asse delle x è collocato l'effect size; mentre su quella delle y c'è l'errore standard. Minore è l'errore standard, maggiore sarà la dimensione del campione.

2.8.3 Il Forest Plot

Il Forest Plot detto anche grafico a foresta, è stato sviluppato negli anni '70 ed è una rappresentazione grafica utilizzata nelle revisioni sistematiche e nelle meta-analisi in ambito scientifico. Viene utilizzato in ambito della ricerca scientifica come rappresentazione grafica dei risultati relativi a meta-analisi su studi clinici controllati e randomizzati (Cantley, 2016). Sebbene il Forest Plot possa assumere differenti configurazioni, viene solitamente rappresentato da due colonne divise da una linea tratteggiata. La linea verticale rappresenta il valore zero: qualora l'intervallo di confidenza di un singolo studio attraversasse questa linea, significa che non c'è alcuna differenza tra i due gruppi (gruppo sperimentale e di controllo) analizzati; la colonna di sinistra è costituita dall'elenco degli studi utilizzati in ordine cronologico, dall'alto verso il basso; mentre la colonna di destra è formata dai risultati che derivano dall'effect size di ogni singolo studio. Generalmente sono rappresentati da un punto, la cui posizione è data dal valore calcolato e da una linea orizzontale a tratto continuo che è l'intervallo di confidenza (Cantley, 2016). Relativamente agli studi selezionati, alcuni studi (Papagno et al., 2003 e Bangert, 2012) evidenziano che il gruppo sperimentale e quello di controllo

ottengono agli stessi test sulla percezione temporale punteggi piuttosto simili, mentre altri studi (El Haj et al., 2013; El Haj et al., 2019) evidenziano che il gruppo di controllo ha ottenuto punteggi migliori ai test, evidenziando così una distorsione temporale solo nei partecipanti con demenza di Alzheimer.

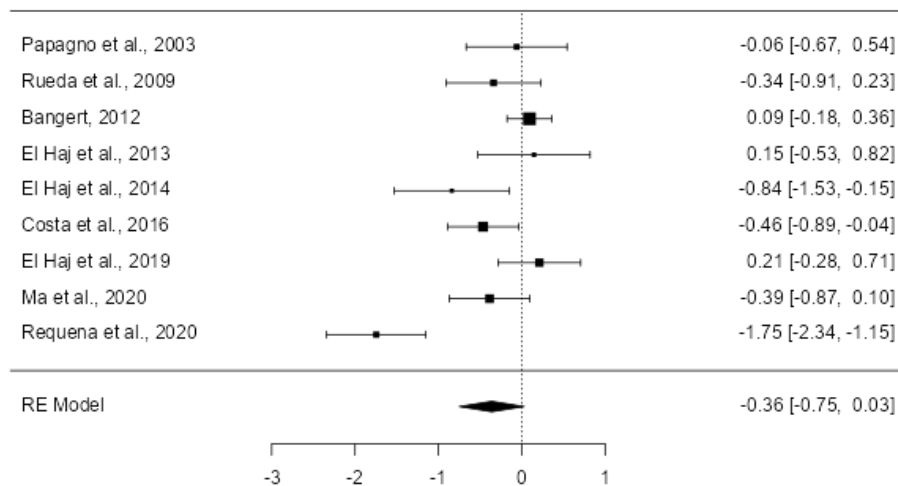


Figura 6: Forest Plot degli studi selezionati, la grandezza del quadrato indica il numero di partecipanti di ciascuno studio. Il così detto “diamante” nella parte bassa del grafico è la sintesi statistica dei risultati dai quali emerge che non vi è differenza tra gruppo di controllo e gruppo sperimentale, questo significa che non vi è differenza nella percezione temporale nei pazienti con Alzheimer e in quelli con normale funzionamento cognitivo.

2.8.4 Il Fail-Safe N di Rosenthal

Rosenthal introduce il concetto di “file drawer problem”, esso infatti afferma che “gli archivi di laboratori sono pieni di studi che per il 95 percento presentano risultati non significativi (con $p > .05$), mentre il restante 5 percento sono studi caratterizzati dall’errore di tipo I (si presenta durante la verifica di un’ipotesi statistica, quando l’ipotesi nulla, che è realmente vera, viene rifiutata erroneamente)” (Rosenthal, 1979). Questo si ripercuote sull’obiettività delle rassegne il cui scopo è indagare gli effetti complessivi delle ricerche che descrivono uno stesso evento sperimentale. Per questo motivo è fondamentale conoscere come si forma il bias di pubblicazione e cosa lo provoca.

