



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di laurea Magistrale in Neuroscienze e  
Riabilitazione Neuropsicologica**

**Tesi di laurea Magistrale**

**Modulazione della percezione del tempo tramite tACS sull'area  
motoria supplementare: uno studio sperimentale**

**Modulation of time perception with tACS on the supplementary motor area: an  
experimental study**

*Relatrice*

**Prof.ssa Giovanna Mioni**

*Laureando: Stefano Rossi*

*Matricola: 2086919*

**Anno Accademico 2023/2024**

<b>Indice</b>	
<b>Abstract</b>	3
<b>Capitolo 1: Teoria della percezione del tempo</b>	4
1.1 Modelli di percezione del tempo	7
1.1.1 Modelli cognitivi: l'orologio interno	8
1.1.2 Contributo neuroscientifico: l'assenza di un orologio interno	13
1.2 Paradigmi sperimentali per operationalizzare la percezione del tempo	20
1.2.1 Tempo implicito: foreperiod task	22
1.2.2 Tempo esplicito: bisection task	24
<b>Capitolo 2: Teoria della stimolazione elettrica transcranica (tACS)</b>	27
2.1 Fondamenti neurofisiologici dell'attività elettrica cerebrale	28
2.2 Tecniche di stimolazione dell'attività neurale	32
2.3 Stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS)	34
<b>Capitolo 3: Lo studio sperimentale</b>	38
3.1 Ipotesi	38
3.2 Partecipanti	41
3.3 Strumentazione	42
3.4 Stimoli	44
3.5 Procedura	47
3.6 Analisi statistiche	49

3.6.1 Analisi del compito implicito	49
3.6.2 Analisi del compito esplicito	50
<b>Capitolo 4: Risultati</b>	51
4.1 Risultati comportamentali del compito implicito	51
4.2 Risultati comportamentali del compito esplicito	53
4.3 Risultati del questionario sulle sensazioni percepite	54
<b>Capitolo 5: Discussione e conclusioni</b>	56
5.1 Discussione dei risultati comportamentali	56
5.2 Limiti dello studio e prospettive future	58
5.3 Conclusione	60
<b>Bibliografia</b>	61
<b>Ringraziamenti</b>	75

## **Abstract**

La percezione del tempo è un processo cognitivo fondamentale che influenza una vasta gamma di attività quotidiane. Recenti studi neuroscientifici hanno evidenziato il ruolo cruciale dell'area motoria supplementare (SMA) nella modulazione della percezione del tempo. Nello studio sperimentale oggetto di questa tesi, si sono esplorati gli effetti della stimolazione elettrica a corrente alternata (tACS) applicata sulla SMA nella percezione del tempo. Un campione di volontari sani è stato sottoposto a compiti di percezione temporale espliciti e impliciti, in sessioni in cui la tACS era effettivamente attiva oppure spenta (sham). I risultati hanno mostrato che la tACS applicata sull'SMA può modulare significativamente (nella forma di una maggiore accuratezza) la percezione delle durate temporali nel compito esplicito, mentre non si sono osservati effetti nel compito implicito. Complessivamente, questi risultati confermano il ruolo della SMA nei compiti di percezione temporale e la maggiore influenzabilità della performance nei compiti espliciti rispetto a quelli impliciti.

## **Capitolo 1. Teoria della percezione del tempo**

Sebbene il tempo sia una dimensione fondamentale dell'esperienza umana, questo concetto è sempre stato di difficile definizione per l'indagine scientifica. La sua trasversalità abbraccia infatti ogni aspetto cognitivo, affettivo e comportamentale della nostra esistenza, motivo per cui non si è ancora riusciti a trovarne una definizione univocamente condivisa. Inoltre, la sua percezione varia notevolmente tra gli individui e può essere influenzata da numerosi fattori, sia interni che esterni, ed è solo con le moderne tecniche di ricerca e di neuroimaging che si è avuta la possibilità di ricercare su basi oggettive una dimensione che è sempre rimasta racchiusa all'interno della soggettività individuale.

Per via dell'intrinseca difficoltà di definizione e indagine nell'ambito del tempo, si è generata una vasta molteplicità di filoni di ricerche che hanno studiato la complessa tematica della percezione del tempo (Grondin, 2010).

Dal punto di vista della psicologia sociale, la percezione del tempo viene affrontata nei termini di influenza sui comportamenti e di tratti di personalità, ovvero nelle modalità con cui gli atteggiamenti ed i comportamenti delle persone possono essere influenzati dalla percezione soggettiva che si ha del tempo. Conseguentemente, sono anche stati proposti alcuni strumenti per l'operazionalizzazione di tale costrutto. Un esempio ne è il test Time Structure Questionnaire (Rojas-Méndez et al., 2002), pensato appositamente per valutare l'atteggiamento individuale verso la dimensione temporale. Tuttavia, lo strumento sicuramente più noto e diffuso per la valutazione di questi aspetti è lo ZTPI (Zimbardo Time Perspective Inventory) (Zimbardo & Boyd, 1999), che ha recentemente ricevuto anche una taratura italiana (Martoni et al., 2023). Lo ZTPI indaga un costrutto di personalità definito come “prospettiva temporale”, con il quale si fa

referimento all'insieme degli atteggiamenti che una persona può nutrire nei confronti della dimensione temporale, facendosi influenzare dagli eventi passati e proiettandosi verso quelli futuri. Lo ZTPI valuta, dunque, un costrutto di ampio respiro attraverso cinque sottoscale:

- Passato positivo, che indaga una visione positiva e nostalgica del proprio passato;
- Passato negativo, che al contrario valuta il livello di avversione verso le proprie esperienze passate;
- Presente edonistico, relativo alla tendenza a cercare il piacere istantaneo senza preoccuparsi troppo delle conseguenze che potrebbero seguirne;
- Presente fatalistico, che riflette un atteggiamento rassegnato e privo di speranza verso la propria condizione, nella quale ogni comportamento viene percepito come irrilevante nel modificare il futuro;
- Futuro, che valuta un atteggiamento ottimista e diretto verso uno scopo nel futuro.

D'altra parte, assumendo una prospettiva prettamente fenomenologica, altri ricercatori hanno messo in relazione il tempo con la coscienza, sviluppando il concetto di "cronestesia", definibile come "una forma di coscienza che permette agli individui di pensare al tempo soggettivo in cui vivono e rende loro possibile viaggiare mentalmente in tale dimensione temporale" (Tulving, 2002). In quest'ottica, la percezione temporale assumerebbe una connotazione molto diversa dalla mera percezione del trascorrere del tempo, in quanto diverrebbe parte integrante dell'autocoscienza e dell'esperienza che ciascuno di noi ha nell'essere se stessi. Per quanto interessante, tuttavia, questa

prospettiva risulta di difficile operazionalizzabilità, motivo per cui ha ricevuto meno attenzioni da parte dell'indagine scientifica.

Un'ulteriore prospettiva mette in relazione la percezione del tempo con i processi mnestici. Questo filone di ricerca concerne le modalità con cui ricordiamo la cronologia degli eventi nella nostra vita, ed in particolare l'ordine con cui tali eventi si sono susseguiti (Damasio, 2002). A tal proposito, si specifica una distinzione tra il ricordo di quando è avvenuto un evento – che appartiene al dominio della memoria autobiografica – ed il ricordo della durata di un evento – che invece assume il nome di “memoria retrospettiva”. Specularmente, è stato anche proposto il costrutto di “memoria prospettica”, ovvero la capacità di formulare e ricordare piani ed eventi che devono ancora avvenire nel futuro.

Ad una tale diversità di definizioni del tempo, segue naturalmente il rivolgersi dell'interesse dei ricercatori ad una grande molteplicità di durate temporali diverse, che variano da periodi molto lunghi – quali ad esempio i ritmi circadiani – ad altri estremamente brevi – ad esempio la frequenza di scarica dei potenziali d'azione dei neuroni corticali. La ricerca sulla percezione temporale si è focalizzata maggiormente sugli intervalli di tempo brevi, nel range compreso tra i 100 ms e alcuni secondi. In particolare, nella ricerca sulla percezione temporale negli esseri umani ha ricevuto particolare attenzione il range temporale sub-secondo per diversi motivi: in primo luogo, è in questo ordine di tempo che è possibile studiare fenomeni quali l'apprendimento implicito, la coordinazione motoria e l'elaborazione di un flusso rapido di informazioni, come quello che caratterizza il linguaggio; in secondo luogo, sembra essere all'interno di questo range, ed in particolare intorno ai 700 ms (Eisler & Eisler, 2008), che si situa l'“intervallo di indifferenza”, ovvero l'intervallo di tempo per il quale non vi è alcuna tendenza né alla sovrastima né alla sottostima della durata di tempo trascorsa, ovvero in cui le persone

sono più precise nella stima dell'intervallo di tempo; è inoltre in questo range che si attesta il ritmo di tapping preferito, ovvero la frequenza di pressione di un tasto che le persone producono spontaneamente: in particolare, questa frequenza risulta essere mediamente di 350 ms per i bambini, 600 ms per gli adulti e 700 ms per gli anziani (McAuley et al., 2006). La distinzione tra intervalli supra-secondo e sub-secondo è molto diffusa nella ricerca sulla percezione temporale anche perché permette di distinguere nell'elaborazione di intervalli brevi tramite processi automatici e intervalli più lunghi nei quali invece si ha un maggiore dispendio di risorse cognitive e un controllo più consapevole. In ultimo, lo studio della percezione di intervalli di così breve durata è più facilmente applicabile e manipolabile in contesti di ricerca sperimentale in laboratorio.

La ricerca in psicologia cognitiva si è per l'appunto soffermata sulla percezione degli intervalli di tempo più brevi ed ha proposto, nel tempo, diversi modelli per spiegare quali processi intercorrano nella stima delle durate temporali e perché vi siano determinate tendenze a sovrastimare o sottostimare gli intervalli di tempo.

### 1.1 Modelli di percezione del tempo

Generalmente, è possibile distinguere tra due approcci teorici nella spiegazione del processamento di informazioni temporali, a seconda che si accetti l'introduzione di un sistema appositamente dedicato alla percezione temporale (l'"orologio interno) o che, al contrario, la percezione temporale venga spiegata come un prodotto emergente di altri meccanismi non specializzati per l'elaborazione del tempo.



### 1.1.1 Modelli cognitivi: l'orologio interno

Esiste un ampio filone di ricerca nell'ambito della percezione temporale che assume l'esistenza di un meccanismo centrale per la stima delle durate temporali. Anche in questo caso esistono naturalmente diversi modelli che propongono differenti tipi di orologi interni, ma per semplicità possono essere ricondotti a due categorie: i modelli pacemaker-accumulatore ed i modelli oscillatori. I modelli pacemaker-accumulatore assumono l'esistenza di un generatore di impulsi - che avrebbe sostanzialmente la funzione di un metronomo - e di un magazzino che riceve ed accumula i "ticks" prodotti dal pacemaker (Allman et al., 2014). Il numero di impulsi immagazzinati nell'accumulatore viene poi confrontato con le diverse durate temporali conservate nella memoria a lungo termine nel momento in cui viene richiesto di fornire una stima del tempo trascorso. In questo modo, è possibile valutare un intervallo di tempo come più o meno lungo confrontando le diverse durate temporali presenti nella memoria a lungo termine con il numero degli impulsi prodotti dal pacemaker e raccolti nell'accumulatore.

Generalmente, la frequenza degli impulsi prodotti dal pacemaker è ritenuta essere costante. Tuttavia, l'attività del pacemaker sembra essere modificabile da diversi fattori, in particolare dal grado di arousal della persona (Allman et al., 2014). Un maggiore livello di arousal risulta infatti in una sovrastima delle durate temporali e, secondo questo modello, la spiegazione risiederebbe nel fatto che un maggiore arousal accelera la frequenza dell'orologio interno, aumentando la frequenza degli impulsi emessi e dunque facendo risultare incrementate le durate percepite. Per tale motivo, l'induzione di un'emozione negativa - che è ormai solidamente associata ad un aumento dei livelli di arousal - induce una percezione delle durate temporali come maggiori delle loro durate effettive. In letteratura, le alterazioni nella stima degli intervalli temporali dovute ad

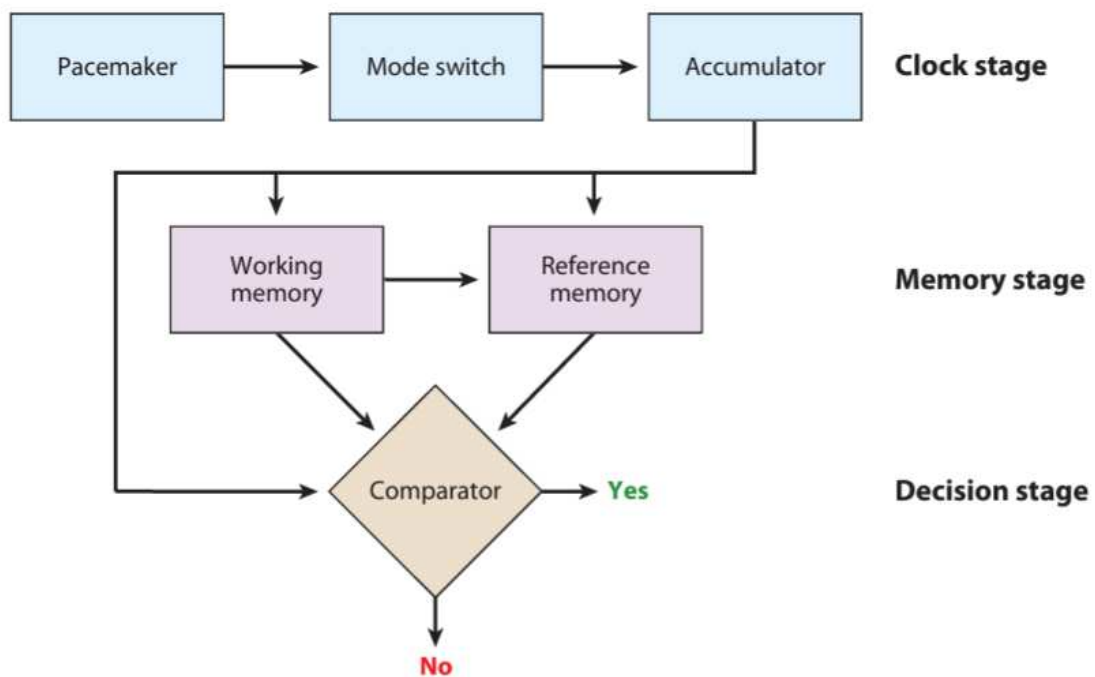
un'alterazione della frequenza di produzione degli impulsi da parte del pacemaker assumono il nome di "pacemaker errors".

Alcuni modelli hanno anche messo in luce la fallibilità del sistema di accumulo (Killeen & Fetterman, 1988). Non essendo ancora ben definito secondo quale base numerica l'accumulatore riesca a "contare" gli impulsi ricevuti, alcuni ricercatori hanno ipotizzato che, seguendo comunque un sistema numerico gerarchico, l'accumulatore possa mancare di immagazzinare correttamente gli impulsi nel momento in cui è necessario aggiungere una cifra al numero del contatore (Killeen & Taylor, 2000). Ad esempio, supponendo che il contatore fosse in base decimale, si verificherebbero errori a 10 secondi, 100 secondi e così via. Per quanto la letteratura su questo tema sia molto più ridotta, si fa comunque riferimento agli errori causati dalla fallibilità dell'accumulatore come "counter errors".

I modelli del pacemaker introducono inoltre un altro elemento, ovvero un interruttore ("switch") tra il pacemaker e l'accumulatore. Quando tale interruttore è chiuso, permette agli impulsi prodotti dal pacemaker di confluire nell'accumulatore; al contrario, quando è aperto, gli impulsi vengono bloccati. La variabile fondamentale che sembra influenzare l'apertura dello switch è l'attenzione (Meck, 1984). Quando prestiamo attenzione allo scorrere del tempo, l'attenzione mantiene l'interruttore chiuso e gli impulsi fluiscono liberamente nell'accumulatore. Minore sono le risorse attentive investite nella percezione temporale, invece, maggiore sarà l'apertura dell'interruttore, facendo sì che non tutti gli impulsi prodotti dal pacemaker vengano accumulati. Nei compiti temporali che prevedono un doppio compito, infatti, nel quale oltre alla stima della durata temporale è richiesto di svolgere un compito cognitivamente gravoso, la valutazione degli intervalli di tempo risulta meno accurata. Secondo questa prospettiva, la spiegazione risiederebbe in una minore allocazione di risorse cognitive che sarebbero

necessarie per mantenere chiuso l'interruttore (Macar et al., 1994). Un altro esempio è costituito dalla percezione temporale negli anziani, che tendenzialmente perdono informazioni temporali e sottostimano le durate temporali. Anche in questo caso, la spiegazione sarebbe costituita da una minore disponibilità di risorse cognitive e in una conseguente maggiore apertura dell'interruttore. Tali errori nella valutazione degli intervalli temporali dovuti alla minore quantità di risorse attentive allocate al compito prettamente temporale – e dunque ad una maggiore apertura dello switch – vengono per l'appunto definiti dalla letteratura come “switch errors”.

