



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Triennale in Scienze psicobiologiche e
psicologiche cognitive

Elaborato finale

La relazione tra l'attenzione sostenuta e la
percezione del tempo

Relatrice

Prof.ssa Franca Stablum

Laureanda: Xiaoyi Wu

Matricola: 1167117

Anno Accademico 2022/2023

Indice

Introduzione

Capitolo 1 I concetti e i modelli cognitivi

1.1 Attenzione sostenuta

1.2 Modelli di percezione temporale

1.2.1 Modelli Pacemaker-Accumulator

1.2.2 Modello Striatal Beat Frequency

Capitolo 2 Meccanismi neuropsicologici di percezione temporale

2.1 I principali paradigmi temporali

2.2 Due sistemi distinti per elaborare le informazioni temporali

2.3 Le componenti anatomiche fondamentali per la percezione di tempo

2.3.1 Le funzioni delle aree cerebrali coinvolte

2.3.2 Il ruolo della dopamina

2.4 Modulazione dell'attenzione sostenuta

Capitolo 3 Analisi di casi clinici

3.1 Casi di pazienti con ADHD

3.2 Casi di pazienti con altri disturbi neuropsicologici

3.2.1 Disturbo d'ansia e disturbo depressivo maggiore

3.2.2 Schizofrenia

3.2.3 Narcolessia

Capitolo 4 Discussione

Introduzione

La percezione del tempo indica un'elaborazione individuale sulle informazioni temporali, basandosi sulla percezione della durata, simultaneità o sequenzialità degli eventi. La misura soggettiva di intervallo di tempo tra due eventi successivi viene definita la stima della durata (*time estimation*), la quale gioca un ruolo importante nella vita quotidiana dell'essere umano. Puoi immaginare: devi fare un esame di psicologia entro 60 minuti. Stai rispondendo alle domande a scelta multipla calcolando contemporaneamente quanto tempo è già passato e quanti minuti rimangono per rispondere alle domande rimaste. A breve devi consegnare il compito ma non hai finito le domande e quindi rispondi più velocemente con intensa ansia per poter finire in tempo. La stima della durata può influenzare i comportamenti e il decision-making delle persone. Le attività fondamentali, come il controllo del movimento e il linguaggio, richiedono accuratezza nell'elaborare le informazioni temporali nell'ordine dei millisecondi; lo svolgimento delle attività volontarie necessita della percezione degli intervalli di temporizzazione da secondi, a minuti o ore; l'orologio biologico rileva il susseguirsi di giorno e notte, grazie a cui gli organismi riescono ad anticipare i cambiamenti periodici e aggiornare le proprie attività fisiologiche, al fine di adattarsi all'ambiente.

La percezione del tempo non correla con la valutazione oggettiva del tempo in modo lineare ma è influenzata da tanti altri fattori. Alcuni autori (Li et al., 2014) hanno evidenziato che i diversi fattori esterni o situazionali hanno diversi effetti sulla percezione del tempo d'attesa. Inoltre, la percezione del tempo dipende dai vari fattori interni o psicologici, ad esempio, emozioni, personalità e gli altri processi cognitivi in cui le capacità mnestiche e attentive sono considerate particolarmente importanti (Hallez, Monier & Droit-Volet, 2021; Mioni, Cardullo, Ciavarelli & Stablum, 2019). L'attenzione è un processo cognitivo che seleziona e cattura le informazioni potenzialmente utili da situazioni complesse e ci permette di adottare le strategie appropriate e di dare risposte rapide anche se abbiamo risorse cognitive limitate. Nei compiti di stima temporale, il soggetto deve concentrarsi sulla registrazione del tempo passato durante la presenza dello stimolo. Tale durata percepita viene mantenuta, immagazzinata nella memoria a breve termine e recuperata per formare una valutazione

soggettiva del tempo. Perciò è plausibile ipotizzare che disfunzioni della memoria di lavoro e dell'attenzione sostenuta portino alla distorsione della percezione del tempo.

In effetti, Colombo e Richman (2002) hanno evidenziato lo sviluppo precoce della sensibilità al tempo e l'associazione tra l'attenzione sostenuta e la percezione del tempo nei neonati di 4 mesi. Il test per misurare la capacità di percezione temporale è costituito da 9 prove. Durante le prime 8 prove, ai neonati viene presentata una diapositiva vuota e, dopo 3 secondi, viene presentato uno stimolo. Nella nona prova, dopo la presentazione della diapositiva vuota non è presentato nessun stimolo. Le frequenze cardiache dei neonati vengono registrate come indice di risposta all'omissione dello stimolo. Le loro frequenze cardiache risultano accelerate durante la presenza dello stimolo e decelerate significativamente nel momento in cui ci si attende l'assenza dello stimolo nel caso in cui dovesse invece essere presente. Colombo e Richman (2002) divisero i neonati in gruppi high-SA (high-sustained attention) e low-SA (low-sustained attention) e trovarono che i neonati del gruppo high-SA hanno le risposte significativamente più forti all'omissione dello stimolo rispetto al gruppo low-SA. Per concludere, la capacità di percepire il tempo accuratamente sembra presente fin dall'infanzia precoce e sembra correlata con l'attenzione sostenuta.

Con i progressi delle neuroscienze e l'avanzare delle tecniche scientifiche, ci sono sempre più ricerche che studiano quali aree cerebrali sono coinvolte nella percezione temporale. Abbiamo ulteriori conoscenze sui meccanismi neurali grazie ad analisi degli esperimenti eseguiti sui soggetti sani normali e casi clinici in cui i pazienti hanno disturbi psicologici con capacità attentive danneggiate, ad esempio.

In che modo e in che misura l'attenzione sostenuta media o determina la percezione temporale? È possibile considerare il livello di attenzione sostenuta come un predittore della prestazione dei soggetti nei compiti di stima temporale? Oppure l'accuratezza della stima temporale può essere un indice per valutare la capacità di attenzione sostenuta? Nonostante la relazione tra l'attenzione sostenuta e la percezione del tempo ottenga sempre più attenzione dai ricercatori, la comprensione e l'interpretazione dei meccanismi neuropsicologici dell'interazione tra queste due componenti cognitive non sarebbero ancora sufficientemente dettagliati ed esaustivi. Lo scopo di quest'elaborato è di organizzare, confrontare ed analizzare le ricerche precedenti riguardanti le relazioni tra la percezione temporale e l'attenzione sostenuta, nonché di concludere quali risultati

abbiamo raggiunto, riflettere quali sono le lacune da riempire e prospettare le strade possibili da esplorare.

Nel primo capitolo, introduco i modelli cognitivi riguardo l'attenzione e anche la percezione temporale. Nel capitolo 2, espongo come non solo le cortecce cerebrali e le strutture subcorticali contribuiscono alla percezione temporale, ma anche quali neurotrasmettitori si mettono in gioco. Le aree cerebrali relative non sono sempre attivate simultaneamente in tutte condizioni. Ci sono sistemi distinti che elaborano le informazioni temporali. In questo capitolo, descrivo anche i principali paradigmi per valutare la capacità di temporizzazione dei soggetti, nei quali le abilità cognitive richieste e le regioni cerebrali coinvolte non sono le medesime. Successivamente, saranno presentati alcuni casi clinici che studiano l'associazione tra l'attenzione e la percezione del tempo. Si può notare che l'imprecisione della stima temporale è piuttosto evidente nei pazienti con disturbi di attenzione.