Un altro strumento che rende possibile la valutazione del publication bias è il Fail-Safe N di Rosenthal, che va interpretato unitamente ad altre misure come l'ispezione visiva del Funnel Plot (1979). Il Fail-Safe N di Rosenthal è un valore che indica il numero di studi con effetto nullo che è necessario includere in una meta-analisi per portare il livello di significatività sopra la soglia di significatività statistica ($p > .05$). Tanto maggiore è il valore dell'indicatore, tanto più elevato sarà il numero degli studi con effetto nullo che sarebbe necessario includere nella meta-analisi per annullare la significatività statistica degli effetti complessivi. Infatti spesso gli studi con effect size nullo non vengono pubblicati oppure non vengono inseriti all'interno della meta-analisi (bias di pubblicazione). Inoltre il Fail-Safe N è una misura che va interpretata unitamente ad altre misure come l'ispezione visiva del Funnel Plot (si veda Capitolo3, paragrafo 3.2). Relativamente agli studi selezionati non sono emersi valori particolarmente elevati (si veda la Figura 7). In base all'analisi fatta precedentemente, si può dimostrare come non vi siano bias di pubblicazione.

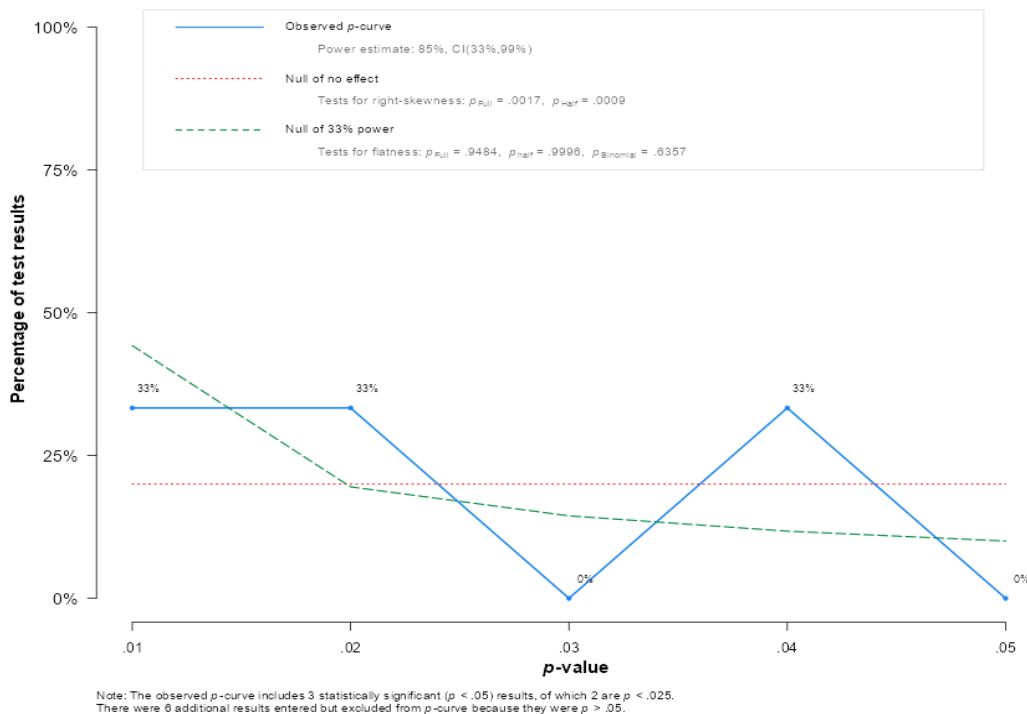


Figura 7: Fail-Safe N di Rosenthal. Come mostrano le fluttuazioni della curva p-value (in azzurro), alcuni studi hanno effetto nullo che sarebbe necessario includere nella meta-analisi per portare il livello di significatività sopra la soglia di significatività statistica.