Allo stato dell'arte, il modello pacemaker-accumulatore più frequentemente citato dalla letteratura contemporanea è il modello SET (Scalar Expectancy Theory) (Wearden, 2003), inizialmente sviluppato da Gibbon (Gibbon, 1977, 1991, 1992) e poi ampliato da Meck (Meck, 2003). La più recente versione del modello SET evidenzia tre livelli distinti nel processo di elaborazione dell'informazione temporale. Il primo livello è costituito da un processo di input, ovvero l'orologio interno stesso, che attraverso la generazione di impulsi da parte del pacemaker ed il loro immagazzinamento nell'accumulatore fornisce delle durate temporali; il secondo livello sarebbe invece costituito da processi di natura mnestica: l'informazione temporale misurata viene infatti trattenuta nella memoria di lavoro e confrontata con delle durate temporali standard conservate nella memoria a lungo termine; infine, l'ultimo livello sarebbe costituito da un processo decisionale che confronta la durata misurata con quella precedentemente memorizzata e fornisce una valutazione.



Rappresentazione grafica del modello SET (Allman et al., 2014).

Un altro tipo di modelli cognitivi che descrivono la percezione del tempo e che assumono l'esistenza di un orologio interno sono i cosiddetti "modelli oscillatori". Tale denominazione deriva dal fatto che questi modelli, a differenza dei modelli pacemaker-accumulatore, si basano su un sistema di misura del tempo che non è lineare, bensì dinamico. I modelli oscillatori sono utilizzati in quei contesti di studio in cui, più che essere interessati alla stima di singoli intervalli di tempo, viene indagata la capacità di discriminare e stimare intervalli di tempo contenuti all'interno di una sequenza di segnali diversi. In contesti ecologici, infatti, gli eventi tendono a presentarsi in sequenza l'uno con l'altro e non sono così facilmente disambiguabili come possono essere in un tipico paradigma di studio dei modelli pacemaker-accumulatore. Si pensi, ad esempio, ai suoni che compongono il nostro ambiente quotidiano, quali la musica, il linguaggio o i suoni prodotti dai movimenti. Ciascuno di questi è infatti caratterizzato da un ritmo, da un pattern di stimoli di durata diversa, piuttosto che da un singolo stimolo con una durata prestabilita, ed è proprio cogliendo queste regolarità temporali che riusciamo a prevedere

come si evolveranno gli stimoli intorno a noi. Pertanto, i modelli oscillatori si focalizzano sulla spiegazione delle stime di durate temporali che avvengono all'interno di un flusso coerente di stimoli. Il più noto modello oscillatorio è il modello DAT (Dynamic Attending Theory) proposto da M.R. Jones e Boltz (Jones & Boltz, 1989). Questo modello sostiene che l'accuratezza con cui forniamo stime di durate temporali dipende dalla coerenza con cui si susseguono gli eventi nel tempo e dalla capacità di sincronizzare il proprio orologio interno con il ritmo che caratterizza gli stimoli esterni. Di conseguenza, tale modello non sostiene l'esistenza di un orologio interno che vada ad una predefinita velocità costante – così come il modello SET – bensì un orologio oscillatorio, per l'appunto, in grado di accordarsi con il ritmo degli eventi del nostro ambiente in maniera dinamica. In particolare, il modello DAT sostiene l'esistenza di un processo oscillatorio composto da due elementi: un oscillatore non lineare e una componente attentiva. Quest'ultima permette all'oscillatore interno di sincronizzare i propri periodo e fase con la struttura temporale degli eventi esterni, avvicinandosi sempre di più al ritmo degli stimoli. Per tale motivo, talvolta si fa riferimento a questo modello come “modello della sincronizzazione”.

Per concludere, la ricerca in psicologia cognitiva sulla percezione del tempo si è generalmente interessata allo studio di modelli che prevedessero l'esistenza di un orologio interno, sia esso di natura lineare (come il modello SET) o oscillatoria (come il modello DAT), per spiegare la nostra capacità di stimare le durate temporali. Complessivamente, è possibile affermare che il modello DAT sia più adatto nella spiegazione della percezione temporale in contesti ecologici, nei quali sono presenti pattern con cui gli stimoli si presentano, e nei paradigmi di studio in cui gli stimoli vengono presentati in sequenze ritmiche e con intervalli, ma risulta carente nella descrizione della percezione di singoli intervalli temporali, quando non vi è alcun ritmo

o contesto sulla base del quale sincronizzare il proprio orologio interno. Specularmente, il modello SET spiega in modo più soddisfacente la stima delle durate temporali di singoli stimoli e rende conto dei motivi per cui tendiamo a sovrastimare o sottostimare le durate temporali, ma risulta difficilmente estendibile a contesti ecologici o nei quali gli stimoli non vengano presentati in maniera individuale e chiaramente distinguibile.

Un'ultima problematica che caratterizza entrambi questi modelli, e che in realtà costituisce una critica estendibile a tutti i modelli cognitivi che prevedono l'esistenza di un sistema specifico dedicato alla percezione temporale, è data dal fatto che non esistono sostanzialmente prove a sostegno dell'esistenza di un metronomo interno a livello neurobiologico (Grondin, 2010; Kononowicz & Van Wassenhove, 2016; Treisman et al., 1990). Non è stata individuata alcuna area cerebrale che sia specificamente attiva nei compiti di percezione temporale o che, se lesionata, comprometta selettivamente le performance nei compiti di percezione temporale (Coelho et al., 2022).

### 1.1.2 Contributo neuroscientifico: l'assenza di un orologio interno

Di fronte alla mancata identificazione di un substrato neurobiologico che possa rendere conto dell'esistenza di un sistema specializzato per la percezione temporale, molti ricercatori hanno proposto che non vi sia alcun bisogno di introdurre l'esistenza di un orologio interno (Allan & Block, 1992; Zeiler, 1999). Restando in una prospettiva cognitiva, sono state avanzate spiegazioni della percezione temporale nei termini di meccanismi cognitivi di natura mnestica o attenzionale. Si tratterebbe, in definitiva, di una forma di apprendimento non necessariamente esplicito fondato sull'estrazione di regolarità negli stimoli e sulla memorizzazione di sequenze di eventi. All'interno di questo ambito di ricerca, si è introdotta la distinzione tra i concetti di "tempo degli eventi"

(“event timing”) e “tempo emergente” (“emergent timing”) (Zelaznik, H. N. & Spencer, R. M., 2008), dei quali solo il primo implica un’esplicita rappresentazione del tempo. Si tratterebbe dunque di due processi cognitivi, uno di elaborazione del tempo mediante la rappresentazione esplicita degli eventi che scandiscono il tempo ed uno di apprendimento implicito dei pattern ambientali. Secondo gli autori, la prospettiva basata su tempo degli eventi e tempo emergente spiegherebbe i risultati osservati nei compiti temporali in maniera più soddisfacente rispetto alla presenza di un singolo processo di percezione temporale (l’orologio interno).

Una più recente categoria di modelli teorici per spiegare la percezione temporale è costituita dai “modelli intrinseci”. Questi ultimi ritengono che la percezione temporale non sia di natura dominio-generale; al contrario, sarebbe un processo dominio-specifico, dipendente dalle modalità sensoriali o da sistemi di coordinazione tra le diverse modalità sensoriali. Il modello più rappresentativo di questa teorizzazione è il modello SDN (“State Dependent Network”) proposto da Buonomano (Karmarkar & Buonomano, 2007). Secondo questa prospettiva, la percezione temporale non sarebbe determinata da alcuna forma di orologio interno, bensì dai cambiamenti nello stato delle reti neurali. Ogni stimolo determina un’attivazione di determinate reti neurali e la durata dello stimolo comporta dei cambiamenti nell’attivazione di tali reti neurali nel tempo. Fornire valutazioni sulle durate significherebbe – in questo modello – riconoscere ed esplicitare i pattern di attivazione delle reti neurali. Per i range temporali che vanno da poche decine fino ad alcune centinaia di millisecondi, non esisterebbe alcuna forma di misura numerica lineare del tempo trascorso. Si prenda, ad esempio, il caso di un intervallo di tempo di 50 ms seguito da un altro di 100 ms. Nel modello SET, ciascuno dei due verrebbe singolarmente confrontato con il numero di impulsi prodotti dal pacemaker e ricevuti dall’accumulatore per stimarne la durata, risultando nella combinazione di due distinte

informazioni temporali, diverse per durata, codificate e valutate separatamente. Nel modello SDN, invece, il primo stimolo verrebbe codificato con l'attivazione di una rete neurale, che andrebbe poi ad interagire con l'attivazione e successiva codifica dello stimolo da 100 ms, risultando in una nuova e distinta informazione temporale che avrebbe la forma di un'unica sequenza, di un pattern, piuttosto che della congiunzione di intervalli temporali atomici.

Il modello SDN è supportato da alcune recenti evidenze che dimostrano che la stima delle durate temporali è dipendente dalla modalità sensoriale attraverso cui viene mostrata. Ad esempio, se viene presentato in una specifica porzione dello spazio visivo uno stimolo intermittente e si produce un adattamento, viene riportata una riduzione delle durate temporali percepite se un altro stimolo viene presentato nella stessa parte del campo visivo, ma non se viene presentato in una posizione diversa (Johnston et al., 2006). Questo risultato supporterebbe l'idea che il processo di percezione temporale sia legato alla localizzazione dei neuroni che si attivano per elaborare uno stimolo. Altre ricerche hanno evidenziato come vi siano differenze nella stima delle durate temporali a seconda che lo stimolo venga presentato attraverso la modalità uditiva o visiva (Grondin et al., 2005). Di nuovo, l'introduzione di una prospettiva modalità-specifica della percezione temporale spiegherebbe meglio tali differenze.

Il contributo neuroscientifico si è dunque maggiormente focalizzato sulla proposta che non vi sia un unico processo di percezione del tempo che sia valido per ogni durata e modalità di stimolo, quanto piuttosto che esista una molteplicità di meccanismi di percezione temporale dipendenti dai pattern di risposta delle reti neurali agli stimoli e che tali pattern di risposta siano evidentemente influenzati dalle caratteristiche dello stimolo di interesse.



Arrivando dunque a questa conclusione, risulta rilevante chiedersi quali siano le aree cerebrali effettivamente attive alla base di questa molteplicità di sistemi per l'elaborazione del tempo. La diffusione di tecniche di neuroimaging sempre più moderne ha permesso di raccogliere una grande mole di dati sulle strutturali cerebrali coinvolte. Riportare tutti i risultati di queste ricerche va oltre gli scopi di questo elaborato, tuttavia si può fare riferimento alla review di Grondin (Grondin, 2010) per sintetizzare i risultati più significativi.

Il coinvolgimento del cervelletto nell'elaborazione temporale è un fatto già noto da decenni (Braitenberg, 1967), ma è solo più recentemente che lo si è evidenziato come punto focale sia della percezione temporale che della sua produzione. Vi sono infatti evidenze che il cervelletto è attivo sia nei compiti di stima di durate temporali che nei compiti di produzione di una certa frequenza temporale (finger tapping), così come del fatto che lesioni cerebellari possano causare compromissioni nella capacità di mantenere un ritmo costante nei compiti di produzione temporale (Bareš et al., 2019). Inoltre, sebbene inizialmente si ritenesse che il cervelletto fosse responsabile dell'apprendimento implicito delle durate temporali brevi (sub-secondo), evidenze più recenti ne hanno evidenziato il coinvolgimento anche nella percezione del tempo per durate supra-secondo (Petter et al., 2016). Alcuni studi hanno suggerito che il coinvolgimento del cervelletto nell'elaborazione temporale abbia principalmente una finalità preparatoria a livello sensomotorio (Ivry, 1996) e per l'integrazione multi-sensoriale degli stimoli necessari per la comprensione linguistica (Schwartz & Kotz, 2016). Pertanto, ad oggi il cervelletto è considerato una delle aree in primo piano nell'elaborazione di stimoli temporali.

Tra le aree corticali, invece, durante i compiti temporali sembrano essere maggiormente attive le cortecce frontali e parietali. Un risultato interessante è stato trovato da uno studio con potenziali evento-correlati (ERP, event-related potentials) nel

quale si sono registrate le variazioni negative contingenti (CNV, contingent negative variation) nel lobo frontale durante un compito di generalizzazione temporale (Pouthas et al., 2000). Il compito richiedeva di confrontare la durata di alcuni intervalli temporali con un intervallo standard memorizzato precedentemente di 700 ms. Ciò che si è osservato è che l'intensità del potenziale negativo della CNV correlava con la durata dell'intervallo di tempo da giudicare: maggiore era la durata dello stimolo, maggiore era l'ampiezza della CNV. Questo risultato ha portato a concludere che l'ampiezza della CNV rifletta l'accumulo dell'informazione temporale o, riprendendo il modello SET, il numero di impulsi generati dal pacemaker e immagazzinati nell'accumulatore. Le regioni frontali sembrano dunque svolgere la funzione di accumulatore dell'informazione temporale durante la detenzione e memorizzazione di una durata temporale.

In particolare, l'area motoria supplementare (SMA) sembra avere un ruolo cruciale nella stima delle durate temporali, come dimostrato da diversi studi di neuroimaging funzionale sia per le durate sub-secondo (Ferrandez et al., 2003; Tregellas et al., 2006) che per le durate supra-secondo (Jahanshahi et al., 2006; Kudo, 2004; Rao et al., 2001). Il coinvolgimento della SMA nella percezione temporale è stato corroborato da un'ampia meta-analisi (Wiener et al., 2010), la quale ha concluso che la SMA sia insieme al giro frontale inferiore destro l'unica area che si attiva in tutti i compiti di percezione temporale a prescindere dalle condizioni specifiche. Meta-analisi più recenti hanno ulteriormente supportato tale conclusione: una meta-analisi di Nani ha proposto che la SMA sia un'area cruciale nei diversi circuiti alla base della percezione del tempo (Nani et al., 2019), mentre la meta-analisi di Teghil ha evidenziato come la SMA sia maggiormente attivata nei compiti di elaborazione temporale di stimoli esterni rispetto a quelli interni, suggerendo che tale area possa avere la funzione di creare una rappresentazione del tempo che integri le regolarità temporali osservate negli stimoli

ambientali (Teghil et al., 2019). Per approfondire il ruolo che la SMA ricopre nei compiti di percezione del tempo, è possibile far riferimento ad un importante articolo di Schwartz (Schwartz et al., 2012), il quale ha messo in relazione la distinzione tra due sotto-aree della SMA con compiti temporali di diversa natura. Infatti, a livello neuroanatomico la SMA comprende due sotto-aree, una porzione rostrale (pre-SMA) ed una caudale (SMA propriamente detta). Schwartz ha condotto un ampio lavoro di meta-analisi su studi di neuroimaging volto a mettere in relazione l'attivazione di ciascuna di queste due aree con compiti temporali sensoriali e sensomotori, sequenziali e non sequenziali, espliciti e impliciti o con durate temporali sub-secondo e supra-secondo. I risultati di questo studio hanno localizzato nella porzione rostrale della SMA una maggiore attivazione durante i compiti sensoriali, non sequenziali e con durate temporali supra-secondo; al contrario, la porzione caudale della SMA è risultata maggiormente attiva nei compiti sensomotori, sequenziali e con durate sub-secondo. Complessivamente, data la mole di evidenze a favore del ruolo dell'area supplementare motoria nei compiti temporali, questa regione corticale è attualmente considerata una delle strutture cerebrali di maggior interesse nello studio dei correlati neuroanatomici della percezione del tempo.