Capitolo 1

I concetti e i modelli cognitivi

1.1 Attenzione sostenuta

L'attenzione sostenuta indica la capacità di mantenere l'attenzione su uno specifico compito per un periodo di tempo senza distrarsi.

Il modello proposto da Esterman e Rothlein (2019) sostiene che la concentrazione non resta costante ma fluttua continuamente. Lo stato corporeo, le emozioni e le motivazioni possono tutte quante influenzare l'attenzione sostenuta. Le cause della fluttuazione sono multiformi ed eterogenee, pertanto non è sorprendente il fatto che le architetture neurali sottostanti siano altamente distribuite (Fortenbaugh, Degutis & Esterman, 2017). Inoltre, la vigilanza caratterizza un decremento col tempo, implicando che con l'attenzione sostenuta si utilizzi una risorsa cognitiva limitata che può essere esaurita.

Mantenere l'attenzione richiede un costo intrinseco e la mobilitazione di risorse cognitive, altrimenti si entra in uno stato chiamato "mind wandering" dove i pensieri non sono necessariamente collegati ai compiti o agli stimoli a cui si dovrebbe prestare l'attenzione. I compiti difficili possono ridurre il mind wandering volontario, ma incrementano quello involontario. Anche le motivazioni e il controllo cognitivo possono aiutare a mantenere la concentrazione inibendo il mind wandering che compete con l'attenzione sostenuta per le risorse mentali disponibili.

Per quanto riguarda i modelli neurocognitivi dell'attenzione sostenuta, partiamo dal modello di arousal. Il sistema noradrenergico e il locus-coeruleus (LC) contribuiscono a mantenere uno stato ottimale di arousal, il quale è critico per l'attenzione. La curva a forma di U rovescia dimostra che un'attività tonica del LC troppo bassa o troppo elevata porta a una prestazione peggiore nei compiti. Al livello intermedio di attività tonica, i rumori vengono ridotti e i segnali salienti vengono rilevati. Di conseguenza, l'efficacia di elaborare le informazioni relative al compito è aumentata e il rapporto segnale-rumore è diminuito, a causa della neuromodulazione del LC-norepinefrina delle regioni parieto-frontali. I processi cognitivi come memoria di lavoro e funzioni esecutive, possono supportare l'attenzione sostenuta (vedi Figura 1) e comunque essa è una funzione di base per la percezione del tempo.

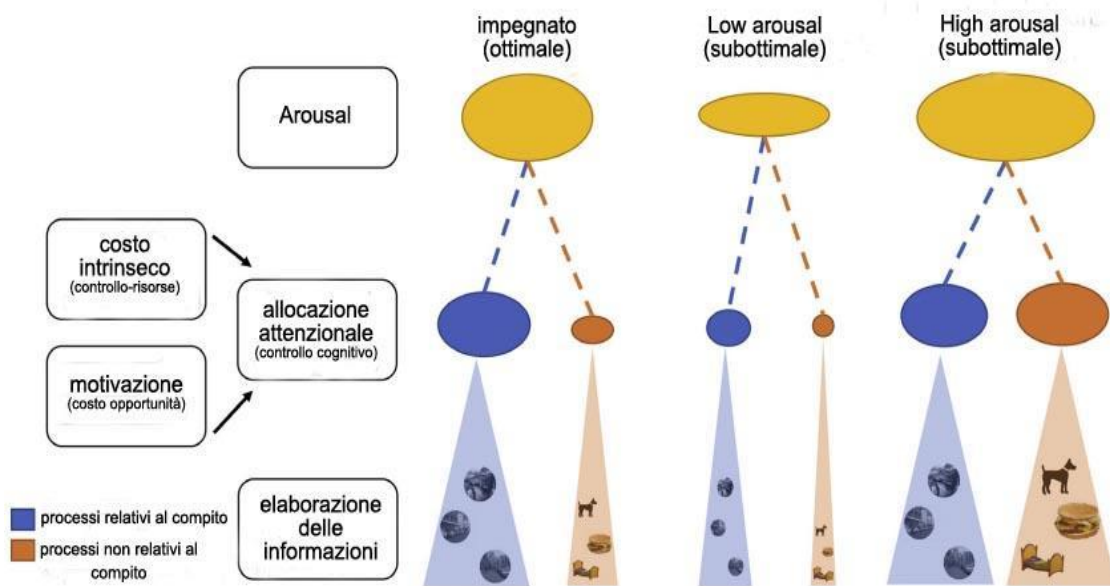


Fig.1 I modelli di attenzione sostenuta. Il livello di arousal, la motivazione e il controllo cognitivo determinano insieme la capacità di mantenere l'attenzione sul compito. Tratto da Esterman e Rothlein (2019).

1.2 Modelli di percezione temporale

Ciò che differenzia i modelli timing-with-a-timer dagli altri modelli è l'assunzione che la percezione del tempo sia basata sull'esistenza un orologio interno o un pacemaker. La maggior parte dei modelli timing-with-a-timer sono sviluppati a partire dal modello pacemaker-accumulator proposto da Treisman (1963).

1.2.1 Modelli Pacemaker-Accumulator

Treisman (1963) ipotizzò che esistesse un orologio interno per stimare la durata. Un pacemaker produce una serie di impulsi regolari. In tale processo la velocità della produzione di impulsi è influenzata dall'arousal specifico, il quale può essere influenzato sia dagli aspetti soggettivi come motivazione e vigilanza che dalle caratteristiche dei metodi per la stima di durata. Gli impulsi totali sono registrati da un contatore e codificati in una rappresentazione nella memoria, essi verranno confrontati con le conoscenze e le esperienze temporali contenute nello schema mentale, sotto il controllo di un comparatore.

Un'altro modello influente è la teoria dell'aspettativa scalare (*Scalar Expectancy Theory*,

SET) (Gibbon, 1977). Una caratteristica importante della percezione temporale, chiamata proprietà scalare, è enfatizzata in questo modello: la legge di Weber si applica anche all'elaborazione degli intervalli temporali. In altre parole, esiste una differenza tra la durata e il tempo percepito soggettivamente; il rapporto tra tale differenza e la durata dovrebbe presentare un coefficiente costante.

La teoria è ampiamente accettata dai ricercatori in quanto è verificata da una grande quantità di evidenze. Rispetto al modello di Treisman (1963), è aggiunto uno switch, che controlla l'entrata degli impulsi dal pacemaker all'accumulatore. Oltre a un orologio interno e la memoria, è incluso nel processo della percezione temporale un meccanismo di decision-making per decidere controllando continuamente il rapporto tra tempo trascorso e rappresentazione del tempo immagazzinata nella memoria a lungo termine. Si risponde alla durata quando questo valore supera una certa soglia.

Per sottolineare l'importanza dell'attenzione nella percezione temporale, Thomas e Cantor (1975) proposero un modello di allocazione attenzionale. Secondo il modello, esistono due processori distinti che operano in modo parallelo gareggiando per le risorse attentive. Il primo elabora le informazioni temporali, e il secondo elabora le informazioni non temporali. L'allocazione delle risorse attentive dipende dall'obiettivo del soggetto durante lo svolgimento di un compito. Se il calcolo del tempo funge da compito primario, la stima della durata sarà più precisa rispetto a quando la valutazione del tempo è un compito secondario.