2.9 Conclusione

Le evidenze emerse dall'analisi della letteratura evidenziano che il gruppo sperimentale formato da soggetti con demenza di Alzheimer non ha mostrato significative differenze nei test di analisi della percezione temporale rispetto al gruppo di controllo formato da soggetti con funzionamento cognitivo normale. Tuttavia non è da escludere (Romanò, 2015; Garo, 2018; Moher, et al., 2015; Au et al., 2020) che alcuni soggetti con demenza di Alzheimer anche nei primi stadi della malattia manifestino un'alterazione della percezione temporale: probabilmente questa differenza tra i risultati degli studi dipende dal fatto che vi sia un numero esiguo di ricerche. Questo infatti, come riporta la Professoressa Bueti (Michelin, 2019) diventerà un punto di partenza di ulteriori indagini sperimentali in quanto il morbo di Alzheimer rappresenta il 50-80% percento di casi di demenza.

Studio	Focus studio	Setting	Test eseguiti	Variabili temporali
Papagno et al., 2003	Lo scopo è quello di comprendere se l'attenzione o la memoria (o entrambe) contribuiscono alla percezione temporale e se l'avere un'alterazione in una delle due cause una alterazione della percezione del tempo.	Laboratorio	Pencil-and-paper dual Task, Digit span assessment, MODA Wechsler Scale	Stimare intervalli di range 1-300s (prospettiva verbale del paradigma di stima temporale)
Rueda et al., 2009	Ricerca di differenti substrati della percezione temporale. Metodo della stima verbale: i partecipanti vengono esposti alla durata di un intervallo e chiedono di stimare la durata.	Laboratorio	Rosenbaum Pocket Screening assessment, Mini Mental State Examination, Symbol Digit Modalities Test, Verbal learning and delayed memory, Trail Making Test (parte A e B), The Letter- Number Sequencing subtest from the Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition, Wechsler Scale	Viene usato il metodo della stima verbale in cui i partecipanti devono stimare durate di intervalli temporali; inoltre devono tradurre la stima temporale in secondi e disegnarla su un orologio
Bangert, 2012	Evidenzia come un'alterazione della percezione del tempo potrebbe essere uno dei principali campanelli d'allarme per porre diagnosi di demenza.	Laboratorio	Selective Reminding Test, Wechsler Memory Scale, Word Fluency Test S-P, Mini Mental State Examination	Tapping continuo con intervalli di 500ms, 1000ms o 1500ms
El Haj et al., 2013	I partecipanti hanno il compito di stimare la durata di specifici intervalli di tempo per la percezione prospettiva, compito invece non riguardante la percezione retrospettiva.	Casa di riposo/Casa del partecipante	Drawing Clock Test.	Stima verbale di 4 intervalli temporali: 10s, 25s, 45s, 60s. Durante ogni intervallo i partecipanti devono leggere ad alta voce una serie di numeri sullo schermo del PC. Gli viene chiesto di stimare ogni intervallo in secondi. Presentazione di 12 parole per 12s dove il soggetto deve stimare la durata della presentazione
El Haj et al., 2014	Ogni partecipante ha un pacemaker e si veda come quando il numero di impulsi emessi dal pacemaker diminuisce, la durata temporale risulta essere percettivamente sovrastimata.	Laboratorio	Mini Mental State Examination, Shapiro-Wilk Test, Wilcoxon, Mann-Whitney U test	I partecipanti dovevano fissare per 15s, su uno schermo bianco e nero una croce al centro di una scena grigia. Poi viene chiesto di riprodurre la durata dello stimolo premendo un bottone tanto quanto si stimava la durata dello stimolo.
Costa et al., 2016	Indaga nei pazienti con malattia di Alzheimer la capacità di stimare la durata temporale retrospettiva in una sessione di assessment neuropsicologico.	Dipartimento di Neurologia (ospedale)	Global Deterioration Scale, Mini Mental State Examination, MoCA, Clock Drawing Test	Ai partecipanti viene chiesto, alla fine di una sessione di assessment neuropsicologico (condotto in una stanza senza orologio) di stimarne la durata. Viene chiesto di stimare la durata all'inizio e alla fine di ogni sessione.
El Haj et al., 2019	Sottolinea l'esistenza di 3 tipi di orientamento temporale: presente- edonistico, presente-fatalistico e futuro.	Casa di riposo	Mini Mental State Examination, Hospital Anxiety and Depression Scale, Zimbardo Time Perspective Inventory, Drawing Clock Test	Stimare intervalli di range 1-347s.
El Haj, 2020	Valuta la percezione temporale associata alla confabulazione spontanea o provocata.	Casa di riposo	Mini Mental State Examination, PET	Temporal Consciousness Model, i partecipanti svolgevano qualsiasi tipo di attività (dire se la parola era astratta o concreta) e stimare il tempo trascorso a svolgere il compito.
Ma et al., 2020	Fa riferimento al pattern di co-attivazione usato per dimostrare l'esistenza di eventuali differenze delle dinamiche cerebrali cognitive in pazienti con Alzheimer e in quelli con funzionamento cognitivo normale.	Laboratorio/ ospedale	Mini Mental State Examination, MRI, Wechsler Memory Scale Logical Memory II	Stimare la durata temporale di una serie di stimoli mentre il partecipante è sottoposto a MRI e PET.
Requena-Komuro et al., 2020	Lo scorrere del tempo non viene solo indicata da strumenti di indicazione del tempo come l'orologio o il calendario, bensì è un costrutto psicologico complesso.	Laboratorio	Mini Mental State Examination, MRI	Stimare la durata temporale di una serie di stimoli mentre il partecipante è sottoposto a MRI, vengono inoltre indagate alcune mutazioni genetiche: la mutazione MAPT è associata a rigidità temporale.