Ricerche tramite risonanza magnetica funzionale (Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) hanno anche dimostrato un coinvolgimento dei gangli della base nell'elaborazione delle informazioni temporali, ed in particolare nelle fasi iniziali di apprendimento e codifica dell'informazione (Rao et al., 2001). Nei compiti temporali, sembrano attivarsi in maniera più evidente il caudato ed il putamen. La significatività di questi risultati è stata tale che è stato avanzato un modello di percezione temporale che coinvolge specificamente il circuito cortico-striatale, o meglio fronto-striatale (Meck & Benson, 2002). Secondo il modello di Meck, lo striato avrebbe un ruolo da protagonista nel processamento delle informazioni temporali. La sua ipotesi è che lo striato riceva

input dai neuroni corticali quando viene dato un segnale di avvio di una durata temporale. A quel punto, i neuroni dello striato, che ricevendo milioni di afferenze da tutte le aree corticali sono solitamente desincronizzati tra loro, inizierebbero ad emettere potenziali d'azione in maniera sincronizzata per un breve momento, creando uno specifico pattern di attività neurale. Quando l'intervallo temporale a cui si sta prestando attenzione termina, giunge un segnale di fine allo striato da parte della substantia nigra. A quel punto si assisterebbe ad un rapido rilascio di dopamina volto a codificare la specifica durata dello stimolo appena trascorso.

Per quanto questo modello sia estremamente specifico e ben dettagliato, le evidenze a sostegno di questa specifica sequenza di azioni nella percezione temporale sono ancora limitate. Più specificamente, il campione alla base del modello proposto da Meck era composto da soli quattro individui, il che limita la generalizzabilità del modello. Inoltre, tale modello non tiene conto dei meccanismi di feedback dalla corteccia allo striato, che sembrano essere particolarmente rilevanti nell'accuratezza della valutazione delle durate temporali e nell'aggiornamento delle informazioni nella memoria di lavoro (Kononowicz, 2015). Pertanto, saranno necessari ulteriori dati e ricerche per chiarire esaurientemente il ruolo di ciascuna di queste strutture cerebrali – nonché cerebellari – nella percezione del tempo.

Di conseguenza, i modelli attualmente più diffusi nella letteratura sulla percezione del tempo sono ancora i modelli dell'orologio interno di natura cognitiva, primo tra tutti il modello SET. Nella ricerca scientifica, infatti, si tende ad attenersi ad un principio fondamentale: la semplicità (Grondin, 2010). La spiegazione più semplice e chiara che permette di rispondere ad un quesito è solitamente quella preferibile, in quanto introduce meno variabili arbitrarie e rende conto di una maggiore porzione della variabilità dei fenomeni osservati. La spiegazione della percezione temporale nei termini di un unico

sistema centrale per la stima delle durate temporali si attiene a questo principio, permettendo di prevedere in modo soddisfacente i risultati comportamentali e trovando facile applicabilità in ambito empirico.

Infine, non si esclude che con il procedere della ricerca diverrà possibile stabilire un punto di contatto tra un modello puramente cognitivo come il SET ed il dato neurobiologico, attraverso l'identificazione di alcune aree corticali (corteccia frontali e parietali, ma soprattutto la SMA) o sottocorticali (principalmente il nucleo striato) quali effettori degli elementi teorizzati dal modello.

## 1.2 Paradigmi sperimentali per operationalizzare la percezione del tempo

La letteratura sulla percezione del tempo ha ormai consolidato la distinzione tra due diverse modalità di misurare questo costrutto: i compiti di tempo esplicito e quelli di tempo implicito.

La distinzione cruciale tra i due consiste nel fatto che le istruzioni del compito richiedano o meno di prestare attenzione alle durate temporali e fornire stime degli intervalli di tempo (Coull & Nobre, 2008). I compiti espliciti sono quelli in cui viene richiesto ai soggetti di fornire stime di durate temporali tramite il confronto con delle durate standard precedentemente mostrate. La durata temporale da valutare può consistere nella durata di uno stimolo o dell'intervallo di tempo che separa due stimoli e la valutazione può essere di natura percettiva ("perceptual timing"), nella quale i partecipanti devono rispondere se una durata è più o meno lunga di un'altra, o motoria ("motor timing"), nella quale i soggetti devono rappresentare la durata temporale attraverso un atto motorio. Al contrario, nei compiti impliciti non viene richiesto di prestare attenzione alle durate di alcuno stimolo e la misura temporale viene ottenuta

indirettamente attraverso un compito di natura sensomotoria. I compiti impliciti possono richiedere di valutare una caratteristica degli stimoli o fornire una risposta motoria a diversi stimoli. Anche se non viene richiesto di fornire stime delle durate, la misura temporale viene ottenuta in base alle risposte che il soggetto fornisce agli stimoli, che sono intrinsecamente strutturati sul piano temporale.

La distinzione tra compiti espliciti ed impliciti riflette l'assunto teorico che esistano due differenti processi cognitivi alla base della percezione temporale: un processo inconscio, per l'appunto implicito, che viene costantemente impiegato per generare previsioni temporali su eventi futuri, ed un processo conscio, deliberato ed esplicito che entra in gioco solo nel momento in cui il tempo viene rappresentato sotto forma di durata temporale (Herbst et al., 2022).

Sembra inoltre che questi due processi non vadano incontro agli stessi cambiamenti con l'invecchiamento. Limitatamente all'invecchiamento non patologico, infatti, è stato dimostrato che il peggioramento delle funzioni cognitive influisce sulle prestazioni nei compiti espliciti, mentre l'elaborazione implicita del tempo risulta molto meno influenzabile dall'età (Capizzi et al., 2021).

Diversi studi comportamentali hanno evidenziato una dissociazione tra performance nei compiti di percezione temporale espliciti e impliciti (Karabanov & Ullén, 2008; Zelaznik et al., 2002). Se a tale distinzione funzionale corrisponda però anche una differenziazione neuroanatomica nelle aree cerebrali che si attivano nei compiti temporali espliciti o impliciti non è ancora chiaro. Come riportato in precedenza, le aree cerebrali che le evidenze attuali associano più stabilmente con i compiti temporali sono:

- L'area motoria supplementare (SMA)
- I gangli della base, ed in particolare il nucleo striato

- Il cervelletto
- Le cortece frontali e parietali

Come riportato da Coull e Nobre (Coull & Nobre, 2008), nei compiti espliciti di percezione temporale sono attivi prevalentemente i gangli della base, mentre il grado di attivazione della SMA, della corteccia frontale inferiore e del cervelletto dipende dalle specifiche caratteristiche del compito. Con particolare riferimento al cervelletto, sembra che questo sia più spesso attivato nei compiti espliciti di natura motoria rispetto a quelli di natura percettiva e sembra essere più sensibile per le durate temporali sub-secondo rispetto a quelle supra-secondo. D'altra parte, i compiti impliciti sembrano coinvolgere maggiormente le cortece prefrontali e parietali, con un certo grado di lateralizzazione sinistra. Questo pattern di attivazione è sostanzialmente sovrapponibile a quello che si osserva per produrre la risposta motoria manuale, motivo per cui i risultati attuali sembrano mostrare che le stesse aree – ovvero quelle motorie – sono coinvolte sia nell'esecuzione dei movimenti che nel sistema di previsione e rappresentazione dell'informazione temporale degli stimoli.

### 1.2.1 Tempo implicito: foreperiod task

Un tipico esempio di compito temporale implicito è il “foreperiod task”; in esso, ai partecipanti viene richiesto di rispondere ad uno stimolo target preceduto da un segnale di avvertimento. Con il termine “foreperiod” si fa riferimento all'intervallo di tempo che intercorre tra il cue e lo stimolo vero e proprio, ovvero il periodo in cui il soggetto si prepara a rispondere allo stimolo.

In base alla variabilità dell'intervallo di foreperiod, si possono distinguere due paradigmi: il paradigma di foreperiod fisso e il paradigma di foreperiod variabile. Il primo

si caratterizza per una durata fissa dell'intervallo foreperiod per tutti gli stimoli di un certo blocco, per cui la durata del foreperiod viene variata solo tra un blocco di stimoli ed il successivo. Attraverso questo paradigma, si è evidenziato l' "effetto foreperiod fisso", che consiste in una riduzione dei tempi di risposta proporzionale alla durata del foreperiod: minori sono gli intervalli di foreperiod, più veloce sarà la risposta del soggetto (Vallesi et al., 2009). L'interpretazione di questo fenomeno è data dal fatto che con l'aumentare dell'intervallo di foreperiod aumenta anche l'incertezza sulla stima temporale che il soggetto è in grado di fare; dunque, diventa più difficile prevedere quando comparirà effettivamente lo stimolo.

Nel paradigma di foreperiod variabile, invece, l'intervallo di foreperiod risulta di durate diverse anche all'interno di uno stesso blocco, per cui il partecipante non può crearsi un'aspettativa a priori di quanto sarà lungo l'intervallo di tempo che separa il cue dallo stimolo. In questo caso, la tendenza nei tempi di reazione si inverte e si osserva l' "effetto di foreperiod variabile" (a cui si fa solitamente riferimento parlando di "effetto foreperiod"): i tempi di reazione risultano più brevi per intervalli di foreperiod più lunghi, per cui l'aspettativa temporale migliora con la durata del foreperiod. La spiegazione di questo fenomeno risiede nel fatto che, con l'aumentare del foreperiod, aumenta la preparazione del soggetto a rispondere allo stimolo; si ha, insomma, una maggiore allocazione di risorse attentive in preparazione allo stimolo a cui reagire e, nel momento in cui lo stimolo si presenta, risponde più prontamente. In questo caso, si tratta di una forma di elaborazione implicita del tempo, in quanto i partecipanti non stanno creando alcuna rappresentazione esplicita delle durate temporali, ma beneficiano comunque del tempo aggiuntivo in preparazione allo stimolo.



### 1.2.2 Tempo esplicito: bisection task

Come detto in precedenza, i compiti temporali espliciti sono quelli in cui viene richiesto esplicitamente al partecipante di prestare attenzione alle durate temporali degli stimoli ed in cui è quindi richiesto di creare una rappresentazione dello scorrere del tempo.

Un compito esplicito molto utilizzato è il “bisection task”, o compito di bisezione. Si tratta di un compito percettivo nel quale in un primo momento viene richiesto al partecipante di assistere a due intervalli di tempo standard, uno breve e uno lungo, che vengono presentati più volte in maniera consecutiva in modo da permetterne l'apprendimento; in un secondo momento, vengono mostrati diversi intervalli di tempo di durate intermedie tra lo standard breve e quello lungo e viene chiesto di classificarli come più simile a quello breve o quello lungo.

Le risposte dei soggetti vengono poi rappresentate in una funzione psicometrica, nella quale sull'asse X vengono rappresentati gli intervalli di tempo discreti che vengono presentati al soggetto, mentre sull'asse Y viene convenzionalmente rappresentata la percentuale di durate temporali classificate come più simili all'intervallo standard lungo. Se l'apprendimento degli intervalli standard è avvenuto correttamente, le probabilità che il soggetto valuti come “lungo” uno stimolo che abbia la durata dello stimolo standard breve dovrebbe attestarsi intorno allo 0%, così come la probabilità di valutare come “lungo” uno stimolo che abbia la durata dello standard lungo dovrebbe risultare prossima al 100%. Per tutti gli intervalli di tempo intermedi, la percentuale di risposte “lungo” tenderà chiaramente ad aumentare gradualmente all'aumentare dell'effettiva durata delle durate-stimolo presentate al soggetto. Ciò risulta in una funzione psicometrica con forma sigmoideale.

A partire dall'osservazione di questa funzione, si possono trarre tre informazioni importanti per valutare la performance del soggetto:

- Il punto di bisezione
- La differenza Limen
- La frazione Weber

Il primo parametro di interesse è il “punto di bisezione”, ovvero il punto che corrisponde alla percentuale di fornire una risposta “lungo” nella valutazione degli stimoli pari al 50% e che riflette, dunque, il massimo grado di incertezza da parte del partecipante nel discriminare se lo stimolo sia più simile allo standard breve o lungo. Da un punto di vista grafico, il punto di bisezione è individuabile tramite la proiezione sull'asse X del punto della funzione che corrisponde al 50% di risposte “lungo” sull'asse Y.

La differenza Limen corrisponde invece alla differenza tra le proiezioni sull'asse X dei punti della funzione che corrispondono al 75% e al 25%, divisa per 2. La scelta di queste due percentuali è legata al fatto che questi due punti rappresentano il punto intermedio tra l'accuratezza ideale e la risposta casuale, rispettivamente per gli stimoli lunghi (accuratezza ideale pari al 100% di risposte “lungo” e casuale al 50%) e brevi (accuratezza ideale pari allo 0% di risposte “lungo” e casuale al 50%). La differenza Limen rappresenta di fatto una misura dell'accuratezza con cui il soggetto discrimina gli stimoli intermedi e definisce la ripidità della curva del grafico della funzione psicometrica: maggiore è tale ripidità, maggiore è la capacità del soggetto di categorizzare correttamente gli stimoli come più simili allo standard breve o lungo.

Infine, la frazione Weber è data dal rapporto tra la differenza Limen ed il punto di Bisezione e costituisce un indice della sensibilità di un soggetto alle differenze tra le diverse durate temporali. La frazione Weber è solitamente impiegata come misura della

sensibilità di un soggetto, ovvero della sua capacità di discriminare correttamente i diversi stimoli presentati: a bassi valori della funzione Weber corrisponde una curva della funzione psicometrica che risulta “a gradini”, mentre ad un maggiore valore della frazione Weber corrisponde un grafico della funzione psicometrica più graduale.

## Capitolo 2. Teoria della stimolazione elettrica transcranica (tACS)

Sebbene gli studi volti a identificare le basi neuroanatomiche della percezione del tempo si siano serviti di tecniche di neuroimaging – prima tra tutte l’fMRI – la maggior parte delle ricerche neurofisiologiche sulla percezione del tempo hanno in realtà fatto uso di tecniche basate sulla rilevazione dei segnali elettrici del cervello, in particolare l’elettroencefalografia (EEG). I motivi alla base di questa preferenza sono molteplici: da una parte è indubbio che l’EEG sia una tecnica molto diffusa e facilmente applicabile, del tutto non invasiva (Light et al., 2010) (a differenza, ad esempio, della PET, che richiede l’iniezione nel circolo sanguigno di un radiotracciante) e relativamente economica (Bell & Cuevas, 2012); il vero vantaggio offerto da questa tecnica risiede, tuttavia, nell’eccellente risoluzione temporale (Beres, 2017) che garantisce di registrare l’attività elettrica dei neuroni nell’ordine dei millisecondi, fornendo la possibilità di misurare i cambiamenti di polarizzazione dei neuroni in funzione degli stimoli proposti con grande accuratezza. Per contro, il beneficio in termini di risoluzione temporale di questa tecnica implica una perdita nella risoluzione spaziale, motivo per cui l’approccio migliore – quando disponibile – sarebbe quello di integrare l’EEG con una tecnica ad elevata risoluzione spaziale quale l’fMRI (Mantini et al., 2010). A partire dall’elettroencefalografia, sono state anche sviluppate tecniche che permettono non solo di limitarsi a registrare l’attività elettrica dei neuroni, ma anche di modularla attraverso l’utilizzo di correnti elettriche applicate sullo scalpo e che alterano l’attività neurale della corteccia sottostante (Yavari et al., 2018). Tra queste tecniche, collettivamente note come tecniche di stimolazione elettrica transcranica (transcranial electrical stimulation, tES) le più conosciute sono la tDCS (stimolazione transcranica a corrente diretta), la tACS (stimolazione transcranica a corrente alternata) e la tRNS (stimolazione transcranica a rumore casuale) (Reed & Cohen Kadosh, 2018). Introducendo la possibilità di influenzare

l'attività neurale, queste tecniche hanno aperto una serie di possibilità di ricerca che non si limitano alla registrazione della spontanea attività elettrica dei neuroni, ma anche alla sua manipolazione da parte del ricercatore in modo da inferire rapporti di causalità e aumentare il potere esplicativo dei modelli sul funzionamento cerebrale. Nei prossimi paragrafi, verranno introdotti i fondamenti neurofisiologici dell'attività elettrica dei neuroni e le modalità di funzionamento delle tecniche di stimolazione elettrica, con particolare attenzione alla stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS), in quanto tecnica utilizzata nello studio sperimentale che verrà poi presentato.