Zakay e Block (1996) proposero il modello denominato "Attentional-Gate", che integra il modello di Treisman (1963) e la teoria scalare di Gibbon (1977). Il modello contiene un pacemaker, un gate, uno switch e un counter cognitivo (vedi Figura 2). A differenza del modello di Treisman, la produzione degli impulsi generati dal pacemaker è condizionata sia dall'arousal specifico che dall'arousal generale. In aggiunta, dovrebbe esistere un calibratore che corregge la velocità del rilascio degli impulsi. In questo modello Zakay e Block (1996) hanno aggiunto anche un gate controllato dall'attenzione. Lo switch opera in modalità "tutto o nulla" e quindi deve rimanere sempre aperto durante la presentazione dello stimolo per far entrare gli impulsi. Quando un segnale di avvio viene percepito, lo switch si apre, il counter cognitivo si ripristina a zero e il flusso degli impulsi inizia ad accumularsi. Invece, quando un segnale di fine viene percepito, lo switch si chiude e impedisce l'entrata degli impulsi. Poiché lo switch è

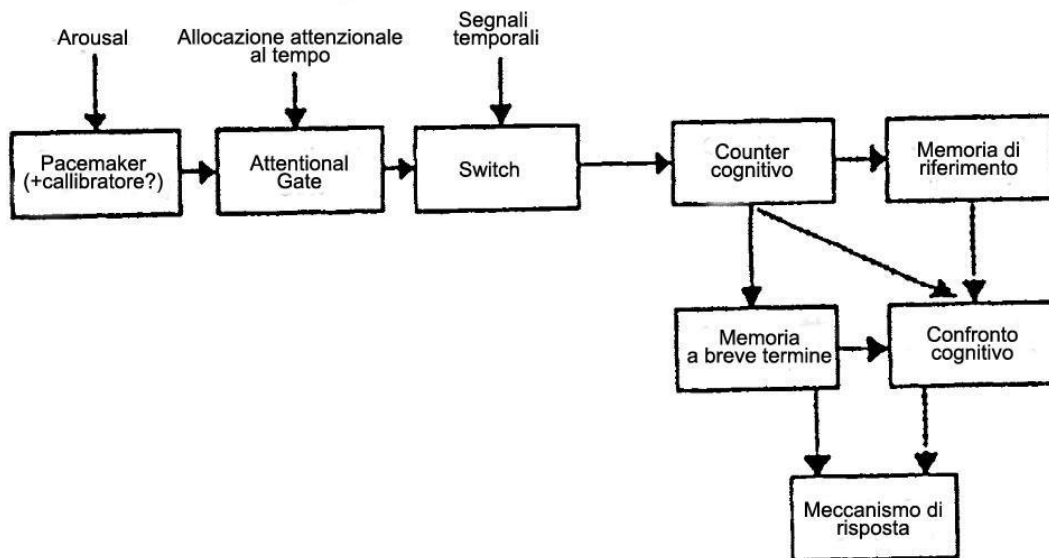


Fig.2 Il modello attentional-gate di Block e Zakay. Tratto da Zakay e Block (1996).

governato dal sistema di significati, gli stessi segnali in contesti diversi possono influenzare la stima temporale in modi diversi portando a interpretazioni differenti.

Se l'individuo alloca più attenzione al tempo, il gate si apre più ampiamente o più frequentemente. Di conseguenza, più impulsi vengono trasformati nel counter cognitivo, codificati in memoria di lavoro e confrontati con le rappresentazioni immagazzinate in memoria a lungo termine. Altrimenti, si perde parte dell'impulso e si riduce la percezione del tempo soggettivo. Secondo Zakay e Block (1996), l'attenzione non solo controlla la quantità degli impulsi entranti, ma partecipa anche nei processi di memoria e decision-making.

Lejeune (1998) ha messo in dubbio la proposta di Zakay e Block (1996) che fosse necessario aggiungere l'attentional gate per controllare l'entrata degli impulsi. Non per negare l'effetto dell'allocazione dell'attenzione sulla percezione soggettiva del tempo, ma perché allo switch sono già assegnate le proprietà della porta, e Lejeune riteneva che la teoria SET sia sufficiente per descrivere e interpretare alcuni effetti di attenzione. Zakay e Block (1996) sostengono che i modelli precedenti hanno confuso i ruoli dell'arousal generale e dell'attenzione, il primo modificando la frequenza di impulso e la seconda controllando l'ampiezza dell'apertura della porta. Invece, lo studio di Meck (1991) ha dimostrato che i ritmi circadiani non cambiano la velocità dell'orologio, il che non è coerente con l'affermazione di Zakay e Block.

Inoltre, come menzionato in una ricerca di Gibbon e collaboratori pubblicata nel 1997 (Gibbon, Malapani, Dale & Gallistel, 1997) non è sufficiente un singolo meccanismo per integrare gli impulsi di intervalli lunghi come minuti e oltre. Potrebbero esserci più sistemi pacemaker-accumulator per periodi temporali diversi. Per altro, Matell e Meck (2004) hanno proposto che i modelli pacemaker-accumulator incontrano difficoltà nel trovare i meccanismi neuropsicologici corrispondenti.

Il modello Striatal Beat Frequency (SBF) proposto da Matell e Meck, basato sul circuito cortico-striatale-talamico, può descrivere chiaramente le sorgenti delle proprietà scalari e è ritenuto il più adeguato dal punto di vista neuropsicologo (Wan, Lin & Qian, 2010).

1.2.2 Modello Striatal Beat Frequency

Il modello oscillatorio, proposto per la prima volta da Miall (1989), suggerisce che nel cervello potrebbero esserci più oscillatori con periodi diversi. Quando la temporizzazione inizia, tutti gli oscillatori sono in uno stato sincronizzato temporaneamente, dopodiché ogni oscillatore opera alla propria frequenza in modo asincronizzato. Ciascun pattern di input degli oscillatori al rilevatore rappresenta una fase di attività. In un certo momento, un gruppo di neuroni di cui le sinapsi sono rafforzate per codificare una durata specifica si coattivano e l'input viene rilevato permettendo al soggetto di rispondere. Matell e Meck (2004) hanno apportato miglioramenti sul modello oscillatorio, compensandone le carenze che non fornivano un buon adattamento ai dati comportamentali.

L'intera teoria del modello SBF è centrata sul circuito cortico-striatale-talamico. Anatomicamente, la maggior parte dell'input ai gangli della base viene proiettato dalla corteccia allo striato e lo striato proietta al talamo. Tra i tre principali neurotrasmettitori coinvolti, il glutammato è trasmesso dalla corteccia e dal talamo, e la dopamina è quasi tutta trasmessa dal substantia nigra pars compacta (SNPC); mentre il GABA è proiettato dallo striato al talamo attraverso vie sia dirette che indirette: proiezioni dirette al globo pallido mediale e substantia nigra reticulum che sono le stazioni di uscita dei gangli della base, e percorsi indiretti attraverso i segmenti esterni del globo pallido e il nucleo subtalamico. Le azioni contrastanti tra i percorsi diretti e indiretti lavorano insieme per alterare i livelli di attività del talamo, che a sua volta modula l'attività striatale alterando

il suo stato di input eccitatorio alla corteccia.