Appendice A: Caratteristiche degli studi selezionati. Partendo dalla colonna sinistra: Studio, Focus studio, Setting, Test eseguiti.

BIBLIOGRAFIA

American Psychological Association (1994). *Publication manual of the American Psychological Association* (4. e.d.). Washington, DC: American Psychological Association.

American Psychological Association (2010). *Publication manual of the American Psychological Association* (6. e.d.). Washington, DC: American Psychological Association.

Allan, L. G. (1992). The internal clock revisited. *Time, action and cognition*. 191-202.

doi: 10.1007/978-94-017-3536-0_22

Au, J., Gibson, B.C., Bunarjo, K., Buschkuehl, M., & Jaeggi, S.M. (2020). Quantifying the Difference between active and passive control groups in cognitive interventions using two Meta-analytical approaches. *Journal of Cognitive Enhancement*. 4(2), 192-210. doi: 10.1007/s41465-020-00164-6

Bangert, A. (2012). Keep up the peace: Declines in simple repetitive timing differentiate healthy aging from the earliest stages of Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(6), 1052-1063. Disponibile da:
<https://web.p.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=5&sid=887b3e1d-01e9-4b29-aea0-874034fef955%40redis&bdata=JnNpdGU9ZWwhvc3QtbGl2ZQ%3d%3d#AN=2012-33110-012&db=psyh>

Beastall, G., Kumar Dala, P., Hoyaranda, E., Sandra, F., & Steenkamp, V. (2016). A guide to conducting research in laboratory medicine. Disponibile da:

https://www.ifcc.org/media/410341/Research_Guide_IFCC_complete.pdf

Beck, S. D. (1975). Dual system theory of the biological clock. *Journal of Theoretical Biology*, 3 (1), 93-115. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5193\(85\)80079-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5193(85)80079-5)

Begg, C. B., & Mazumdar, M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 50(4), 1088–1101.

Berlin, J.A. & Golub, R.M. (2014). Meta-analysis as evidence: building a better pyramid. *JAMA*, 312(6):603-5. doi: 10.1001/jama.2014.8167

*Binkofski, F., & Block, R. A. (1996). Accelerated time experience after left frontal cortex lesion. *Neurocase*, 2, 485–493. Disponibile da:
<https://www.montana.edu/rblock/documents/papers/BinkofskiBlock1996.pdf>

*Boman, I. L., Lindstedt, M., Hemmingsson, H., & Bartfai, A. (2004). Cognitive training in home environment. *Brain Injury*, 18(10), 985–995.