## 2.1 Fondamenti neurofisiologici dell'attività elettrica cerebrale

Sebbene la registrazione dell'attività elettrica corticale attraverso l'applicazione di elettrodi sullo scalpo sia ormai applicata da quasi un secolo (Berger, 1929), le basi fisiologiche di questo fenomeno non sono ancora pienamente comprese. I motivi alla base di questa difficoltà esplicativa risiedono nei limiti tecnici delle tecniche attualmente esistenti: attualmente è infatti possibile misurare i cambiamenti nei potenziali elettrici di un numero limitato di neuroni attraverso tecniche molto invasive – principalmente attraverso l'introduzione di minuscoli elettrodi direttamente a contatto con i neuroni attraverso un'operazione neurochirurgica – oppure misurare i cambiamenti nei potenziali elettrici rilevati sullo scalpo – ovvero ciò che si osserva con l'EEG; tuttavia, con quest'ultima modalità non si ha la possibilità di osservare ciò che avviene davvero a livello neurale. L'ipotesi più accreditata è che il fondamento fisiologico delle oscillazioni di potenziale elettrico misurate con l'EEG risieda nei potenziali post-sinaptici (PSP) dei neuroni piramidali della corteccia cerebrale. In particolare, le oscillazioni del segnale EEG sarebbero il risultato dell'alternarsi di potenziali post-sinaptici eccitatori (EPSP) e

inibitori (IPSP) di decine di migliaia di cellule piramidali che si depolarizzano o iperpolarizzano in modo sincronizzato (Speckmann & Altrup, 1993).

La considerazione relativa al grande numero di neuroni che in ogni momento sottendono il segnale osservato nell'EEG è dovuta a due fattori: in primo luogo, il segnale del potenziale d'azione di un singolo neurone ha un'intensità troppo bassa per essere rilevata sullo scalpo, pertanto è possibile rilevare un segnale elettrico solamente quando un grande numero di potenziali d'azione si verifica in maniera sincronizzata; in secondo luogo, il diametro degli elettrodi varia solitamente da pochi millimetri a poco più di un centimetro, dunque è diversi ordini di grandezza maggiore della dimensione dei neuroni, che si aggira intorno a 20  $\mu\text{m}$ : sotto l'area coperta da un elettrodo vi sono dunque decine se non centinaia di migliaia di neuroni.

La delimitazione dell'ipotesi esplicativa dei PSP ai neuroni piramidali è causata dall'orientamento dei loro assoni, che sono per l'appunto perpendicolari alla superficie cerebrale e paralleli tra loro, il che permette ai potenziali d'azione che si propagano su di essi di essere sommati e rilevati dagli elettrodi posti sullo scalpo. D'altra parte, potenziali d'azione che si propagano in direzione parallela allo scalpo non verrebbero rilevati dagli elettrodi. Per questo motivo, si ritiene che siano le colonne di neuroni piramidali nella corteccia ad apportare il maggiore contributo al segnale EEG misurato (Baillet et al., 2001).

Inoltre, sembra che la sincronizzazione dell'attività neurale dei neuroni corticali che permette ai PSP di sommarsi ed essere rilevati sullo scalpo sia dovuta al ruolo del talamo. I neuroni talamici mostrano infatti un'attività oscillatoria intrinseca, che viene poi trasmessa ai neuroni corticali attraverso le connessioni talamo-corticali; i neuroni corticali rispondono poi ai segnali inviati dal talamo generando le oscillazioni ritmiche osservate

sullo scalpo (Fisch & Spehlmann, 2003). Sarebbe dunque il talamo a costituire il principale generatore sottocorticale dei ritmi EEG – fungendo da “direttore d’orchestra” e sincronizzando le popolazioni di neuroni corticali.

Il tracciato ottenuto dalla registrazione EEG viene poi scomposto attraverso procedure matematiche computerizzate (analisi spettrale) in modo da quantificare quanto ciascuna banda di frequenza sia espressa nel segnale registrato. Convenzionalmente, vengono distinte cinque bande di frequenza dell’attività cerebrale:

- Delta (da 0,5 Hz a 4 Hz): si tratta del ritmo di attività cerebrale più lento ed è tipicamente associato alle fasi di sonno più profondo (Schomer & Lopes da Silva, 2018). Alcuni studi hanno anche associato la frequenza delta a condizioni di danno cerebrale, quali lesioni cerebrali (Gilmore, 1981) e tumori (Fernández-Bouzas et al., 1999), motivo per cui la frequenza delta è solitamente associata ad uno stato globale inibitorio dell’attività cerebrale. Il tracciato EEG appare caratterizzato da oscillazioni molto lente, ma tendenzialmente ampie, il che riflette un elevato grado di sincronizzazione della frequenza con cui i neuroni emettono i potenziali d’azione.

- Theta (da 4 Hz a 8 Hz): si tratta di un altro range di bassa frequenza dell’attività cerebrale, che solitamente caratterizza il sonno e alcune fasi di veglia caratterizzate da sonnolenza (Schacter, 1977).

- Alfa (da 8 Hz a 13 Hz): si tratta di una banda di frequenza dell’attività cerebrale solitamente associata a stati di veglia rilassata, nella quale il soggetto si trova con gli occhi chiusi o comunque non sta svolgendo alcun compito in particolare. Questo intervallo di frequenza caratterizza solitamente il segnale EEG durante le fasi di resting state. A livello anatomico,

la frequenza alfa sembra esprimersi maggiormente nelle aree occipito-temporali e parietali.

- Beta (da 13 Hz a 30 Hz): si tratta di una banda di frequenza che subentra al ritmo alfa nel momento in cui si intraprende un'attività cognitivamente gravosa. Diverse evidenze hanno infatti associato la frequenza beta ai compiti di attenzione selettiva e sostenuta (Murthy & Fetz, 1992). Tale banda di frequenza risulta inoltre essere maggiormente localizzata nelle porzioni fronto-parietali della corteccia (Bouyer et al., 1987). Sulla base di queste evidenze, la banda di frequenza beta è considerata – all'opposto della banda delta – indicativa di eccitazione cerebrale.

È inoltre importante evidenziare che la banda beta può essere ulteriormente suddivisa in due sotto-bande: la banda beta bassa (dai 13 Hz ai 20 Hz) e la banda beta alta (dai 20 Hz ai 30 Hz). Mentre quest'ultima è più chiaramente correlata con i processi cognitivi, la banda beta bassa ha ricevuto generalmente meno attenzione nella letteratura. Per gli scopi dello studio sperimentale che verrà poi presentato in questo elaborato, è tuttavia importante mettere in luce come sia proprio questa porzione inferiore della banda beta ad essere stata messa in relazione con lo svolgimento di compiti temporali (Wiener et al., 2018).

- Gamma (da 30 Hz a 100 Hz): si tratta della banda di maggior frequenza dell'attività cerebrale, che riflette lo svolgimento dei processi cognitivi più gravosi e dei compiti più impegnativi in termini di risorse impiegate. La frequenza gamma sembra infatti riflettere l'esecuzione di complessi compiti di natura attentiva, mnestica e di ragionamento percettivo



(Jensen et al., 2007), uno stato maggiore di arousal (Lakatos et al., 2004) ed i processi di apprendimento (Bauer et al., 2007).

## 2.2 Tecniche di stimolazione dell'attività neurale

Come anticipato nell'introduzione, a partire dall'introduzione della registrazione del segnale elettrico dell'attività neurale, sono state anche sviluppate tecniche in grado di influenzare tale attività. Questi metodi hanno guadagnato una crescente popolarità negli ultimi decenni grazie alla loro capacità di influenzare l'eccitabilità neuronale in modo non invasivo e di indurre cambiamenti a livello sinaptico e circuitale.

Le principali modalità di stimolazione cerebrale comprendono la stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione elettrica transcranica, che a sua volta include la stimolazione a corrente diretta (tDCS), a corrente alternata (tACS) e a rumore casuale (tRNS). Queste tecniche si differenziano principalmente per il metodo di applicazione dell'energia elettrica o magnetica sul tessuto cerebrale e dunque per le modalità con cui vengono indotti cambiamenti nell'attività neuronale. Queste tecniche non solo offrono nuovi strumenti per indagare le funzioni cognitive e i processi comportamentali, ma permettono anche di studiare come i cambiamenti nell'attività neuronale possano influenzare i network cerebrali. Conoscere le caratteristiche e le applicazioni di ciascuna di queste tecniche è fondamentale per comprendere le loro potenzialità e le loro limitazioni nel contesto della ricerca neuroscientifica.

Per quanto riguarda specificamente la stimolazione elettrica transcranica, come anticipato poco sopra è possibile distinguere diverse varianti, in base alla modalità con cui viene somministrata la corrente elettrica sul cuoio capelluto, anche se i meccanismi neurofisiologici di base con cui operano sono sostanzialmente identici.

La stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) è una tecnica che consiste nell'applicazione di una corrente continua a bassa intensità attraverso elettrodi posizionati sul cuoio capelluto. La tDCS vanta una notevole semplicità dell'apparato strumentale: si limita infatti ad impiegare un generatore di corrente e due elettrodi, uno anodo e uno catodo, applicati a punti specifici della testa. Questa corrente, di solito compresa tra 1 e 2 mA, non è sufficiente di per sé a provocare la scarica spontanea dei neuroni; tuttavia, è in grado di modificare la probabilità che i potenziali d'azione vengano scaricati e andando dunque ad influenzare l'eccitabilità della corteccia cerebrale (Nitsche et al., 2008). A livello neurofisiologico, questo avviene inducendo una polarizzazione o depolarizzazione sub-soglia e modificando il potenziale di membrana dei neuroni, rendendo più o meno probabile che venga superata la soglia di attivazione necessaria affinché vengano scaricati i potenziali d'azione. Il potenziamento o indebolimento dell'eccitabilità neuronale dipende dal tipo di stimolazione elettrica che viene impiegata: la corrente anodica causa una depolarizzazione parziale dei neuroni, aumentando l'eccitabilità corticale, mentre quella catodica induce una loro iperpolarizzazione, riducendo l'eccitabilità della corteccia. Vi sono evidenze a supporto del fatto che anche la stimolazione elettrica possa influenzare la plasticità sinaptica, modulando processi come la LTP e la LTD (Rahman et al., 2013), e che i cambiamenti nella plasticità sinaptica indotti dalla tDCS siano mediati da modifiche nella concentrazione di calcio intracellulare e nell'attivazione di cascate di segnalazione intracellulari, che possono alterare l'efficacia sinaptica (Fregni & Pascual-Leone, 2007).

L'altra variante della stimolazione elettrica transcranica, ovvero la stimolazione a corrente alternata (tACS), verrà approfondita in dettaglio nel successivo paragrafo, in quanto riveste un ruolo da protagonista nello studio sperimentale oggetto di questo elaborato.

### 2.3 Stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS)

La stimolazione elettrica transcranica a corrente alternata (tACS) è una tecnica di neuromodulazione non invasiva che utilizza correnti elettriche alternate per influenzare l'attività cerebrale (Herrmann et al., 2013). Negli ultimi anni, la tACS ha guadagnato crescente attenzione da parte della ricerca neuroscientifica per le sue potenziali applicazioni terapeutiche e per la capacità di modulare specifici ritmi cerebrali associati a diverse funzioni cognitive e comportamentali. Infatti, come riportato in precedenza, esiste una vasta mole di evidenze che hanno associato le diverse bande di frequenza dell'attività neurale ad una molteplicità di funzioni psicologiche (Bauer et al., 2007; Bouyer et al., 1987; Jensen et al., 2007; Lakatos et al., 2004; Murthy & Fetz, 1992; Schacter, 1977; Wiener et al., 2018); pertanto, l'introduzione di una tecnica di grado di modulare tali frequenze ha offerto nuove opportunità di ricerca e comprensione di come le variazioni dell'attività neurale nel tempo possano essere associate alle funzioni cognitive.

Il funzionamento della tACS si basa sull'applicazione di deboli correnti elettriche – solitamente da 0,5 mA a 4 mA (Antal et al., 2017), anche se in ambito di ricerca l'intensità di corrente più utilizzata è compresa tra 1mA e 2 mA (Bland & Sale, 2019; Schutter & Wischniewski, 2016; Wu et al., 2021; Zaghi et al., 2010) – attraverso elettrodi posizionati sul cuoio capelluto. A differenza della stimolazione elettrica transcranica a corrente continua (tDCS), tuttavia, che utilizza una corrente costante, la tACS utilizza una corrente alternata che cambia direzione con una frequenza specifica. Questa caratteristica è proprio ciò che permette alle oscillazioni neurali endogene di sincronizzarsi con la tACS, modulandone l'attività cerebrale in modo più mirato e specifico (Herrmann et al., 2013). Infatti, il meccanismo di azione della tACS risiede nella capacità delle correnti alternate di sincronizzare, le oscillazioni neurali a una frequenza desiderata.

L'entrainment delle oscillazioni neurali è un processo attraverso il quale le correnti alternate imposte dalla tACS sincronizzano le oscillazioni neuronali endogene con la frequenza della stimolazione e inducendo una fase preferenziale in tali oscillazioni neuronali. Questo fenomeno è stato osservato in diverse bande di frequenza, inclusi ritmi alfa, beta e gamma (Fröhlich, 2015). Il termine “modulazione” è di particolare rilevanza, in quanto identifica e distingue nettamente la tACS dalla tDCS: mentre quest'ultima facilita o riduce la scarica dei potenziali d'azione, a seconda che venga applicata una corrente anodica o catodica, la tACS non ha una proprietà intrinseca di potenziamento o riduzione dell'eccitabilità corticale; al contrario, essa modula la frequenza di scarica neurale, rendendo una certa frequenza di scarica dei neuroni come più probabile rispetto a quella che verrebbe prodotta spontaneamente a livello endogeno.

Studi elettrofisiologici hanno infatti dimostrato che l'applicazione della tACS influenza i potenziali di membrana dei neuroni, alterando la probabilità di scarica sincrona delle popolazioni neuronali (Antal & Herrmann, 2016). Questa modulazione può rafforzare o indebolire le connessioni sinaptiche, influenzando così la plasticità cerebrale e i processi di apprendimento e memoria (Vossen et al., 2015). Inoltre, sembra che gli effetti di sincronizzazione indotti dalla tACS possano essere mantenuti nel tempo, anche dopo la fine della stimolazione: in uno studio di Thut si è osservato che gli effetti di sincronizzazione neurale indotti dalla tACS potevano essere osservati anche in seguito a singole sessioni di stimolazione, sebbene per periodi di tempi molto brevi, nell'ordine dei secondi o al massimo di pochi minuti (Thut et al., 2011). Nonostante lo studio in questione non l'abbia indagato specificamente, viene inoltre suggerito che sessioni multiple possano avere un effetto cumulativo o più duraturo, favorendo la coerenza di fase tra popolazioni neuronali distribuite sulla corteccia e migliorando la comunicazione funzionale tra diverse aree corticali.

I parametri chiave che definiscono un protocollo di stimolazione tACS includono l'area cerebrale, la frequenza, l'intensità e la durata della stimolazione. La scelta dell'area cerebrale è di ovvia importanza: sappiamo infatti che il cervello mostra un certo grado di specializzazione funzionale delle aree ed è cruciale stimolare di volta in volta l'area associata alla funzione di interesse. A tal proposito, è necessario far riferimento agli studi di neuroimmagine presenti in letteratura per conoscere con il maggior grado di precisione possibile quale sia l'area coinvolta da un determinato compito la cui attività può essere modulata attraverso l'utilizzo della stimolazione. In secondo luogo, risulta cruciale anche la scelta della frequenza con cui si applica la stimolazione; poiché diverse bande di frequenza sono associate a specifiche funzioni cerebrali, infatti, la scelta di stimolare ad una certa frequenza può risultare in un'efficace modulazione di una funzione cognitiva o meno. Ad esempio, le frequenze alfa (8-12 Hz) sono legate alla rilassatezza e all'inibizione corticale, mentre le frequenze gamma (30-100 Hz) sono associate a funzioni cognitive superiori come l'attenzione e la memoria di lavoro, dunque la scelta della frequenza della stimolazione può risultare in un aumento o in una riduzione dell'attività dell'area cerebrale di interesse (Helfrich et al., 2014). L'intensità della corrente è un ulteriore parametro di cruciale rilevanza nella tACS, che può influenzare significativamente l'efficacia – oltre che la sicurezza – della stimolazione. L'intensità tipicamente utilizzata nella tACS varia da pochi microampere a qualche milliampere, con effetti che dipendono strettamente dalla forza della corrente applicata. Infatti, l'intensità della corrente determina la profondità e l'ampiezza delle oscillazioni indotte nei neuroni. Studi hanno dimostrato che l'aumento dell'intensità della corrente può potenziare l'effetto di entrainment delle oscillazioni cerebrali. Ad esempio, intensità più elevate possono indurre una sincronizzazione più forte delle oscillazioni neurali con la frequenza della stimolazione, migliorando così l'efficacia della tACS nel modulare specifici ritmi

cerebrali (Neuling et al., 2013; Zhao et al., 2023). Tuttavia, l'intensità della corrente deve essere attentamente calibrata per evitare effetti avversi come il discomfort o la stimolazione non specifica di tessuti non target. Infine, l'ultimo parametro da calibrare in un protocollo di stimolazione con la tACS è la durata della stimolazione, in quanto influisce sia sull'efficacia che sulla tollerabilità della tACS. Studi hanno mostrato che sessioni più lunghe di stimolazione possono portare a effetti più pronunciati e duraturi sull'entrainment delle oscillazioni neurali (Strüber et al., 2015; Zaehle et al., 2010). Ad esempio, stimolazioni di 20-30 minuti sono spesso utilizzate per ottenere effetti terapeutici sostenuti, mentre stimolazioni più brevi potrebbero essere sufficienti per obiettivi sperimentali o di neuromodulazione temporanea (Kasten et al., 2016).