I neuroni striatali corrispondono a rilevatori di coincidenza su larga scala nel modello e tra i pattern di input varianti solo determinati input simultanei correlati alla durata possono depolarizzare questi neuroni. Poiché l'input allo striato proviene dalla maggior parte delle regioni del cervello, i loro neuroni corticali possono agire come oscillatori di periodi diversi. La dopamina ha due ruoli principali. Da un lato, essa funge da modulatore delle attività del circuito cortico-striatale-talamico. Durante il periodo di apprendimento, i neuroni che rispondono ad una certa durata si coattivano ripetutamente e conseguentemente la risposta a tale durata viene rinforzata. In questo processo, la dopamina regola le attività presinaptiche e postsinaptiche di questi neuroni striatali tramite i meccanismi definiti come *long-term potentiation* e *long-term depression* (LTP/LDP), ovvero la dopamina modula depolarizzazioni e iperpolarizzazioni dei neuroni coattivati continuamente in modo che si abbassi la soglia di attivazione dello striato alla durata determinata facilitando la detezione degli input particolari inviati dalla corteccia. Da un altro lato, la dopamina può anche ripristinare l'orologio quando un nuovo processo di temporizzazione deve iniziarsi.

Matell e Meck (2004) hanno apportato alcune modifiche per rendere le simulazioni parametriche più appropriate ai dati comportamentali reali. In primo luogo, la scala dell'oscillatore è stata ampliata, è stata determinata la gamma di frequenza degli oscillatori e sono stati impostati due tipi di input, inibitorio ed eccitatorio; in secondo luogo, è stata utilizzata l'attività corticale che variava in un'onda sinusoidale e il pattern di input costante è stato sostituito da un input probabilistico; terzo, la velocità dell'orologio ossia il cambiamento di tutti gli oscillatori varia globalmente; quarto, viene aggiunta la soglia dinamica; e infine, i pesi sinaptici vengono regolati dal risultato del rinforzo, che è più plausibile biologicamente. I punti precedenti ottimizzano con successo il modello oscillatorio per integrarlo meglio con i meccanismi neurobiologici.

Ma allo stesso tempo Matell e Meck (2004) hanno anche evidenziato delle carenze del modello. I sistemi di temporizzazione dipendono dalla precisione delle attività oscillatorie nella corteccia cerebrale e, inoltre, la percezione degli intervalli di tempo lunghi non è accurata. Inoltre, poiché l'ingresso di glutammato corticale nello striato è eccitatorio, non è ben chiaro come si verifica l'inibizione corticale-striatale. Il modello contraddice anche alcuni risultati delle ricerche, per esempio, non riesce a spiegare in

modo soddisfacente come i farmaci colinergici alterano la velocità di memorizzazione e come gli animali elaborano le durate diverse allo stesso tempo. Sebbene siano stati compiuti grandi progressi, il modello ha ancora potenziale per ulteriori perfezionamenti e sono necessarie ulteriori ricerche neuropsicologiche per spiegare le complesse interazioni dinamiche fra i componenti del sistema della percezione temporale.

Capitolo 2

Meccanismi neuropsicologici di percezione temporale

2.1 I principali paradigmi temporali

Nel campo della percezione del tempo, sono stati sviluppati molti paradigmi per misurare le capacità temporali dei soggetti. Introdurrò i principali metodi utilizzati, le loro caratteristiche e i processi cognitivi che possono essere coinvolti in ciascun metodo. Nel compito di **stima del tempo**, viene presentato uno stimolo di una certa durata e al soggetto viene chiesto di valutare quanto dura. I soggetti devono allocare risorse di attenzione alle informazioni temporali per garantire l'accuratezza della stima della durata, registrare e mantenere la durata nella memoria di lavoro. Le esperienze del tempo registrate nella memoria a lungo termine, che corrispondono alla durata mantenuta, sarebbero recuperate e tradotte nelle rappresentazioni linguistiche. Tuttavia, il compito di stima del tempo è instabile e meno accurato degli altri metodi perché i soggetti tendono generalmente ad arrotondare il valore del tempo valutato (Clausen,1950).

Il compito di **produzione del tempo** richiede ai soggetti di generare una durata istruita verbalmente, come per esempio la pressione continua di un pulsante per un certo tempo. Sia la stima del tempo e la produzione del tempo implicano la conversione reciproca tra le informazioni temporali e i simboli linguistici, ma l'ultima richiede anche controllo motorio. Potrebbe quindi non essere possibile determinare fino a che punto l'attivazione delle regioni cerebrali, relative al controllo motorio durante i compiti, sia correlata all'elaborazione temporale.

Il compito di **riproduzione temporale** è in qualche modo simile alla produzione temporale stessa, ma in questo compito i soggetti devono riprodurre la stessa durata dello stimolo standard dopo che esso sia stato presentato per un certo tempo. Durante il processo della riproduzione i soggetti potrebbero confrontare costantemente la durata prodotta con la durata standard memorizzata. Pertanto la riproduzione temporale si concentra maggiormente sulla capacità di memoria di lavoro e di controllo motorio rispetto alla produzione temporale.

Un altro paradigma classico è la **discriminazione del tempo**, in cui ai soggetti vengono

presentati una durata standard e un altro intervallo di tempo, e devono indicare se l'intervallo è più lungo, più breve o uguale alla durata standard. Oltre alle abilità fondamentali e relative all'elaborazione del tempo come memoria di lavoro e attenzione, è anche coinvolta la capacità di distinguere correttamente due intervalli temporali. Il vantaggio del paradigma di discriminazione del tempo è che le richieste di azione (come la pressione di un pulsante per indicare se due intervalli di tempo sono uguali) si verificano solo durante la fase decisionale, in modo che l'attività nell'area relativa al movimento possa essere distinta dall'attività nell'area di stima del tempo.

I quattro paradigmi riferiti hanno sia punti in comune che caratteristiche specifiche. Sia la stima di tempo che la discriminazione del tempo possono essere definiti come compiti percettivi (perceptual timing task) perché in questi due metodi sono richiesti solo la percezione ed i giudizi dei soggetti, e il controllo motorio è minimamente coinvolto. Al contrario, la produzione e la riproduzione di tempo sono chiamati compiti temporali motori (motor timing task). Il grado di coinvolgimento degli elementi motori e percettivi contribuisce alla variabilità delle ricerche e diviene un fattore che influisce sulla prestazione dei soggetti nei compiti. Inoltre, anche la lunghezza della durata è un fattore importante.

Infatti, Mioni, Mattalia e Stablum (2013) hanno misurato le prestazioni dei pazienti con trauma cranico con tre metodi (produzione temporale, riproduzione temporale e discriminazione della durata) con diversi intervalli di tempo (500 ms, 1000 ms e 1500 ms) e hanno presentato un risultato interessante. Prima di avviare i compiti di temporizzazione, i pazienti sono stati sottoposti a una serie di test neuropsicologici per valutare se la percezione del tempo distorta da essi fosse dovuta da un'interruzione dell'orologio interno o da un deficit di altri processi cognitivi (es. memoria di lavoro, attenzione, funzioni esecutive).

Le prestazioni dei pazienti nel compito di discriminazione temporale sono correlate sia ai punteggi ottenuti nei test neuropsicologici che alla durata del tempo. Precisamente, migliore è la capacità di mantenere attenzione, la memoria di lavoro e le funzioni esecutive del paziente, migliore sarà la sua capacità di percepire il tempo. Inoltre, hanno notato che i pazienti commettono più errori nell'intervallo di 500 millisecondi. Mentre, la loro accuratezza nel riprodurre il tempo non differisce in diversi intervalli di tempo, ossia, i fattori principali che influenzano l'accuratezza dei pazienti nel compito di

riproduzione temporale sono il deterioramento dei processi cognitivi superiori. Nel compito di produzione temporale, non c'è alcuna differenza evidente nelle prestazioni tra i pazienti e il gruppo di controllo allo stesso intervallo di tempo. Infatti, non è dimostrata una correlazione significativa tra la produzione di tempo e i test neuropsicologici. Contrariamente al compito della discriminazione, le prestazioni dei pazienti sono peggiorate quando il tempo richiesto per produrre si è allungato. Siccome i risultati sono influenzati dalla durata, possiamo concludere che la produzione di tempo non è un metodo appropriato per misurare la capacità di temporizzazione dei pazienti con trauma cranico.