Borenstein, M., Hedges, L., Higgins, J, & Rothstein, H. (2009). *Introduction to Meta-Analysis* (1. ed.). Hoboken: John Wiley and Sons Ltd. Disponibile da: <https://www.ibs.it/libri-inglese/editori/john-wiley-and-sons-ltd>

Brooks, J., Savitch, N., & Gridley, K. (2017). Involving people with dementia in research as advisers and participants. Disponibile da:
https://eprints.whiterose.ac.uk/112463/1/Brooks_et_al_Removing_the_Gag_ACCEPTED_pre_print_1_.pdf

Cantley, N. (2016). Tutorial: How to read a forest plot. Disponibile da:
<https://s4be.cochrane.org/blog/2016/07/11/tutorial-read-forest-plot/>

Cecchelli, C., & Grassi, G. (n.d.). *Ritmi circadiani*. Brain Center FIRENZE. Disponibile da:
<https://www.braincenterfirenze.it/doctor-list-square/>

*Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed). New York: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.

Consiglio Nazionale Ordine Psicologi, n.d. Disponibile da: <https://www.psy.it/codice-deontologico-degli-psicologi-italiani>

Costa, C., G. (2016). Una luce sulla percezione soggettiva del tempo. *Le Scienze*. Disponibile da: https://www.lescienze.it/news/2016/12/12/news/neuroni_topi_percezione_soggettiva_tempo-3346679/

Costa, A., S., Rocha, S., & Machado, A. (2016). Association of retrospective time estimation and severity of cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 38(8). 853-860. Disponibile da: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13803395.2016.1167841>

Church, R. M., & Broadbent, H. A. (1990). Alternative representations of time, number, and rate. *Cognition*. 37(1-2). 55–81. Disponibile da: [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(90\)90018-F](https://doi.org/10.1016/0010-0277(90)90018-F)

Darley, S. (2017). How alzheimer's affects the time perception. Home Care Assistance. Disponibile da <https://www.torontohomecareassistance.ca/alzheimers-effects-on-sense-of-time/>

De Beni, R., & Borella, E. (2015). *Psicologia dell'invecchiamento e della longevità*. (2. ed.). Bologna: Il Mulino.

El Haj, M. (2020). Confabulations on Time: Relationship between Confabulations and Timing Deviations in Alzheimer's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(4). 377–384. Disponibile da: <https://academic.oup.com/acn/article/35/4/377/5733251>

El Haj, M., Kapogiannis, D., & Antoine, P. (2019). The (fatalistic) present as experienced by individuals with Alzheimer's disease: A preliminary study. *Neurological Sciences*. 41. 427-433. Disponibile da: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-019-04121-w>

El Haj, M., & Kapogiannis, D. (2016). Time distortions in Alzheimer's disease: a systematic review and theoretical integration. *Aging and mechanisms of disease*. doi: <https://doi.org/10.1038/npjamd.2016.16>

El Haj, M., Moroni, C., Samson, S., Fasotti, L., & Allain, P. (2013). Prospective and retrospective time perception are related to mental time travel: Evidence from Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 83(1). 45-51. Disponibile da: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0278262613000882?token=5FC8C1C265026BF65535C99DDBBEF018BE3BC78E30B0784DDF35CB8139ADD3AABFF8C38152EA1451A5D4BAB935862FB0&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220606042036>

El Haj, M., Omigie, D., & Moron, C. (2014). Time reproduction during high and low attentional tasks in Alzheimer's Disease "A watched kettle never boils". *Brain and Cognition*. 88. 1-5. Disponibile da: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278262614000645?via%3Dihub>

EpiCentro: ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'. (2018). *Malattia di Alzheimer: informazioni generali*. Disponibile da <https://www.epicentro.iss.it/alzheimer/>

Faure, A., Es-seddiqi, M, Brown, B. L, Nguyen, H. P., Riess, O., von Horsten, S, ... Le Blanc, P. (2013). Modified impact of emotion on temporal discrimination in a transgenic rat model of Huntington disease. *Frontiers in Neuroscience*. doi: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00130>

Fraisse, P. (2022). Time perception. *Britannica*. Disponibile da <https://www.britannica.com/science/time-perception/Perception-of-sequence-and-duration>

Garo, M. (2020). Funnel Plot: un albero di Natale per publication bias. *Mathsly Research*.
Disponibile da: <https://www.mathsly.it/wordpress/funnel-plot-un-albero-di-natale-per-publication-bias/>