### Capitolo 3. Lo studio sperimentale

È importante evidenziare che il nostro studio rientra all'interno di una serie di progetti volti ad indagare la percezione del tempo portati avanti dai laboratori dell'Università di Padova sotto la supervisione della professoressa Mioni; pertanto, la formulazione delle ipotesi del nostro studio con tACS è stata derivata dai risultati preliminarmente ottenuti dagli studi sulla percezione del tempo con EEG. In particolare, tali studi avevano evidenziato come nel corso dell'esecuzione dei compiti temporali, sia espliciti che impliciti, le aree corticali maggiormente attive fossero le porzioni posteriori della corteccia prefrontale, compatibilmente con l'ipotesi che attribuisce un ruolo cruciale all'area motoria supplementare (SMA), e che la banda di frequenza maggiormente espressa nei tracciati EEG nel corso di questi compiti fosse l'intervallo "low beta", ovvero la banda di frequenza che va dai 13 Hz ai 20 Hz. Anche la procedura seguita durante le nostre sessioni sperimentali ripercorreva fedelmente quanto già svolto negli studi precedenti, per quanto riguarda sia i compiti che i partecipanti dovevano svolgere sia gli stimoli proposti.

#### 3.1 Ipotesi

Sulla base delle conoscenze raccolte dalla letteratura sul tema e dagli studi precedenti del nostro progetto, le ipotesi alla base del presente esperimento possono essere distinte per i dati – ed i relativi risultati attesi – a livello comportamentale e neurofisiologico.

Dal punto di vista comportamentale, è necessario effettuare un'ulteriore suddivisione tra le ipotesi relative al compito temporale implicito e quelle relative al compito temporale esplicito. Con riferimento al compito implicito, l'ipotesi nulla era

costituita dall'assenza di differenze nelle performance al compito di foreperiod tra le sessioni con e senza stimolazione attiva; al contrario, l'ipotesi alternativa che si intendeva dimostrare era che la stimolazione a corrente alternata applicata sulla SMA potesse alterare i tempi di reazione dei partecipanti e che quindi si sarebbe potuta osservare una differenza tra le performance eseguite con stimolazione attiva rispetto a quelle eseguite con stimolazione spenta.

In sintesi, relativamente al compito implicito,

- H0: nessuna differenza nei tempi di reazione tra sessioni con e senza stimolazione attiva
- H1: presenza di una differenza nei tempi di reazione tra sessioni con e senza stimolazione attiva

Per quanto riguarda il compito esplicito, l'ipotesi nulla era analogamente data dall'assenza di differenze nella capacità dei soggetti di discriminare tra durate temporali brevi e lunghe in base al fatto che la stimolazione elettrica fosse attiva o meno; l'ipotesi alternativa, compatibilmente con studi precedenti (Capizzi et al., 2023), era che la stimolazione della SMA potesse alterare l'accuratezza dei partecipanti nella discriminazione delle durate temporali e che, in particolare, potesse portare ad una sovrastima delle durate temporali.

In sintesi, relativamente al compito esplicito,

- H0: nessuna differenza in accuratezza della discriminazione temporale tra sessioni con e senza stimolazione attiva
- H1: sovrastima delle durate temporali nelle sessioni con stimolazione attiva rispetto a quelle senza stimolazione



Le ipotesi relative ai dati raccolti tramite EEG, invece, avevano principalmente una funzione di controllo. In primo luogo, il confronto tra le prime registrazioni EEG di ciascuna delle due sessioni a cui ciascun partecipante era sottoposto era volto a verificare che non vi fossero differenze di base nell'attività cerebrale del partecipante tra le due sessioni. All'interno di ciascuna sessione, poi, il confronto tra le registrazioni a riposo prima di ciascun compito era finalizzato a verificare che il sistema fosse tornato a livello di baseline prima di eseguire il compito. In tutti questi casi, dunque, ci si aspetta di non trovare alcuna differenza, né tra le registrazioni iniziali delle sessioni né tra le registrazioni prima dei compiti. Infine, un'ultima ipotesi riguarda invece il confronto tra le registrazioni ottenute prima e dopo i compiti con stimolazione: in questo caso, ci si aspettava di osservare una modulazione della frequenza beta, in quanto è la frequenza oggetto della stimolazione, in modo da avere una conferma che la differenza nei tempi di reazione ottenuta nel compito fosse spiegabile con una variabile del dato fisiologico sottostante. Studi precedenti hanno infatti associato la banda beta nelle regioni frontali come quella maggiormente espressa nei compiti temporali (Geerligs & Akyürek, 2012; Ghaderi et al., 2018; Kulashekhar et al., 2016; Schlichting et al., 2020; Wiener et al., 2017, 2018). Pertanto, l'ipotesi nulla era che non si sarebbero osservate differenze nella potenza della banda beta tra i resting state registrati prima e dopo i compiti con stimolazione attiva; al contrario, l'ipotesi alternativa che si intendeva dimostrare era che nei resting state eseguiti subito dopo i compiti temporali con stimolazione elettrica attiva si sarebbe osservata una maggiore potenza della banda beta.

### 3.2 Partecipanti

13 partecipanti hanno preso parte allo studio. Il campione era composto da 4 maschi e 9 femmine, con età media 24.85 anni, deviazione standard 2.789, range 18-28 anni.

I partecipanti sono stati contattati via mail e sottoposti ad un questionario volto a raccogliere alcune informazioni anagrafiche e generali e a verificare l'assenza di condizioni che potessero pregiudicare la partecipazione ad uno studio con stimolazione elettrica. Le informazioni anagrafiche e generali che venivano richieste erano nome, cognome, mail, data di nascita, età, genere, scolarità e dominanza manuale.

I criteri di esclusione (Antal et al., 2017), invece, erano costituiti da:

- Presenza di malattie neurologiche già diagnosticate: in particolare, era fondamentale escludere da uno studio con stimolazione elettrica persone che soffrono di epilessia o che hanno avuto ictus, in quanto l'attivazione cerebrale causata dalla stimolazione elettrica avrebbe potuto innescare una crisi epilettica o provocare conseguenze non facilmente prevedibili.
- Aver subito traumi cranici in passato
- Soffrire regolarmente di emicrania
- Presenza di malattie cardiache e/o presenza di pacemaker cardiaco
- Presenza di malattie psichiatriche già diagnosticate
- Presenza di malattie dermatologiche già diagnosticate, in particolare psoriasi sul cuoio capelluto, dal momento che la stimolazione elettrica può risultare fonte di maggiori effetti avversi in persone con un'inflammatione cutanea già presente.

- Presenza di disturbi della vista o dell'udito non compensati con strumenti appositi
- Assunzione di psicofarmaci, in particolare ansiolitici o farmaci stimolanti che potessero alterare le capacità di reazione agli stimoli dei partecipanti.
- Assunzione abituale di alcolici o sostanze stupefacenti
- Presenza di inserti metallici nella testa

I partecipanti erano tenuti a firmare un consenso informato prima della partecipazione – così come previsto dalla Dichiarazione di Helsinki – e venivano testati presso il Dipartimento di Psicologia Generale dell'Università di Padova. Il disegno sperimentale richiedeva che ogni partecipante venisse testato in laboratorio in due sessioni distinte, che si tenevano in due giornate diverse separate da un intervallo di 2-3 giorni l'una dall'altra: era infatti necessario che ogni partecipante venisse testato in tutte le quattro condizioni di compito esplicito con stimolazione, compito implicito con stimolazione, compito esplicito senza stimolazione e compito implicito senza stimolazione.

### 3.3 Strumentazione

La stimolazione con corrente alternata (tACS) veniva prodotta attraverso lo strumento StarStim8, un dispositivo wireless ibrido che permette sia la registrazione del segnale EEG che la somministrazione della stimolazione elettrica. Associato al dispositivo, si è fatto uso dell'apposito software fornito dalla Neuroelectronics Instrument Controller (NIC 2.0).

Il sistema utilizzato prevedeva l'utilizzo di 32 canali disposti su una cuffia di neoprene secondo le posizioni previste dalla convenzione sistema internazionale 10-20. Per la registrazione del segnale EEG sono stati utilizzati 27 elettrodi in Ag/AgCl del diametro di 0.4mm; per poter somministrare la stimolazione, sono anche stati utilizzati 5 elettrodi attivi PISTIM in Ag/AgCl con diametro di 12 mm. L'elettrodo che forniva la stimolazione è stato in un primo momento l'elettrodo Fz, mentre in seguito – dopo i primi 5 soggetti partecipanti – si è deciso di variare l'elettrodo di stimolazione all'elettrodo FCz. Quest'ultimo, infatti, corrisponde più precisamente all'area che si intendeva stimolare, ovvero la SMA. Anche i 4 elettrodi di ritorno della corrente sono stati di conseguenza modificati: utilizzando come elettrodo di stimolazione Fz, si sono utilizzati come elettrodi di ritorno FPz, F3, F4 e Cz,; avendo sostituito l'elettrodo di stimolazione con FCz, gli elettrodi di ritorno sono stati modificati in AFz, FC3, FC4 e CPz.

L'intensità della corrente della stimolazione è stata fissata a 1mA, con una frequenza pari a 15 Hz, in quanto si è osservato dai dati precedentemente raccolti in laboratorio che la banda beta inferiore (12-20 Hz) rispecchia l'attività delle aree frontali durante i compiti di percezione temporale. Nella condizione di stimolazione, tale corrente veniva somministrata per i 10 minuti di durata dei compiti, con 3 secondi iniziali di ramp-up e 3 secondi finali di ramp-down. Nella condizione sham, al contrario, la stimolazione effettiva veniva attivata solo all'inizio del compito per poi spegnersi dopo i primi 30 secondi, in modo tale che il partecipante non si rendesse conto troppo facilmente della differenza tra il protocollo di stimolazione e quello di controllo.

Dopo l'esecuzione di ciascun compito temporale, sia che fosse implicito che esplicito – ed a prescindere dal fatto che la sessione fosse di stimolazione attiva o sham – il partecipante compilava un questionario sulle sensazioni percepite (Fertonani et al., 2015). Tale questionario, così come quello preliminare riguardante le informazioni

anagrafiche e generali, veniva somministrato in formato digitale attraverso la piattaforma Qualtrics. Il questionario delle sensazioni percepite richiedeva al partecipante di valutare 7 potenziali effetti avversi comunemente associati alla stimolazione elettrica transcranica su una scala da 0 a 4, dove 0 indicava l'assenza di sensazione percepita e 4 corrispondeva ad una percezione molto intensa. Le 7 possibili sensazioni contemplate erano:

- Prurito
- Dolore
- Bruciore
- Calore
- Pizzicore
- Sapore ferroso in bocca
- Affaticamento

Veniva inoltre richiesto quando fossero insorte tali sensazioni – se all'inizio, a metà o alla fine del compito – e quanto fossero durate – se fossero svanite subito, a metà del compito o verso la fine. Infine, veniva richiesto di riportare una stima di quanto tali sensazioni avessero potuto influenzare la performance al compito temporale, in modo da avere una misura di quanto gli effetti aspecifici della stimolazione potessero spiegare le differenze nella performance comportamentale osservata.

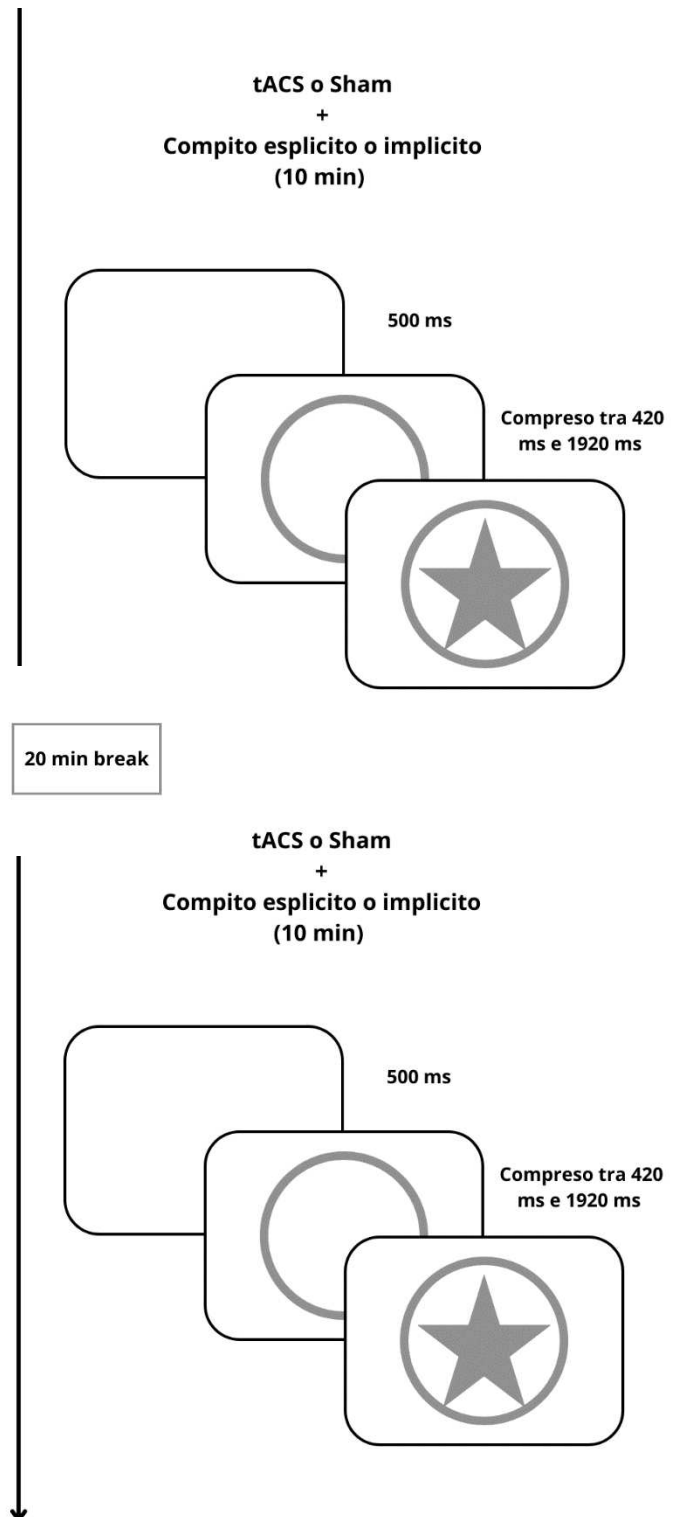
### 3.4 Stimoli

I partecipanti venivano fatti accomodare in una stanza silenziosa, ad una scrivania e a circa 60 cm dallo schermo di un computer di 15.6" che mostrava le istruzioni e gli stimoli dei compiti da svolgere. La somministrazione dei compiti e la registrazione dei dati comportamentali avvenivano tramite il software Psychophy (Peirce, 2008).

Gli stimoli che venivano presentati sullo schermo del computer nel compito esplicito ed in quello implicito erano molto simili, in quanto differivano sostanzialmente solo nella procedura di presentazione e nelle istruzioni che venivano fornite. Infatti, in entrambi i compiti gli stimoli consistevano in un cerchio grigio presentato al centro di uno sfondo bianco; all'interno del cerchio poteva poi comparire un simbolo raffigurante una stella o un rombo, anch'esso di colore grigio. Più precisamente, tra ogni stimolo vi era un intervallo di tempo pari a 500 ms (Inter-Trial Interval, ITI) in cui vi era esclusivamente lo schermo con lo sfondo bianco; dopo questo periodo di separazione tra i diversi trial, compariva il cerchio grigio e, dopo un intervallo di tempo di durata variabile, veniva presentato lo stimolo a forma di stella o di rombo all'interno del cerchio. L'intervallo di tempo che precedeva la comparsa di questo stimolo poteva essere di 480, 720, 960, 1200, 1440, 1680 o 1920 ms. Dopo questo intervallo di tempo variabile, compariva il simbolo a forma di stella o di rombo per una durata di 500 ms.