Per concludere, si deve scegliere attentamente un paradigma per misurare la capacità di elaborare le informazioni temporali dei soggetti, considerando gli effetti delle caratteristiche specifiche del compito sui risultati.

Oltre ai quattro metodi presentati esistono anche altri paradigmi classici ampiamente usati: **intervallo di picco** (*peak interval, PI*) e **bisezione temporale** (*temporal bisection, TB*). Applicando questi due paradigmi, gli esperimenti su animali di laboratorio hanno fornito molte prove comportamentali, neurofisiologiche e farmacologiche per modelli riguardanti la percezione del tempo.

Nella fase a intervallo fisso (fixed interval) del compito PI, i soggetti vengono addestrati a rispondere durante la presentazione del segnale condizionato. Dopo un certo tempo il segnale condizionato termina dando ai soggetti una ricompensa. Nella fase di PI i segnali condizionati vengono presentati continuamente senza fornire un rinforzo, in modo che i soggetti continuino a rispondere per un periodo di tempo. In questa fase, la frequenza di risposta è aumentata gradualmente prima dell'arrivo dell'intervallo fisso, raggiungendo il picco al momento del raggiungimento dell'intervallo fisso per poi diminuire in maniera quasi simmetrica. Poiché il tempo per cui la frequenza di risposta raggiunge il picco, è normalmente uguale all'intervallo fisso; tale tempo è considerato un indicatore del tempo soggettivo.

Nella prima fase del compito TB, i soggetti devono imparare a rispondere a un segnale di breve durata in un modo (ad esempio premendo un pulsante a destra) e a un segnale di lunga durata in un altro modo (ad esempio premendo un pulsante a sinistra). Successivamente si aggiungono più segnali di durata intermedia, a ciascuno dei quali i soggetti devono rispondere se sono più simili al segnale di breve durata o al segnale di

durata più lunga. Quando il tasso di risposte “lunghe” raggiunge il 50% tale durata del segnale viene definita come il punto di indifferenza (*indifference point*) (Meck, 1996).

2.2 Due sistemi distinti per elaborare le informazioni temporali

Lewis e Miall (2003) hanno esaminato e riassunto i dati precedenti di neuroimaging misurati nei compiti inerenti alla percezione di tempo, proponendo l'esistenza di due sistemi distinti che elaborano separatamente le informazioni temporali sotto al secondo e sopra al secondo.

In genere le esecuzioni dei movimenti sono automatiche e richiedono la percezione molto precisa del tempo al sotto di un secondo. Pertanto Lewis e Miall hanno ipotizzato che il sistema di cronometraggio automatico (*automatic timing system*) che controlla gli intervalli di tempo brevi, appresi, continui e prevedibili sia associato alle aree cerebrali inerenti al controllo motorio. Un altro sistema controllato cognitivamente, invece, è più coinvolto nella misurazione di intervalli discreti e superiori al secondo che richiedono il coinvolgimento dell'attenzione e gli altri processi cognitivi.

Infatti, dall'analisi dei modelli delle regioni cerebrali attivate nei compiti con diverse caratteristiche specifiche, si può vedere la distinzione chiara tra i modelli di attivazione a lungo intervallo con elementi cognitivi e quelli a breve intervallo con elementi motori (vedi Figura 3).

Nei compiti con le caratteristiche automatiche-relative, le aree supplementari motorie bilaterali (SMA), la corteccia motoria (M1) e la corteccia somatosensoriale (S1) dell'emisfero sinistra e il giro temporale superiore destro (STG) sono attivati più frequentemente. Le regioni che sono attivate con una frequenza leggermente inferiore sono il cervelletto e la corteccia premotoria (PMC) dell'emisfero destra, nonché i gangli della base e il talamo dell'emisfero sinistro.

Quando si eseguono i compiti che misurano gli intervalli lunghi e discreti, si possono osservare frequentemente le attività nella corteccia prefrontale dorso-laterale destra (dlPFC), nel cervelletto, nella PMC sinistra e nei solchi intraparietali bilaterali (IPS). Sono anche attivati la PMC destra e le SMA bilaterali, ma la frequenza è relativamente bassa.

Sebbene a vari livelli, in entrambi i sistemi è stata osservata l'attivazione delle SMA

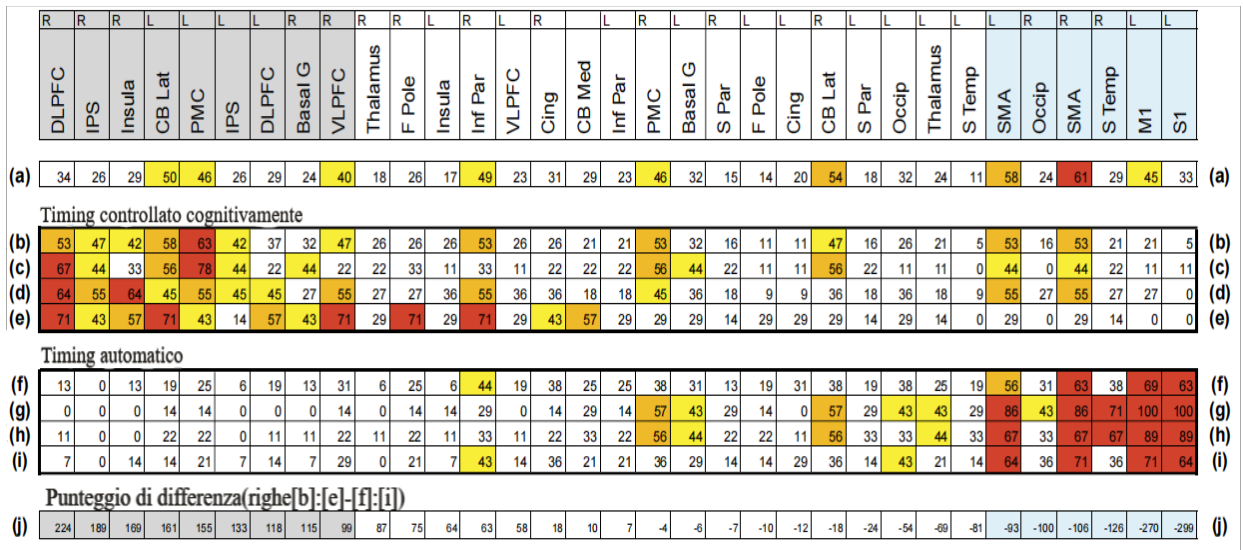


Fig.3 Le righe (b)-(i) rappresentano i pattern di attivazione sotto i compiti temporali con caratteristiche diverse. Le caratteristiche sono rispettivamente: (b) con qualsiasi due elementi cognitivi; (c) con durate lunghe senza elementi motori; (d) con intervalli di tempo lunghi e discreti; (e) con intervalli di tempo discreti senza elementi motori; (f) con qualsiasi due elementi automatici; (g) con durate corte ed elementi motori; (h) con intervalli di tempo corti e ripetuti; (i) con elementi motori ed intervalli di tempo ripetuti. La sfumatura di colore rappresenta la frequenza di attivazione. Più scuro è il colore, più spesso l'area viene attivata. Tratto da Lewis e Miall (2003).

bilaterale, della PMC destra e del cervelletto destro, dei gangli della base.