Garo, M. (2018). Bias nella ricerca scientifica. Come gestire le distorsioni? *Mathsly Research*.
Disponibile da: <https://www.mathsly.it/wordpress/bias-nella-ricerca-scientifica-come-gestire-le-distorsioni/>

Gobbis, S. (2020). La percezione del tempo può essere influenzata dall'età, da fattori cognitivi, emotivi e culturali? Come potrebbe funzionare la società attuale senza avere la consapevolezza del tempo, della successione o della simultaneità degli eventi?. *State of mind*. Disponibile da:
<https://www.stateofmind.it/open-school-studi-cognitivi/>

Grady, C., Furey, M., Pietrini, P., Horwitz, B., & Rapoport, S. (2001). Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 124(4), 739-756. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/124.4.739>

Honma, M., Kuroda, T., Futamura, A., Shiromaru, A., & Kawamura, M. (2016). *Dysfunctional counting of mental time in Parkinson's disease*. (Sci Report No. 6). Disponibile dal website doi:
<https://doi.org/10.1038/srep25421>

*Jech, R., Dusek, P., Wackerman, J., & Vymazal, J. (2005). Time perception in functional brain imaging. *Casopis Lekarů Ceskych*, 144(10), 678-684. Disponibile da
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16279433/>

*Koch, G., Oliveri, M., Carlesimo, G. A. & Caltagirone, C. (2002). Selective deficit of time perception in a patient with right prefrontal cortex lesion. *Neurology*, 59, 1658–1659.

Lavadas, E., & Berti, A. (2014). *Neuropsicologia*. (4. ed.). Bologna: il Mulino

Lepore, M., Shuman, S., Wienere, J., & Gould, E. (2017). Challenges in involving people with dementia as study participants in research on care and services. ASPE. Disponibile da: <https://aspe.hhs.gov/reports/challenges-involving-people-dementia-study-participants-research-care-services-0>

Ma, X., Zhuo, Z. L., Ma, Z., Li, Z., & Li, H. (2020). Altered temporal organization of brief spontaneous brain activities in patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 425, 1-11. Disponibile da: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452219308012>

Marini, G. M. (2016). La percezione del tempo. Sani e malati, vecchi e giovani. *Medicina Narrativa.eu: il portale ISTUD sulla medicina narrativa*. Disponibile da <https://www.medicinanarrativa.eu/la-percezione-del-tempo-riflessioni-riflessioni>

Michelin, D. (2019). Scoperte le cronomappe del cervello che misurano il tempo: individuata nella corteccia motoria un'area che si attiva in maniera diversa a seconda della durata degli stimoli visivi. Permettendoci così di percepire la durata del tempo. *La Repubblica*. Disponibile da https://www.repubblica.it/salute/medicina-e-ricerca/2019/03/22/news/il_cervello_elabora_le_mappe_del_tempo-222171693/

Mittiga, S. (2019). La segmentazione degli eventi nella narrazione. *Comparatismi 4*. Disponibile da: ISSN 2531-7547 <http://dx.doi.org/10.14672/20191595>

Moher, D., Liberati, A., Tetziaff, J., et. al., (2015). Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta -analisi: il PRISMA Statement. *Evidence* 2015; 7 (6). Disponibile da: <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%20Italian%20Statement.pdf>

Montez, T., Poil, S. S., Jones, B. F., Manshanden I., Verbunt, J. P. A, van Dijk, B.W., ... Linkenkaer-Hansen, K. (2009). Altered temporal correlations in parietal alpha and prefrontal theta oscillations in early-stage Alzheimer disease. *PNAS*, 106(5), 1614-1619. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0811699106>

Murad, M.H., Asi, N., Alsawas, M. & Alahdab, F. (2016). New evidence pyramid. *Evidence- Based Medicine*, 21(4):125-7. doi: 10.1136/ebmed-2016-110401

*Nichelli, P., Venneri, A., Molinari, M., Tavani, F., & Grafman, J. (1993). Precision and accuracy of subjective time estimation in different memory disorders. *Cognitive Brain Research*, 1, 87–93. Disponibile da: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8513243/>