Entrando nel merito delle differenze tra il compito esplicito e quello implicito, il primo si distingueva per una fase di allenamento iniziale più lunga. Nel compito di bisezione, infatti, al partecipante era richiesto di osservare e memorizzare due intervalli temporali (ovvero intervalli di tempo tra la comparsa del cerchio e del simbolo al suo interno): uno “standard breve” della durata di 480 ms ed uno “standard lungo” della durata di 1920 ms. Ciascuno di questi due intervalli temporali veniva presentato 10 volte consecutivamente per garantirne la memorizzazione. Seguiva poi una fase di pratica, nella quale venivano presentati

intervalli di tempo intermedi tra quello breve e quello lungo appresi in precedenza e si chiedeva al partecipante di valutare se ciascun intervallo avesse avuto una durata più simile all’intervallo standard breve o a quello lungo. Il partecipante rispondeva premendo il tasto “S” sulla tastiera del computer per indicare l’intervallo breve (Short) o il tasto “L”



per indicare l'intervallo lungo (Long). Sui due tasti della tastiera venivano in realtà posizionate due etichette con scotch biadesivo con sopra stampate le due lettere S ed L, in modo che il partecipante avesse meno difficoltà nel trovarle sulla tastiera e non vi fosse una variabile confondente sui tempi di reazione legata alla ricerca dei tasti sulla tastiera.

D'altra parte, nel compito temporale implicito – ovvero il compito di foreperiod – venivano posti sui tasti S ed L della tastiera due etichette, sempre applicabili e rimuovibili tramite scotch biadesivo, con sopra riportati i simboli di una stella e di un rombo. Ai partecipanti veniva semplicemente chiesto di osservare il cerchio al centro dello schermo e di premere il tasto con la stella non appena vedevano comparire al centro del cerchio una stella o il tasto con il rombo quando compariva il simbolo a forma di rombo. Veniva inoltre specificato di cercare di essere il più rapidi possibili nella risposta.

In entrambi i compiti, i partecipanti non ricevevano alcuna informazione ulteriore relativa alle durate degli intervalli temporali che sarebbero stati presentati.

Infine, sia il compito di bisezione che il foreperiod erano costituiti da 5 blocchi l'uno, ciascuno dei quali conteneva 42 trial (6 ripetizioni per ciascuna delle 7 diverse durate degli intervalli temporali).

### 3.5 Procedura

Ciascuna sessione sperimentale iniziava con il montaggio della cuffia sulla testa del partecipante e con il posizionamento dei 32 elettrodi, compresi i 5 elettrodi attivi per la stimolazione. Gli elettrodi venivano poi collegati al dispositivo StarStim8 e l'elettrodo di messa a terra (ground) veniva posizionato sul lobo dell'orecchio destro. Ciascun canale in cui veniva applicato un elettrodo veniva accuratamente ripulito e riempito di gel elettroconduttivo per migliorare la qualità del segnale rilevato.



A questa prima fase di preparazione del setting per la rilevazione del segnale EEG, seguiva una prima fase di rilassamento (resting state) della durata di 6 minuti, durante la quale veniva registrato il segnale EEG senza che il partecipante svolgesse alcun compito. Le istruzioni date al partecipante consistevano nel limitarsi a fissare una croce bianca posta al centro dello schermo, in questo caso con uno sfondo grigio chiaro, cercando di limitare il più possibile qualunque movimento. Preliminarmente si richiedeva infatti al partecipante di trovare una posizione comoda, in modo da limitare il più possibile movimenti che avrebbero generato artefatti nel tracciato EEG, e di fissare la croce al centro dello schermo senza pensare a nulla in particolare.

Terminati i 6 minuti di resting state, il partecipante svolgeva il primo compito temporale. A seconda della condizione randomicamente assegnata a ciascun soggetto, il compito poteva essere esplicito – ovvero il compito di bisezione – o implicito – ovvero il compito di foreperiod. Il compito poteva poi essere svolto con la stimolazione elettrica attiva o meno. Ciascun partecipante svolgeva quindi entrambi i compiti due volte: una volta nel corso della sessione con stimolazione attiva ed una volta nell'altra sessione con stimolazione non attiva, ovvero nella condizione sham. Le durate dei compiti esplicito ed implicito erano identiche, in quanto composti dallo stesso numero di blocchi, e si attestavano intorno ai 10 minuti. Subito dopo lo svolgimento del compito temporale, il partecipante svolgeva una seconda fase di resting state, anch'essa della durata di 6 minuti.

Seguiva poi una fase di pausa della durata di 20 minuti per permettere al partecipante di muoversi ma, soprattutto, per permettere agli effetti della stimolazione di dissiparsi. Nel corso di questi venti minuti, veniva svolto anche il primo questionario sulle sensazioni percepite durante l'esecuzione del primo compito. Trascorsi i 20 minuti di pausa, l'esperimento riprendeva in maniera speculare alla fase precedente. Si riprendeva con una nuova fase di resting state di 6 minuti, per poi procedere al compito temporale

diverso da quello svolto precedentemente e concludere con altri 6 minuti di resting state. Infine, si procedeva a compilare per la seconda volta il questionario sulle sensazioni percepite – questa volta riferito all'esecuzione del secondo compito – per poi rimuovere gli elettrodi e la cuffia dalla testa del partecipante.

In sintesi, sommando le due sessioni, ciascun partecipante svolgeva sia il compito esplicito che quello implicito due volte – una volta con la tACS attiva ed una volta senza – e ciascuna esecuzione prevedeva una fase di resting state prima del compito ed una successiva, per un totale di 8 fasi di resting state per ciascun soggetto.

### 3.6 Analisi statistiche

#### 3.6.1 Analisi del compito implicito

Le analisi dei tempi di reazione (RT) del compito implicito sono state condotte tramite modelli lineari misti (LMM), implementati nella libreria lme4 (Bates et al., 2015) su R (<http://www.R-project.org/>). I dati dei trials con risposte mancanti o anticipate (RT  $\leq$  150 ms) sono stati esclusi dalle analisi. Al fine di controllare l'effetto dovuto all'asimmetria positiva nella distribuzione dei RT, le analisi sono state condotte sui tempi di reazione inversi (iRT), calcolati come  $-1000/RT$  (Brysbaert & Stevens, 2018).

Il modello LMM testato includeva gli effetti sperimentali di interesse di diversi potenziali predittori che ci si aspettava spiegassero la variabilità trial per trial negli iRT. Nello specifico, la parte fissa del modello includeva la durata dell'intervallo (Dur), la condizione sperimentale (stimolazione tACS attiva o non attiva) e la loro interazione. La parte casuale del modello, invece, includeva le intercette dei soggetti. Il predittore durata è stato poi centrato e scalato (zDur) in modo da avere media pari a 0 e deviazione standard pari a 1, al fine di facilitare l'interpretazione degli effetti.

Il modello utilizzato è dunque  $iRT \sim zDur * Condizione + (1|ID)$ .

Verranno in seguito riportati il coefficiente stimato, gli intervalli di confidenza al 95% ed i valori p per ciascun effetto incluso nel modello finale.

### 3.6.2 Analisi del compito esplicito

Le analisi sono state condotte tramite modelli lineari misti generalizzati (GLMM). I dati dei trial con risposte mancanti sono stati esclusi dalle analisi. La probabilità di risposte "lunghe" è stata modellata tramite un GLMM con una regressione binomiale (link probit), che includeva la durata dell'intervallo (Dur) e la condizione sperimentale (stimolazione tACS attiva o non attiva) come effetti sperimentali di interesse. Analogamente al modello utilizzato per l'analisi dei dati del compito implicito, la parte randomica del modello includeva le intercette dei soggetti. Anche in questo caso, il predittore durata è stato centrato e scalato (zDur) in modo da avere media pari a 0 e deviazione standard pari a 1, al fine di facilitare l'interpretazione degli effetti.

Verranno in seguito riportati il coefficiente stimato, gli intervalli di confidenza al 95% ed i valori p per ciascun effetto incluso nel GLMM.

## Capitolo 4. Risultati

In questo capitolo vengono illustrati i risultati emersi dall'analisi dei dati raccolti durante lo studio sperimentale. Per sintetizzare quanto riportato nel precedente capitolo, l'obiettivo principale della ricerca era quello di indagare gli effetti della stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS) con una frequenza di 15 Hz applicata sulla SMA sulle prestazioni comportamentali dei partecipanti nei compiti di percezione temporale di natura implicita ed esplicita.

Si segnala tuttavia che, a causa dei limiti temporali, non verranno presentati i risultati relativi ai dati fisiologici raccolti tramite EEG. Sebbene questi dati siano stati acquisiti, non è stato possibile portare a termine le necessarie analisi approfondite entro la conclusione del presente lavoro. Un'analisi futura di questi dati potrebbe offrire ulteriori approfondimenti riguardo le dinamiche neurali sottostanti i processi indagati.

### 4.1 Risultati comportamentali del compito implicito

L'analisi condotta sugli iRTs (Tabella 1) del compito implicito ha rivelato che soltanto l'effetto diretto della durata degli stimoli era significativo nel modulare la performance dei partecipanti ( $p < .001$ ), mentre né l'effetto diretto della condizione di stimolazione ( $p = .195$ ) né l'interazione tra la durata e la condizione ( $zDur \times Condizione$ ) ( $p = .436$ ) hanno mostrato un effetto significativo sui iRTs dei partecipanti.

Tabella 1: sono riportati il coefficiente stimato, gli intervalli di confidenza al 95% ed i valori p per ciascun effetto incluso nel modello finale

iRT			
Predittori	Coefficiente stimato	CI 95%	p
(Intercetta)	-2.41	-2.50 – -2.32	< <b>0.001</b>
zDUR	-0.05	-0.06 – -0.03	< <b>0.001</b>
Condizione (Stimolazione)	-0.01	-0.03 – 0.01	0.195
zDUR x Condizione (Stimolazione)	-0.01	-0.03 – 0.01	0.436

Tale risultato è una conferma del ben noto effetto foreperiod, con tempi di reazione più brevi all'aumentare della durata dell'intervallo che precede lo stimolo a cui reagire.

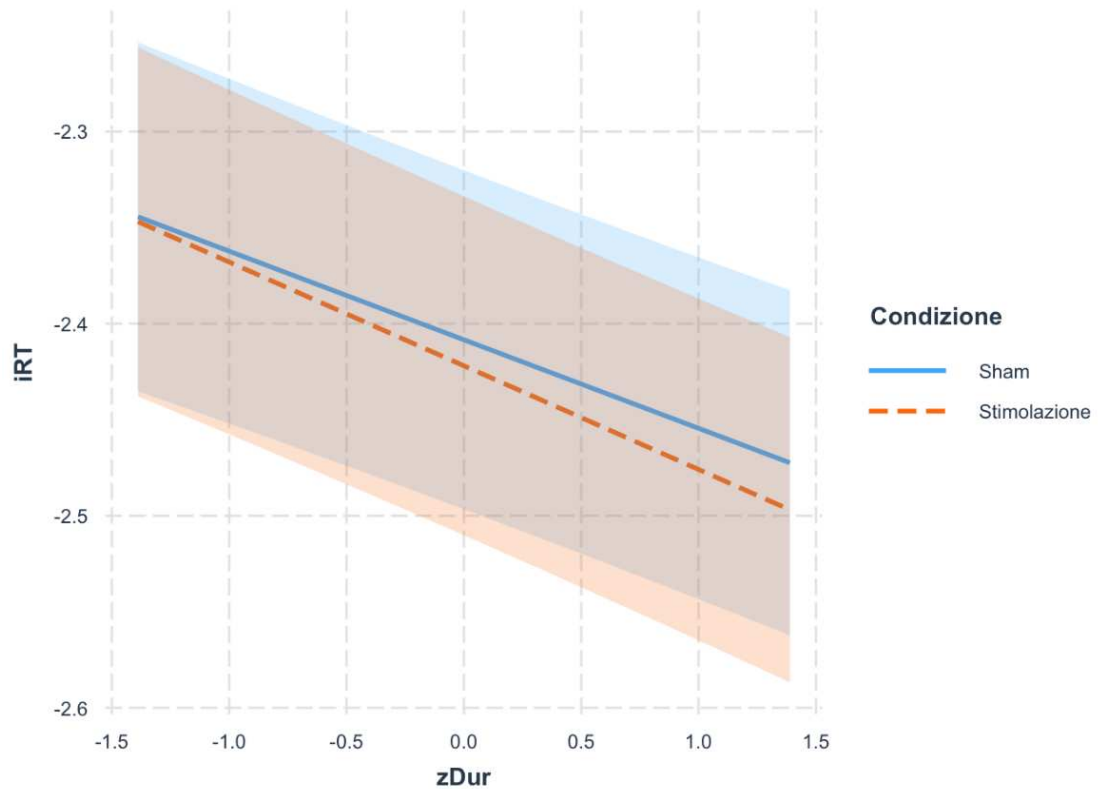


Figura 1: rappresentazione grafica dei risultati del compito implicito, con intervalli di confidenza al 95%

## 4.2 Risultati comportamentali del compito esplicito

La regressione binomiale condotta per il compito esplicito ha rivelato che sia l'effetto diretto della durata degli stimoli ( $p < .001$ ) sia l'effetto diretto della condizione sperimentale ( $p = .026$ ) erano significativi nel modulare la probabilità di risposte "lunghe" dei partecipanti, mentre l'interazione tra le due variabili (zDur x Condizione) non ha mostrato alcun effetto significativo sulla probabilità che i partecipanti giudicassero gli stimoli come lunghi ( $p = .705$ ).

Tabella 2: sono riportati il coefficiente stimato, gli intervalli di confidenza al 95% ed i valori p per ciascun effetto incluso nel modello finale

Predittori	Risk ratios	Risposta	
		CI 95%	p
(Intercetta)	1.04	0.82 – 1.31	0.759
zDUR	2.56	2.41 – 2.72	< <b>0.001</b>
Condizione (Stimolazione)	0.91	0.84 – 0.99	<b>0.026</b>
zDUR x Condizione (Stimolazione)	1.02	0.93 – 1.10	0.705

Per quanto riguarda l'effetto diretto della condizione sperimentale, tale risultato mostra come i partecipanti risultino più accurati nell'esecuzione del compito con la stimolazione tACS attiva, mentre tendono a sovrastimare le durate temporali in assenza di stimolazione. L'analisi dei dati del compito esplicito ha dunque evidenziato un effetto generale della stimolazione non specifico per una durata.

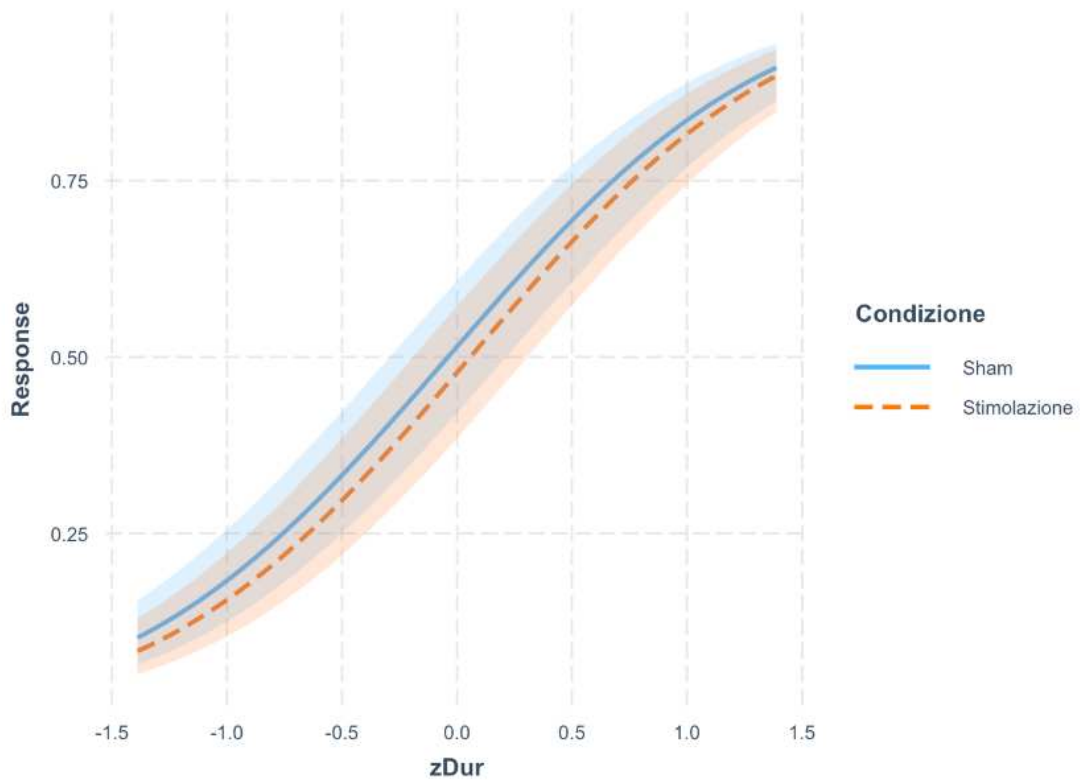


Figura 2: rappresentazione grafica dei risultati del compito esplicito, con intervalli di confidenza al 95%

#### 4.3 Risultati del questionario sulle sensazioni percepite

L'analisi dei dati ottenuti dai questionari sulle sensazioni percepite compilati dai partecipanti in seguito a ciascun compito è stata eseguita tramite il software JAMOVI. Trattandosi di un disegno sperimentale 2x2, in cui ciascuno dei 13 soggetti è stato sottoposto a tutti i quattro livelli ottenuti dalla combinazione dei due fattori, è stata condotta un'ANOVA a misure ripetute.