Una meta-analisi di Wiener, Turkeltaub e Coslett (2009) conferma che le reti neurali distinte ma parzialmente sovrapposte vengono reclutate per la percezione degli intervalli sotto e sopra il secondo. Diversamente dalla ricerca di Lewis e Miall (2003), Wiener e colleghi (2009) hanno condotto un'analisi più approfondita della possibilità di attivazione in ciascuna regione in condizioni diverse, sottolineando che il cervelletto è attivato soltanto in compiti con durate temporali sotto il secondo. In aggiunta, Wiener e colleghi (2009) hanno fornito anche i dati di supporto per il modello SBF. La loro meta-analisi ha confermato che gli gangli di base, talamo e substantia nigra hanno elevate possibilità di attivazione durante la percezione del tempo sotto il secondo, ma ha anche dimostrato che non tutte queste strutture sono attivate durante la percezione del tempo sopra il secondo. Infatti, solo il putamen sinistro ha mostrato una maggiore possibilità di attivazione nei compiti con durate sopra il secondo. Il risultato potrebbe implicare il

limite del modello SBF nello spiegare i meccanismi neurali per la misurazione degli intervalli lunghi.

Come nello studio di Lewis e Miall (2003), la possibilità di attivazione è stata rilevata nella SMA bilaterale indipendentemente dalle condizioni, suggerendo che la SMA potrebbe essere una componente anatomica essenziale dell'attività di elaborazione temporale.

2.3 Le componenti anatomiche fondamentali per la percezione di tempo

2.3.1 Le funzioni delle aree cerebrali coinvolte

Coull, Nazarian e Vidal (2008) hanno verificato le componenti anatomiche discrete con funzioni dissociabili coinvolte nei processi cognitivi di temporizzazione durante la discriminazione temporale, utilizzando la risonanza magnetica funzionale (fMRI). I risultati evidenziano che l'intensità di attivazione di SMA, DLPFC bilaterale e STG destro nei compiti di temporizzazione è significativamente superiore rispetto ai compiti che richiedono discriminazione di colore.

Coerentemente con i risultati ottenuti da Lewis e Miall (2003) e da Wiener et al. (2009), gli esperimenti di Coull e colleghi (2008) mostrano che la SMA è una componente fondamentale del processo della percezione temporale con stimoli visivi. Questa area inoltre è l'unica area che viene continuamente attivata durante la codifica, la ritenzione, la stima e il confronto delle informazioni temporali. Inoltre, lo studio di Halsband, Ito, Tanji, & Freund (1993) ha riportato che nei compiti di discriminazione temporale uditiva la performance dei pazienti con lesioni di SMA non era normale. L'attività di SMA potrebbe essere quindi collegata con le caratteristiche delle informazioni temporali. Il putamen sinistro è stato attivato selettivamente soltanto durante la presentazione dello stimolo standard e la sua intensità di attivazione influisce sull'accuratezza della stima del tempo. Strutturalmente, il putamen riceve afferenze dalla SMA, vale a dire, il ruolo del putamen sinistro può essere quello di immagazzinare la rappresentazione temporale nella memoria senza partecipare direttamente al processo di percezione temporale. Nel modello tradizionale pacemaker-accumulator, la SMA può fungere da accumulatore e il putamen memorizza i tempi accumulati.

Il giro temporale superiore (STG) destro, in contrasto con il putamen sinistro, viene

attivato solo quando viene presentato il secondo stimolo. Si ritiene che l'STG sia una componente importante nel confrontare due rappresentazioni temporali nei compiti percettivi temporali.

Ma questo non è coerente con la conclusione di Lewis e Miall (2003) secondo cui l'STG destro fa parte del sistema automatico associato al circuito motorio. Coull e colleghi (2008) ritengono che ciò possa essere dovuto al fatto che i due esperimenti si localizzano in regioni diverse dell'STG destro. L'STG destro ha un gradiente da anteriore a posteriore. L'estremità anteriore è maggiormente coinvolta nella temporizzazione con gli elementi motori, mentre l'estremità posteriore è coinvolta nei compiti percettivi di temporizzazione.

2.3.2 Il ruolo della dopamina

La dopamina è un neurotrasmettitore endogeno della famiglia delle catecolamine. Nel modello di SBF (Matell & Meck, 2004) essa è considerata come un ruolo importante nella regolazione e nel ripristino dell'orologio interno. Infatti, uno studio condotto da Meck (2006) ha affermato che il sistema dopaminergico è parte integrante del meccanismo della percezione di tempo. Nel sistema nervoso centrale (SNC) la dopamina viene trasmessa tramite tre vie di origine mesencefaliche chiamate separatamente tratto nigrostriatale, tratto mesolimbico e tratto mesocorticale. Lo studio di Meck ha dimostrato che le funzioni di questi tratti sono dissociate ma complementari nell'integrazione delle informazioni temporali. Durante il compito di discriminazione temporale, la prestazione del gruppo dei ratti con caudate-putamen (CPu) lesionato è risultata normale sulla valutazione soggettiva di ricompensa ma peggiore evidentemente del gruppo di controllo e del gruppo dei ratti con nucleo accumbens (NAS) lesionato sulla percezione temporale. Al contrario, la capacità della stima di durata del gruppo di NAS rimane intatta ma i ratti non riescono a discriminare i valori delle ricompense. Dal fatto che la rimozione di NAS non influenza la precisione della percezione temporale, si può inferire che invece di NAS sia CPu la componente essenziale del meccanismo temporale. Inoltre, Meck ha osservato che dopo la somministrazione di L-DOPA la funzione della percezione temporale dei ratti con lesione di substantia nigra (SN) è recuperata maggiormente, nonostante il loro orologio interno rimanga ancora inaccurato. Nel gruppo di controllo, l'iniezione di L-DOPA anticipa la comparsa del picco della

frequenza di risposta mentre sul gruppo CPU non ha nessun effetto.

Allora in che modo l'agonista di dopamina influenza l'orologio interno? La ricerca di Maricq, Roberts e Church (1981) ha risposto a questa domanda. Maricq e collaboratori hanno scoperto che la metanfetamina, un agonista di dopamina, ha spostato la funzione psicofisica a sinistra sulla scala temporale [Methamphetamine shifted the psychophysical function to the left on the time scale]. La funzione psicofisica è una curva che rappresenta il rapporto tra la durata di uno stimolo e la probabilità di risposta del soggetto. Se i fattori misurati hanno influenzato il processo della percezione di tempo, la curva si muove orizzontalmente. In altre parole, a causa dell'influenza portata dalla metanfetamina, i ratti percepiscono che il tempo passa più velocemente di quanto non sia in realtà quindi i ratti hanno risposto prima dell'arrivo del tempo standard. Maricq e collaboratori (1981) hanno anche mostrato che l'effetto del farmaco è dovuto al cambiamento della velocità dell'orologio interno piuttosto che a un avvio anticipato del timer, in quanto la variazione del tempo soggettivo è proporzionale alla durata standard. Se l'effetto del farmaco fosse causato dall'accorciare il tempo di reazione tra la ricezione del segnale e l'avvio del timer, allora la variazione del tempo soggettiva su diversi intervalli di tempo sarebbe un valore costante.