Papagno, C., Allegra, A., & Cardaci, M. (2003). Time estimation in Alzheimers disease and the role of the central executive. *Brain and Cognition*. 54(1), 18-23. Disponibile da [:sciencedirect.com/science/article/pii/S0278262603002379?via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278262603002379?via%3Dihub)

*Pouthas, V., Nathalie, G., Poline, J.B, Pfeuty, M., Vandemoorteele, P-F, Hugueville, L., ... Bernard, R. (2005). Neural network involved in time perception: an fMRI study comparing long and short interval estimation. *Human Brain Mapping*, 25, 433–441. Disponibile da: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15852471/>

Pouthas, V., & Perbal, S. (2004). Time perception depends on accurate clock mechanisms as well as unimpaired attention and memory processes. *ACTA NEUROBIOLOGIAE EXPERIMENTALIS*, 64, 367-385. Disponibile da: <https://www.ane.pl/pdf/6434.pdf>

Protopapa, F., Hayashi, M., Kulashekhar, S., Van Der Zwaag, W., Battistella, G., Murray, M., Bueti, D. (2019). Chronotopic maps in human supplementary motor area. *Plos Biology*. Disponibile da <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3000026>

Radvansky, G. A., & Zacks, J. (2011). Event Perception. Disponibile da:
https://www.researchgate.net/publication/232321511_Event_Perception

Requena-Komuro, M.-C., Marshall, C., R., Bond, R., L., Russel, L., L., Greaves, C., Moore, K., M...Warren, J., D. (2020). Altered time awareness in dementia. *Frontiers in Neurology*. Disponibile da: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00291/full>

Rhodes, D. (2018). On the distinction between perceived duration and event timing: towards a unified model of time perception. *Brill: over three centuries of scholarly publishing*. Disponibile da: https://brill.com/view/journals/time/6/1/article-p90_90.xml?language=en

Romanò, N. (2015). Tieni il tempo: una breve introduzione ai ritmi biologici. *Magazine. Il portale di chi crede nella ricerca*. Disponibile da: <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/i-blog-della-fondazione/il-blog-di-airicerca/tieni-il-tempo-una-breve-introduzione-ai-ritmi-biologici>

Ronconi, L. (2018). Ritmi cerebrali e coscienza del tempo. *Unitrentomag*. Disponibile da <https://webmagazine.unitn.it/ricerca/52644/ritmi-cerebrali-e-coscienza-del-tempo>

* Ronconi, L., Oosterhof, N.N., Bonmassar, C., & Melcher, D. (2017). Oscillatory rhythms determine the temporal organization of perception. *PNAS*, *114*(51), 13435-13440.

Rosenthal, R. (1979). The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychological Bulletin*, *86*(3), 638–641.

Rossi, G., (2022). Elementi di Psicometria (con laboratorio software 1). Disponibile da:
<https://www.germanorossi.it/mi/file/elem/Elem07-IntroT.pdf>

Rueda, A., M., & Schmitter-Edgecombe, M., (2009). Time Estimation abilities in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 23(2), 178-188. Disponibile da: <https://web.p.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=4&sid=a9e5b56a-545d-4dca-9818-5e9fed446d30%40redis>

*Sawilowsky, S. S. (2009). New effect size rules of thumb. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*, 8(2), 597-599.

*Tregellas, J. R., Davalos, D. B., & Rojas, D. C. (2006). Effect of task difficulty on the functional anatomy of temporal processing. *Neuroimage*, 32, 307–315. Disponibile da: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16624580/>

*Wheeler, M. A., Stuss, D. T., & Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychological Bulletin*, 121, 331–354. Disponibile da: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9136640/>

*Wilkinson, L. (1999). Statistical methods in psychology journals: Guidelines and explanations. *American Psychologist*, 54(8), 594–604

Zacks, J. M. (2019). Event perception and memory. *Annual Review of Psychology*. 71, 165-191. Disponibile da: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-psych-010419-051101>

Zacks, J. M., Speer, N. K, Swallow, K. M, Braver, T. S., & Reynolds, J. R (2007). Event Perception: a mind/ brain Perspective. *Psychological Bulletin*, 133(2), 273-293. doi: 10.1037/0033-2909.133.2.273

*opere non direttamente consultate