L'ANOVA a misure ripetute ha mostrato che l'effetto principale del fattore Compito (Esplicito/Implicito) non era statisticamente significativo ( $p = .721$ ). Anche l'effetto principale del fattore Stimolazione (Stimolazione/Sham) non è risultato statisticamente significativo ( $p = .850$ ). Inoltre, anche l'interazione tra i due fattori non è risultata statisticamente significativa ( $p = .468$ ).

Tabella 3: sono riportati le somme dei quadrati, i gradi di libertà, la media quadratica ed i valori F e p per ciascun effetto incluso nell'ANOVA

Effetti Entro i Soggetti

	<b>Somma dei Quadrati</b>	<b>gdl</b>	<b>Media Quadratica</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
Compito	0.173	1	0.173	0.1333	0.721
Residuo	15.577	12	1.298		
Stimolazione	0.173	1	0.173	0.0374	0.850
Residuo	55.577	12	4.631		
Compito * Stimolazione	0.481	1	0.481	0.5618	0.468
Residuo	10.269	12	0.856		

Nota. Somma dei quadrati Tipo 3



## Capitolo 5. Discussione

### 5.1 Discussione dei risultati comportamentali

In questo studio sperimentale si è verificato se l'applicazione della stimolazione tACS con frequenza beta Hz sulla SMA possa modulare la performance dei soggetti in compiti di percezione temporale implicita ed esplicita. A tale scopo, un campione di giovani adulti sani è stato sottoposto a sessioni sperimentali con e senza stimolazione tACS attiva durante le quali eseguivano un compito di percezione temporale implicita ed esplicita. Il compito esplicito consisteva in un compito di bisezione, nel quale veniva richiesto ai partecipanti di categorizzare delle durate temporali come brevi o lunghe, mentre nel compito implicito veniva solamente richiesto di rispondere a degli stimoli premendo un tasto il più rapidamente possibile, senza fornire un effettivo giudizio sulla durata temporale. I nostri risultati hanno mostrato che la stimolazione tACS durante il compito esplicito aveva effettivamente un effetto sulla performance dei partecipanti, che risultavano più accurati rispetto alla condizione sham, mentre non si sono osservati effetti significativi dovuti alla stimolazione tACS nel compito implicito.

Più specificamente, per quanto riguarda il compito esplicito, la significatività dell'effetto principale della durata conferma quanto già noto dalla letteratura: all'aumentare della durata temporale degli stimoli, aumenta anche la probabilità che il partecipante valuti l'intervallo di tempo a cui ha assistito come più simile allo standard lungo. Tuttavia, l'effetto osservato della stimolazione tACS risulta di maggior interesse, dal momento che i risultati ottenuti sono opposti rispetto al precedente studio eseguito con HD-tRNS (Capizzi et al., 2023) e ad uno studio sperimentale di Wiener (Wiener et al., 2018). Nel precedente studio con HD-rTNS, la stimolazione con random noise da 0 Hz a 500 Hz sulla SMA aveva dato luogo ad un effetto di sovrastima delle durate nel

compito di bisezione in presenza della stimolazione, mentre in assenza di stimolazione i partecipanti erano risultati più accurati. Analogamente, nello studio di Wiener l'applicazione della stimolazione tACS con frequenza beta (20 Hz) sulla SMA in partecipanti che svolgevano un compito di bisezione era risultata in un effetto di sovrastima delle durate temporali. Contrariamente a queste evidenze, i risultati del nostro studio hanno mostrato come i partecipanti siano in realtà più accurati nella valutazione di intervalli temporali in presenza della stimolazione tACS con frequenza beta rispetto alla condizione sham. A parità di tutte le altre condizioni, l'unica variabile a cui imputare questa differenza è la diversa frequenza con cui è stata stimolata la SMA.

Diversamente dal compito esplicito, il compito implicito non sembra invece aver mostrato alcun effetto di modulazione dovuto alla stimolazione tACS. L'effetto foreperiod – utilizzato nel nostro studio come indice dell'elaborazione temporale implicita – non è risultato essere influenzato dall'applicazione della tACS con frequenza beta sulla SMA. Questo risultato è coerente con quanto osservato nel precedente studio con HD-tRNS (Capizzi et al., 2023), nel quale la stimolazione con random noise sulla SMA non aveva mostrato di essere in grado di modulare la prestazione dei partecipanti nel compito temporale implicito. Di fronte a questa evidenza, possono essere proposte diverse spiegazioni. In primo luogo, è possibile che la SMA non costituisca parte del circuito cerebrale alla base dell'elaborazione implicita del tempo e che dunque la stimolazione di quest'area non influenzi tale funzione. Un'altra possibilità è che il compito di bisezione richieda una maggiore quantità di risorse cognitive rispetto al compito implicito e che, possibilmente, la stimolazione vada a influenzare maggiormente – se non addirittura esclusivamente – i processi cognitivi più esigenti in termini di risorse cognitive (Capizzi et al., 2023). Un'ultima possibile spiegazione che si può avanzare è che la percezione implicita del tempo sia, in qualche modo, un processo cognitivo più

automatico (Herbst et al., 2022) e dunque meno affetto da influenze esterne. Vi sono infatti diverse evidenze che mettono in luce come in diverse condizioni venga alterata solo la percezione esplicita del tempo, mentre quella implicita viene preservata. Questa dissociazione tra percezione del tempo implicita – che si mantiene inalterata – ed esplicita – che va invece incontro a significativi cambiamenti – è stata riscontrata sia in anziani con invecchiamento sano (Capizzi et al., 2021) sia in pazienti con Malattia di Parkinson (Mioni et al., 2018), nel corso dello sviluppo infantile (Droit-Volet & Coull, 2016) e nello studio precedentemente citato con HD-tRNS (Capizzi et al., 2023).

Per quanto riguarda i risultati del questionario sulle sensazioni percepite dai partecipanti, l'assenza di differenze significative tra i questionari somministrati dopo lo svolgimento dei compiti temporali con e senza stimolazione supporta la conclusione che i partecipanti non siano in grado di riconoscere quando la stimolazione fosse attiva e che, di conseguenza, questa non abbia influenzato la loro performance. Questo risultato è un'ulteriore conferma della sicurezza e non-invasività della stimolazione a corrente alternata applicata all'intensità di 1 mA.

## 5.2 Limiti dello studio e prospettive future

È infine importante evidenziare alcuni rilevanti limiti del presente studio sperimentale. Un primo aspetto è senz'altro costituito dalla ridotta numerosità del campione: una maggiore numerosità campionaria sarebbe senz'altro più adatta al fine di trovare effetti più attendibili e solidi. In secondo luogo, è anche importante precisare come il campione utilizzato non possa essere realmente considerato rappresentativo della popolazione generale: tutti i 13 soggetti erano infatti giovani studenti universitari, il che limita fortemente la generalizzabilità dei risultati ottenuti all'intera popolazione.

Estendere il progetto di ricerca ad altri gruppi e fasce d'età permetterebbe di avere un campione maggiormente rappresentativo da cui trarre risultati generalizzabili ad una popolazione più ampia.

Un ulteriore limite è dato dal fatto che, come segnalato nella sezione in cui si sono riportati i risultati, non vi è stato sufficiente tempo per portare a termine l'analisi dei dati fisiologici registrati con l'EEG durante le fasi di rilassamento prima e dopo ciascun compito. Tali dati potrebbero fornire un importante sostegno a supporto della solidità dei risultati ottenuti nello studio con tACS.

Con il proseguimento della ricerca, è dunque auspicabile la selezione di un campione più ampio e maggiormente rappresentativo della popolazione generale, oltre che chiaramente l'analisi dei dati EEG ottenuti per ciascun partecipante. Sarà anche fondamentale approfondire il grado di indipendenza che la percezione implicita del tempo ha mostrato finora negli studi con stimolazione elettrica, variando le diverse forme di stimolazione, le frequenze e le intensità della stimolazione stessa al fine di osservare se ed in quali condizioni si osservano modulazioni dell'effetto foreperiod.

### 5.3 Conclusioni

Questo studio rappresenta un importante passo in avanti nello studio della percezione del tempo, in quanto costituisce il primo studio con stimolazione elettrica a corrente alternata nella banda di frequenza beta inferiore (nel nostro studio, 15 Hz) applicata sulla SMA.

Quanto osservato nel compito temporale esplicito risulta particolarmente interessante in quanto diverge dalle evidenze presenti in letteratura ottenute con differenti protocolli di stimolazione. Si tratta dunque di un risultato inedito, che in quanto tale necessiterà di ulteriori studi per essere corroborato. D'altra parte, l'assenza di modulazione nel compito implicito conferma le evidenze già presenti in letteratura, ma necessita di ulteriori studi per disambiguare le possibili interpretazioni che possono essere fornite per spiegare questo fenomeno.

Nel complesso, il presente studio ha portato un'ulteriore evidenza a sostegno del ruolo della SMA nella percezione del tempo – se non altro per quanto riguarda la percezione temporale esplicita. Inoltre, l'utilizzo della tACS quale strumento in grado di modulare l'attività elettrica in specifiche aree cerebrali per poi osservarne le successive alterazioni a livello comportamentale nelle performance dei soggetti permette di inferire rapporti di causalità tra l'attività cerebrale ed il dato cognitivo-comportamentale oggettivamente osservabile. Nel nostro caso, ciò si traduce nella modulazione dell'attività nella SMA quale predittore della capacità dei soggetti di valutare le durate temporali, il che rappresenta un notevole risultato nella ricerca sulla percezione del tempo.

## **Bibliografia:**

- Allan, L. G., & Block, R. A. (1992). Cognitive Models of Psychological Time. *The American Journal of Psychology*, *105*(1), 140. <https://doi.org/10.2307/1422989>
- Allman, M. J., Teki, S., Griffiths, T. D., & Meck, W. H. (2014). Properties of the Internal Clock: First- and Second-Order Principles of Subjective Time. *Annual Review of Psychology*, *65*(1), 743–771. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115117>
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., Cohen, L. G., Douthwaite, G., Ellrich, J., Flöel, A., Fregni, F., George, M. S., Hamilton, R., Haueisen, J., Herrmann, C. S., Hummel, F. C., Lefaucheur, J. P., Liebetanz, D., Loo, C. K., ... Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology*, *128*(9), 1774–1809. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.001>
- Antal, A., & Herrmann, C. S. (2016). Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plasticity*, *2016*, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2016/3616807>
- Baillet, S., Mosher, J. C., & Leahy, R. M. (2001). Electromagnetic brain mapping. *IEEE Signal Processing Magazine*, *18*(6), 14–30. <https://doi.org/10.1109/79.962275>
- Bareš, M., Apps, R., Avanzino, L., Breska, A., D'Angelo, E., Filip, P., Gerwig, M., Ivry, R. B., Lawrenson, C. L., Louis, E. D., Lusk, N. A., Manto, M., Meck, W. H., Mitoma, H., & Petter, E. A. (2019). Consensus paper: Decoding the Contributions of the Cerebellum as a Time Machine. From Neurons to Clinical Applications. *The Cerebellum*, *18*(2), 266–286. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0979-5>

- Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using **lme4**. *Journal of Statistical Software*, 67(1).  
<https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>
- Bauer, E. P., Paz, R., & Paré, D. (2007). Gamma Oscillations Coordinate Amygdalo-Rhinal Interactions during Learning. *The Journal of Neuroscience*, 27(35), 9369–9379. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2153-07.2007>
- Bell, M. A., & Cuevas, K. (2012). Using EEG to Study Cognitive Development: Issues and Practices. *Journal of Cognition and Development*, 13(3), 281–294.  
<https://doi.org/10.1080/15248372.2012.691143>
- Beres, A. M. (2017). Time is of the Essence: A Review of Electroencephalography (EEG) and Event-Related Brain Potentials (ERPs) in Language Research. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 42(4), 247–255.  
<https://doi.org/10.1007/s10484-017-9371-3>
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1), 527–570.  
<https://doi.org/10.1007/BF01797193>
- Bland, N. S., & Sale, M. V. (2019). Current challenges: The ups and downs of tACS. *Experimental Brain Research*, 237(12), 3071–3088.  
<https://doi.org/10.1007/s00221-019-05666-0>
- Bouyer, J. J., Montaron, M. F., Vahnée, J. M., Albert, M. P., & Rougeul, A. (1987). Anatomical localization of cortical beta rhythms in cat. *Neuroscience*, 22(3), 863–869. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(87\)92965-4](https://doi.org/10.1016/0306-4522(87)92965-4)
- Braitenberg, V. (1967). Is the Cerebellar Cortex a Biological Clock in the Millisecond Range? In *Progress in Brain Research* (Vol. 25, pp. 334–346). Elsevier.  
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60971-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60971-1)

- Brysbaert, M., & Stevens, M. (2018). Power Analysis and Effect Size in Mixed Effects Models: A Tutorial. *Journal of Cognition*, *1*(1), 9. <https://doi.org/10.5334/joc.10>
- Capizzi, M., Visalli, A., Faralli, A., & Mioni, G. (2021). *Explicit and implicit timing in older adults: Dissociable associations with age and cognitive decline*. <https://doi.org/10.31234/osf.io/wrfhc>
- Capizzi, M., Visalli, A., Wiener, M., & Mioni, G. (2023). The contribution of the supplementary motor area to explicit and implicit timing: A high-definition transcranial Random Noise Stimulation (HD-tRNS) study. *Behavioural Brain Research*, *445*, 114383. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114383>
- Coelho, P., Rodrigues, J. A., Nascimento Alves, P., & Fonseca, A. C. (2022). Time perception changes in stroke patients: A systematic literature review. *Frontiers in Neurology*, *13*, 938367. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.938367>
- Coull, J., & Nobre, A. (2008). Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Current Opinion in Neurobiology*, *18*(2), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.07.011>
- Damasio, A. R. (2002). Several brain structures contribute to “mind time,” organizing our experiences into chronologies of remembered events. *SCIENTIFIC AMERICAN*.
- Droit-Volet, S., & Coull, J. T. (2016). Distinct developmental trajectories for explicit and implicit timing. *Journal of Experimental Child Psychology*, *150*, 141–154. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2016.05.010>
- Eisler, H., & Eisler, A. D. (2008). *Psychophysical Issues in the Study of Time Perception*.
- Fernández-Bouzas, A., Harmony, T., Bosch, J., Aubert, E., Fernández, T., Valdés, P., Silva, J., Marosi, E., Martínez-López, M., & Casián, G. (1999). Sources of Abnormal EEG Activity in the Presence of Brain Lesions. *Clinical*



*Electroencephalography*, 30(2), 46–52.

<https://doi.org/10.1177/155005949903000205>

Ferrandez, A. M., Hugueville, L., Lehericy, S., Poline, J. B., Marsault, C., & Pouthas, V.

(2003). Basal ganglia and supplementary motor area subsecond duration perception:

An fMRI study. *NeuroImage*, 19(4), 1532–1544. <https://doi.org/10.1016/S1053->

8119(03)00159-9

Fertonani, A., Ferrari, C., & Miniussi, C. (2015). What do you feel if I apply transcranial

electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clinical*

*Neurophysiology*, 126(11), 2181–2188.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.03.015>

Fisch, B. J., & Spehlmann, R. (2003). *Fisch and Spehlmann's EEG primer: Basic*

*principles of digital and analog EEG* (3. rev. and enlarged ed., 4. printing).