In aggiunta, l'intensità dell'effetto è positivamente correlata non solo con la dose del farmaco, ma anche con l'affinità di esso al recettore dopaminergico di sottotipo D2 invece degli altri sottotipi (D1, D3, D4) (Meck, 1996; Buhusi & Meck, 2005). D1 è distribuito principalmente sui neuroni di striato e di NAS e D2 è distribuito principalmente sui neuroni striatonigrali, il che può spiegare perché la somministrazione di L-DOPA può recuperare parzialmente l'abilità di percezione temporale dei ratti con NAS danneggiato ma non nel caso di CPU danneggiato.

Tutto sommato, l'agonista di dopamina può accelerare la velocità dell'orologio interno. All'opposto, se vengono somministrati antagonisti del recettore D2 della dopamina, il tempo di comparsa del picco sarà ritardato, cioè la velocità dell'orologio viene rallentata e il tempo soggettivo è allungato (Drew, Fairhurst, Malapani, Horvitz, & Balsam, 2003).

2.4 Modulazione dell'attenzione sostenuta

Il sistema attenzionale del cervello è anatomicamente separato dagli altri sistemi cognitivi. Esso è interconnesso con altre parti ma mantiene le proprie caratteristiche.

Sebbene il sistema attenzionale si basi sul funzionamento di una rete neurale ampiamente distribuita, che non può essere localizzato in una posizione cerebrale specifica e discreta, potremmo sapere secondo studi precedenti che tale rete neurale possa essere suddivisa in diversi sottosistemi. Le diverse regioni cerebrali svolgono ruoli distinti ma cooperano tra di loro, tra i quali la PFC gioca un ruolo piuttosto importante. La regione orbitofrontale regola il controllo inibitorio tramite le sue afferenze all'ipotalamo, i gangli di base, ed altre cortecce cerebrali (Fuster, 2001). Il cingolo anteriore, localizzato sulla PFC mediale, si attiva durante i compiti che richiedono concentrazione (Posner e Petersen, 1990). La PFC laterale è coinvolta nell'attesa del tempo (*time expectation*) e nella preparazione e anticipazione per gli stimoli presenti regolarmente (Fuster, 2001).

La capacità di mantenere uno stato vigile, una delle funzioni dell'attenzione sostenuta, dipende in gran parte dall'integrità dell'emisfero destro (Posner & Peterson, 1990). Gli esperimenti di Pardo, Fox e Raichle (1991) ne hanno fornito la prova. I ricercatori hanno scoperto che le cortecce prefrontali e parietali superiori destre sono attive durante i compiti di attenzione sostenuta. Per giunta, la lateralizzazione del sistema attenzionale è indipendente dalle modalità e lateralità degli stimoli sensoriali. Inoltre, Pardo et al. (1991) hanno anche notato che il cingolo anteriore non è attivato. Ciò può essere dovuto al fatto che i ricercatori hanno adoperato gli esperimenti più semplici per evitare la selezione e l'elaborazione delle informazioni complesse e astratte. Ai soggetti è stato richiesto solo di rilevare segnali (tattili e visivi) in un periodo di tempo e la loro probabilità di comparsa era molto bassa. L'inattivazione del cingolo anteriore implica che il sistema di vigilanza possa funzionare indipendentemente dai sistemi attenzionali mediali. Infatti, Cohen e colleghi (1988) hanno riportato che una maggiore attivazione metabolica trovata nella corteccia prefrontale destra era accompagnata da una ridotta attivazione nel cingolo anteriore. È ragionevole supporre che ciò possa essere dovuto al fatto che quando si debba attendere la comparsa di un segnale a bassa probabilità, sarebbe necessario ridurre l'interferenza del rilevamento di altri segnali. Quindi, se l'emisfero destro sia lesionato, le prestazioni complessive dei soggetti sugli alcuni compiti cognitivi potrebbero essere ridotte. Si può prevedere che alcuni pazienti con deficit dell'attenzione sostenuta abbiano anche punteggi significativamente inferiori rispetto alla popolazione normale nei compiti che richiedono l'abilità di mantenere

l'attenzione sugli intervalli di tempo. Possiamo vedere l'effetto di deficit di attenzione sulla percezione del tempo nel prossimo capitolo.

Viceversa, il funzionamento normale dell'attenzione controllata dalla PFC può aumentare l'attività delle regioni cerebrali che sono specializzate all'elaborazione delle informazioni sensoriali. Infatti, uno studio (Coull, Vidal, Nazarian & Macar, 2004) ha dimostrato che l'allocazione attenzionale agli aspetti temporali degli stimoli migliora le prestazioni dei soggetti nella stima di durata. In aggiunta, l'aumento dell'attenzione sul tempo incrementa anche l'attivazione della preSMA, le corteccie prefrontali e temporali destre, i solchi intraparietali bilaterali e il putamen, che sono considerate associate alla percezione temporale. La modulazione dell'attenzione non è "tutto o nulla" ma è parametrica, ossia, l'attivazione di queste regioni varia in base a quanta attenzione viene prestata sulle informazioni temporali. Coull et al. (2004) hanno ipotizzato che le corteccie parietali e prefrontali potrebbero contribuire all'attenzione temporale.

Da un lato, l'attenzione al tempo incrementa in modo top-down l'attività neurale delle regioni cerebrali relative alla percezione temporale, permettendo ai soggetti di catturare e accumulare più pulsii. Dall'altro lato, il cue attenzionale incrementa in modo bottom-up il livello generale di arousal promuovendo l'accuratezza dei soggetti nella valutazione temporale. Cosicché l'allocazione attenzionale modula la prestazione dei compiti temporali.

Capitolo 3

Analisi di casi clinici

3.1 Casi di pazienti con ADHD

Il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (*Attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) si verifica soprattutto nei bambini ed è caratterizzato da difficoltà di concentrazione, iperattività e azione senza riguardo per le conseguenze, con difficoltà a regolare le emozioni e problemi del funzionamento esecutivo. Rubia, Smith e Taylor (2007) ritengono che questi sintomi soddisfino i criteri del disturbo impulsivo e che l'essenza del disturbo impulsivo possa essere attribuita a due problemi: il problema della funzione di autocontrollo e della percezione temporale. Questi problemi formano lo stile di risposta specifico dei pazienti con ADHD a livello motorio, cognitivo, emotivo e sociale. Pertanto Rubia et al. (2007) hanno misurato le abilità cognitive dei bambini con ADHD combinato (ADHD-C) come attenzione sostenuta, inibizione motoria, inibizione cognitiva e discriminazione temporale allo scopo di studiare le caratteristiche comuni delle prestazioni dei pazienti in questi test e la correlazione di queste funzioni cognitive nei sintomi dell'ADHD. I deficit di attenzione, controllo motivazionale e percezione temporale dei pazienti con ADHD potrebbero essere tutti correlati alla gravità della patologia di ADHD e ciascuna di queste funzioni potrebbe causare e mantenere altri deficit.

I risultati hanno dimostrato che, in primo luogo, i bambini con ADHD hanno mostrato una risposta prematura e una variabilità intra-individuale in tutti i test, che diventano anche gli indicatori più sensibili per distinguere bambini normali da quelli con ADHD. Nelle situazioni in cui i pazienti con ADHD possono regolare la loro velocità di risposta, spesso scelgono di rispondere con velocità invece di privilegiare l'accuratezza (Dykman, Ackerman & Oglesby, 1979). È proprio tale priorità di scelta che comporta uno stile di reazione relativamente "rapido" e prematuro. In secondo luogo, i ricercatori hanno scoperto che i bambini con ADHD-C mostravano evidenti deficit nei compiti di inibizione motoria, attenzione sostenuta e discriminazione temporale, ma mostravano solo una leggera inferiorità rispetto al gruppo di controllo nei compiti di inibizione cognitiva, implicando che i meccanismi di inibizione motoria e d' inibizione cognitiva

siano distinti ed indipendenti.