Elsevier.

Fitzgerald, P., Fountain, S., & Daskalakis, Z. (2006). A comprehensive review of the

effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical*

*Neurophysiology*, 117(12), 2584–2596.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.712>

Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2007). Technology Insight: Noninvasive brain

stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and

tDCS. *Nature Clinical Practice Neurology*, 3(7), 383–393.

<https://doi.org/10.1038/ncpneuro0530>

Fröhlich, F. (2015). Experiments and models of cortical oscillations as a target for

noninvasive brain stimulation. In *Progress in Brain Research* (Vol. 222, pp. 41–

73). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.07.025>

- Geerligs, L., & Akyürek, E. G. (2012). Temporal integration depends on increased prestimulus beta band power. *Psychophysiology*, *49*(11), 1632–1635. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01453.x>
- Ghaderi, A. H., Moradkhani, S., Haghigatfard, A., Akrami, F., Khayyer, Z., & Balci, F. (2018). Time estimation and beta segregation: An EEG study and graph theoretical approach. *PLOS ONE*, *13*(4), e0195380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195380>
- Gibbon, J. (1977). *Scalar Expectancy Theory and Weber's Law in Animal Timing*.
- Gibbon, J. (1991). Origins of scalar timing. *Learning and Motivation*, *22*(1–2), 3–38. [https://doi.org/10.1016/0023-9690\(91\)90015-Z](https://doi.org/10.1016/0023-9690(91)90015-Z)
- Gibbon, J. (1992). Ubiquity of scalar timing with a Poisson clock. *Journal of Mathematical Psychology*, *36*(2), 283–293. [https://doi.org/10.1016/0022-2496\(92\)90041-5](https://doi.org/10.1016/0022-2496(92)90041-5)
- Gilmore, P. C. (1981). Correlation of EEG, Computerized Tomography, and Clinical Findings: Study of 100 Patients With Focal Delta Activity. *Archives of Neurology*, *38*(6), 371. <https://doi.org/10.1001/archneur.1981.00510060073013>
- Grondin, S. (2010). Timing and time perception: A review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *72*(3), 561–582. <https://doi.org/10.3758/APP.72.3.561>
- Grondin, S., Roussel, M.-E., Gamache, P.-L., Roy, M., & Ouellet, B. (2005). The Structure of Sensory Events and the Accuracy of Time Judgments. *Perception*, *34*(1), 45–58. <https://doi.org/10.1068/p5369>
- Hallett, M. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*, *55*(2), 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>

- Helfrich, R. F., Schneider, T. R., Rach, S., Trautmann-Lengsfeld, S. A., Engel, A. K., & Herrmann, C. S. (2014). Entrainment of Brain Oscillations by Transcranial Alternating Current Stimulation. *Current Biology*, 24(3), 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.12.041>
- Herbst, S. K., Obleser, J., & Van Wassenhove, V. (2022). Implicit Versus Explicit Timing—Separate or Shared Mechanisms? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 34(8), 1447–1466. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01866](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01866)
- Herrmann, C. S., Rach, S., Neuling, T., & Strüber, D. (2013). Transcranial alternating current stimulation: A review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00279>
- Huang, Y.-Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron*, 45(2), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
- Ivry, R. B. (1996). The representation of temporal information in perception and motor control. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(6), 851–857. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(96\)80037-7](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(96)80037-7)
- Jahanshahi, M., Jones, C. R. G., Dirnberger, G., & Frith, C. D. (2006). The Substantia Nigra Pars Compacta and Temporal Processing. *The Journal of Neuroscience*, 26(47), 12266–12273. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2540-06.2006>
- Jensen, O., Kaiser, J., & Lachaux, J.-P. (2007). Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends in Neurosciences*, 30(7), 317–324. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.001>

- Johnston, A., Arnold, D. H., & Nishida, S. (2006). Spatially Localized Distortions of Event Time. *Current Biology*, *16*(5), 472–479. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.01.032>
- Jones, M. R., & Boltz, M. (1989). *Dynamic Attending and Responses to Time*.
- Karabanov, A., & Ullén, F. (2008). Implicit and Explicit Learning of Temporal Sequences Studied With the Process Dissociation Procedure. *Journal of Neurophysiology*, *100*(2), 733–739. <https://doi.org/10.1152/jn.01303.2007>
- Karmarkar, U. R., & Buonomano, D. V. (2007). Timing in the Absence of Clocks: Encoding Time in Neural Network States. *Neuron*, *53*(3), 427–438. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.01.006>
- Kasten, F. H., Dowsett, J., & Herrmann, C. S. (2016). Sustained Aftereffect of  $\alpha$ -tACS Lasts Up to 70 min after Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00245>
- Killeen, P. R., & Fetterman, J. G. (1988). *A Behavioral Theory of Timing*.
- Killeen, P. R., & Taylor, T. J. (2000). *How the Propagation of Error Through Stochastic Counters Affects Time Discrimination and Other Psychophysical Judgments*.
- Kononowicz, T. W. (2015). Dopamine-dependent oscillations in frontal cortex index “start-gun” signal in interval timing. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00331>
- Kononowicz, T. W., & Van Wassenhove, V. (2016). In Search of Oscillatory Traces of the Internal Clock. *Frontiers in Psychology*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00224>
- Kudo, K. (2004). Selective activation and deactivation of the human brain structures between speeded and precisely timed tapping responses to identical visual

- stimulus: An fMRI study. *NeuroImage*. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(04\)00170-3](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(04)00170-3)
- Kulashekhar, S., Pekkola, J., Palva, J. M., & Palva, S. (2016). The role of cortical beta oscillations in time estimation. *Human Brain Mapping*, *37*(9), 3262–3281. <https://doi.org/10.1002/hbm.23239>
- Lakatos, P., Szilágyi, N., Pincze, Z., Rajkai, C., Ulbert, I., & Karmos, G. (2004). Attention and arousal related modulation of spontaneous gamma-activity in the auditory cortex of the cat. *Cognitive Brain Research*, *19*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2003.10.023>
- Light, G. A., Williams, L. E., Minow, F., Sprock, J., Risling, A., Sharp, R., Swerdlow, N. R., & Braff, D. L. (2010). Electroencephalography (EEG) and Event-Related Potentials (ERPs) with Human Participants. *Current Protocols in Neuroscience*, *52*(1). <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0625s52>
- Macar, F., Grondin, S., & Casini, L. (1994). Controlled attention sharing influences time estimation. *Memory & Cognition*, *22*(6), 673–686. <https://doi.org/10.3758/BF03209252>
- Mantini, D., Marzetti, L., Corbetta, M., Romani, G. L., & Del Gratta, C. (2010). Multimodal Integration of fMRI and EEG Data for High Spatial and Temporal Resolution Analysis of Brain Networks. *Brain Topography*, *23*(2), 150–158. <https://doi.org/10.1007/s10548-009-0132-3>
- Martoni, M., Fabbri, M., & Russo, P. M. (2023). The Italian Validation of the Zimbardo Time Perspective Inventory and Its Comparison with Three Time Perspective Inventories. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *20*(3), 2590. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032590>

- McAuley, J. D., Jones, M. R., Holub, S., Johnston, H. M., & Miller, N. S. (2006). The time of our lives: Life span development of timing and event tracking. *Journal of Experimental Psychology: General*, *135*(3), 348–367. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.135.3.348>
- Meck, W. H. (1984). *Attentional Bias between Modalities: Effect on the Internal Clock, Memory, and Decision Stages Used in Animal Time Discrimination*".
- Meck, W. H. (2003). *Functional and neural mechanisms of internal timing*.
- Meck, W. H., & Benson, A. M. (2002). Dissecting the Brain's Internal Clock: How Frontal–Striatal Circuitry Keeps Time and Shifts Attention. *Brain and Cognition*, *48*(1), 195–211. <https://doi.org/10.1006/brcg.2001.1313>
- Mioni, G., Capizzi, M., Vallesi, A., Correa, Á., Di Giacopo, R., & Stablum, F. (2018). Dissociating Explicit and Implicit Timing in Parkinson's Disease Patients: Evidence from Bisection and Foreperiod Tasks. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00017>
- Murthy, V. N., & Fetz, E. E. (1992). Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *89*(12), 5670–5674. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.12.5670>
- Nani, A., Manuello, J., Liloia, D., Duca, S., Costa, T., & Cauda, F. (2019). The Neural Correlates of Time: A Meta-analysis of Neuroimaging Studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *31*(12), 1796–1826. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01459](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01459)
- Neuling, T., Rach, S., & Herrmann, C. S. (2013). Orchestrating neuronal networks: Sustained after-effects of transcranial alternating current stimulation depend upon

- brain states. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00161>
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206–223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Peirce, J. W. (2008). Generating stimuli for neuroscience using PsychoPy. *Frontiers in Neuroinformatics*, 2. <https://doi.org/10.3389/neuro.11.010.2008>
- Petter, E. A., Lusk, N. A., Hesslow, G., & Meck, W. H. (2016). Interactive roles of the cerebellum and striatum in sub-second and supra-second timing: Support for an initiation, continuation, adjustment, and termination (ICAT) model of temporal processing. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 71, 739–755. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.015>
- Pouthas, V., Garnero, L., Ferrandez, A.-M., & Renault, B. (2000). ERPs and PET analysis of time perception: Spatial and temporal brain mapping during visual discrimination tasks. *Human Brain Mapping*, 10(2), 49–60. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(200006\)10:2<49::AID-HBM10>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(200006)10:2<49::AID-HBM10>3.0.CO;2-8)
- Rahman, A., Reato, D., Arlotti, M., Gasca, F., Datta, A., Parra, L. C., & Bikson, M. (2013). Cellular effects of acute direct current stimulation: Somatic and synaptic terminal effects. *The Journal of Physiology*, 591(10), 2563–2578. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.247171>
- Rao, S. M., Mayer, A. R., & Harrington, D. L. (2001). The evolution of brain activation during temporal processing. *Nature Neuroscience*, 4(3), 317–323. <https://doi.org/10.1038/85191>

- Reed, T., & Cohen Kadosh, R. (2018). Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *41*(6), 1123–1130. <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0181-4>
- Rojas-Méndez, J. I., Davies, G., Omer, O., Chetthamrongchai, P., & Madran, C. (2002). A Time Attitude Scale for Cross Cultural Research. *Journal of Global Marketing*, *15*(3–4), 117–147. [https://doi.org/10.1300/J042v15n03\\_06](https://doi.org/10.1300/J042v15n03_06)
- Schacter, D. L. (1977). EEG theta waves and psychological phenomena: A review and analysis. *Biological Psychology*, *5*(1), 47–82. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(77\)90028-X](https://doi.org/10.1016/0301-0511(77)90028-X)
- Schlichting, N., De Jong, R., & Van Rijn, H. (2020). Performance-informed EEG analysis reveals mixed evidence for EEG signatures unique to the processing of time. *Psychological Research*, *84*(2), 352–369. <https://doi.org/10.1007/s00426-018-1039-y>
- Schomer, D. L., & Lopes da Silva, F. H. (A c. Di). (2018). *Niedermeyer's electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields* (Seventh edition). Oxford University Press.
- Schutter, D. J. L. G., & Wischniewski, M. (2016). A meta-analytic study of exogenous oscillatory electric potentials in neuroenhancement. *Neuropsychologia*, *86*, 110–118. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.011>
- Schwartz, M., & Kotz, S. A. (2016). Contributions of cerebellar event-based temporal processing and preparatory function to speech perception. *Brain and Language*, *161*, 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2015.08.005>



- Schwartz, M., Rothermich, K., & Kotz, S. A. (2012). Functional dissociation of pre-SMA and SMA-proper in temporal processing. *NeuroImage*, *60*(1), 290–298. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.089>
- Speckmann, E.-J., & Altrup, U. (1993). Generation of Cortical Field Potentials. In S. Zschocke & E.-J. Speckmann (A c. Di), *Basic Mechanisms of the EEG* (pp. 29–40). Birkhäuser Boston. [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-0341-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-0341-4_3)
- Strüber, D., Rach, S., Neuling, T., & Herrmann, C. S. (2015). On the possible role of stimulation duration for after-effects of transcranial alternating current stimulation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00311>
- Teghil, A., Boccia, M., D’Antonio, F., Di Vita, A., De Lena, C., & Guariglia, C. (2019). Neural substrates of internally-based and externally-cued timing: An activation likelihood estimation (ALE) meta-analysis of fMRI studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *96*, 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.003>
- Thut, G., Schyns, P. G., & Gross, J. (2011). Entrainment of Perceptually Relevant Brain Oscillations by Non-Invasive Rhythmic Stimulation of the Human Brain. *Frontiers in Psychology*, *2*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00170>
- Tregellas, J. R., Davalos, D. B., & Rojas, D. C. (2006). Effect of task difficulty on the functional anatomy of temporal processing. *NeuroImage*, *32*(1), 307–315. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.036>
- Treisman, M., Faulkner, A., Naish, P. L. N., & Brogan, D. (1990). The Internal Clock: Evidence for a Temporal Oscillator Underlying Time Perception with Some Estimates of its Characteristic Frequency. *Perception*, *19*(6), 705–742. <https://doi.org/10.1068/p190705>

- Tulving, E. (2002). Chronesthesia: Conscious Awareness of Subjective Time. In D. T. Stuss & R. T. Knight (A c. Di), *Principles of Frontal Lobe Function* (pp. 311–325). Oxford University Press.  
<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195134971.003.0020>
- Vallesi, A., McIntosh, A. R., Shallice, T., & Stuss, D. T. (2009). When Time Shapes Behavior: fMRI Evidence of Brain Correlates of Temporal Monitoring. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(6), 1116–1126.  
<https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21098>
- Vossen, A., Gross, J., & Thut, G. (2015). Alpha Power Increase After Transcranial Alternating Current Stimulation at Alpha Frequency ( $\alpha$ -tACS) Reflects Plastic Changes Rather Than Entrainment. *Brain Stimulation*, 8(3), 499–508.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.12.004>
- Wearden, J. H. (2003). *Chapter 2: Applying the scalar timing model to human time psychology: Progress and challenges.*
- Wiener, M., Parikh, A., Krakow, A., & Coslett, H. B. (2017). *Causal Role of Beta Oscillations in Time Estimation.* <https://doi.org/10.1101/165233>
- Wiener, M., Parikh, A., Krakow, A., & Coslett, H. B. (2018). An Intrinsic Role of Beta Oscillations in Memory for Time Estimation. *Scientific Reports*, 8(1), 7992.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-26385-6>
- Wiener, M., Turkeltaub, P., & Coslett, H. B. (2010). The image of time: A voxel-wise meta-analysis. *NeuroImage*, 49(2), 1728–1740.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.064>
- Wu, L., Liu, T., & Wang, J. (2021). Improving the Effect of Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS): A Systematic Review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 652393. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.652393>

- Yavari, F., Jamil, A., Mosayebi Samani, M., Vidor, L. P., & Nitsche, M. A. (2018). Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES)—An introduction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 85, 81–92. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.015>
- Zaehle, T., Rach, S., & Herrmann, C. S. (2010). Transcranial Alternating Current Stimulation Enhances Individual Alpha Activity in Human EEG. *PLoS ONE*, 5(11), e13766. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013766>
- Zaghi, S., Acar, M., Hultgren, B., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2010). Noninvasive Brain Stimulation with Low-Intensity Electrical Currents: Putative Mechanisms of Action for Direct and Alternating Current Stimulation. *The Neuroscientist*, 16(3), 285–307. <https://doi.org/10.1177/1073858409336227>
- Zeiler, M. D. (1999). Time without clocks. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 71(2), 288–291. <https://doi.org/10.1901/jeab.1999.71-288>
- Zelaznik, H. N. & Spencer, R. M. (2008). Behavioral analysis of human movement timing. In *Psychology of time* (pp. 233–260).
- Zelaznik, H. N., Spencer, R. M. C., & Ivry, R. B. (2002). Dissociation of explicit and implicit timing in repetitive tapping and drawing movements. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 28(3), 575–588. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.28.3.575>
- Zhao, Z., Shirinpour, S., Tran, H., Wischniewski, M., & Opitz, A. (2023). *Intensity- and frequency-specific effects of transcranial alternating current stimulation are explained by network dynamics*. <https://doi.org/10.1101/2023.05.19.541493>
- Zimbardo, P. G., & Boyd, J. N. (1999). *Putting Time in Perspective: A Valid, Reliable Individual-Differences Metric*.