Per concludere, la percezione temporale, l'inibizione motoria e l'attenzione sostenuta ma non selettiva, sono le funzioni cognitive interconnesse sottostanti lo stile impulsivo di risposta prematuro e variabile dei bambini con ADHD. In aggiunta, la PFC risultava attiva durante lo svolgimento dei test. Come predetto, la PFC inferiore destra è considerata una regione importante per il controllo motorio inibitorio, ma è anche rilevante per l'attenzione sostenuta e la discriminazione temporale (Rubia & Smith, 2004). Quindi, se c'è un danno in quest'area, dovrebbe influire negativamente sia sulla attenzione che sulla percezione temporale.

Uno studio di Yin, Sun, Li e Shi (2015) ha esaminato le caratteristiche di percezione temporale dei bambini con ADHD e l'influenza di memoria di lavoro e attenzione sostenuta su esse, utilizzando il paradigma della discriminazione di tempo (100 ms e 1000 ms). I bambini con ADHD hanno commesso più errori rispetto ai bambini normali nei test sia di memoria di lavoro che di attenzione sostenuta. Nei compiti temporali, essi hanno mostrato deficit significativi rispetto al gruppo di controllo negli intervalli di 1000 ms, ma non in quelli con intervalli di 100 ms. Inoltre, l'attenzione sostenuta dei soggetti sono correlati con la soglia di differenza, ovvero, i soggetti che hanno commesso più errori nei test di attenzione hanno bisogno di una maggiore differenza tra due durate per dare i giudizi corretti. La distinzione delle prestazioni dei bambini ADHD nei compiti con intervalli di 100 ms e di 1000 ms, da un lato, verifica un fatto che gli intervalli brevi e lunghi sono controllati da due sistemi indipendenti; dall'altro lato, conferma che la percezione di durate lunghe è controllata dal sistema cognitivo, ossia, è modulata dai processi cognitivi superiori come memoria di lavoro e attenzione sostenuta (Lewis & Miall, 2003).

Dankner, Shalev, Carrasco e Yuval-Greenberg (2017) hanno anche riportato la relazione tra attenzione sostenuta e percezione di tempo nei pazienti con ADHD attraverso uno studio di inibizione (*prestimulus inhibition*, PSSI). PSSI si riferisce alla inibizione dei movimenti oculari, come le saccadi, prima che arrivi l'evento previsto, quindi esso può essere usato per misurare l'aspettativa del tempo (*time expectation*) dei soggetti. L'aspettativa del tempo fa parte della percezione del tempo, che consiste nel prevedere e anticipare gli eventi che si verificano a intervalli regolari. Tale metodo adottato ha diversi vantaggi: non è necessario chiedere ai pazienti di concentrarsi sul target centrale,

il che evita l'effetto dei problemi motivazionali e di impazienza dei pazienti con ADHD. In più, PSSI può essere anche un indicatore utile dell'attenzione che è uno stato dinamico, fluttuante e difficile da osservare e misurare durante i compiti temporali. Dankner et al. (2017) sostengono che nei pazienti con ADHD la mancanza di sensibilità alla regolarità temporale sia dovuta al deficit di attenzione sostenuta. Quindi l'attenzione sostenuta è fondamentale per l'apprendimento della regolarità del tempo e la formazione di aspettative temporali.

I risultati hanno dimostrato che la prevedibilità accelera la velocità di elaborazione nel gruppo neurotipico ma tale miglioramento è assente nel gruppo ADHD. Oltre a ciò, il gruppo ADHD ha una maggiore variabilità intra-individuale, che è coerente con i risultati ottenuti da Rubia et al. (2007). Inoltre, il livello di attenzione sostenuta era più predittivo dell'effetto PSSI. La PSSI del gruppo con livello di attenzione più elevato era significativamente maggiore nella condizione in cui l'evento sia prevedibile rispetto alla condizione in cui gli intervalli di tempo siano variabili e l'evento sia imprevedibile. Invece il gruppo con livello basso di attenzione non mostrava tale differenza. Vale a dire, la prevedibilità e la regolarità non hanno migliorato l'anticipazione dell'evento e neanche la velocità di rispondere nei soggetti con attenzione sostenuta difettosa. Lo studio di Dankner et al. (2017) ha offerto una prova forte della correlazione tra attenzione sostenuta e percezione temporale.

Lo studio condotto da Mullins, Bellgrove, Gill e Robertson (2005) ha esaminato la relazione tra attenzione sostenuta e percezione temporale confrontando le caratteristiche dei due sottotipi di ADHD -ADHD con disattenzione predominante (ADHD-I) e ADHD combinato. Diversamente dagli studi introdotti precedentemente, è stato utilizzato il paradigma di riproduzione del tempo. Sebbene i gruppi di ADHD abbiano tassi di errori più elevati rispetto al gruppo di controllo ed entrambi tendano a sopravvalutare la durata corta e sottovalutare la durata lunga, c'è poca differenza nella dimensione e la direzione dell'errore a diversi intervalli di tempo tra di loro. Tuttavia, la variabilità intra-individuale del gruppo ADHD-C è maggiore di quella del gruppo ADHD-I per intervalli di tempo lunghi. Infatti, per entrambi i gruppi di ADHD, più lungo è l'intervallo, maggiore è la variabilità intra-individuale. L'analisi di correlazione con il livello di attenzione sostenuta ha dimostrato che non vi è alcuna correlazione tra i punteggi ai test di attenzione sostenuta e la dimensione e la direzione dell'errore nei compiti temporali.

L'attenzione è però correlata alla variabilità intra-individuale con l'intervallo lungo.

3.2 Casi di pazienti con altri disturbi neuropsicologici

3.2.1 Disturbo d'ansia e disturbo depressivo maggiore

Le persone spesso sentono che il tempo passa velocemente quando si sentono gioiose e felici, e sentono che il tempo si è dilata quando sono annoiate. In che misura e in quale direzione le emozioni e l'umore cambiano la percezione temporale? L'emozione influenza l'accuratezza della stima di durata modificando le altre funzioni cognitive come l'attenzione, la memoria e la capacità di decision-making? Oppure accelera l'orologio interno accumulando più velocemente gli impulsi?

Il disturbo depressivo maggiore è uno disturbo d'umore caratterizzato da episodi di umore depressivo continui e di lunga durata. Oltre agli aspetti emotivi, i pazienti con tale disturbo a volte mostrano deficit della percezione temporale e delle funzioni cognitive come attenzione sostenuta e memoria (Delgado e Schillerstrom, 2009). Tuttavia, i risultati delle ricerche precedenti sulla capacità temporale dei pazienti con disturbo depressivo maggiore sono variabili (Msetfi, Murphy e Kornbrot, 2012). È difficile sia determinare in quali intervalli di tempo si manifesti il difetto, che generare conclusioni coerenti sulla tendenza comportamentale nella produzione del tempo (sovraprodurre o sottoprodurre). Msetfi et al. (2012) hanno misurato la capacità di discriminazione temporale dei partecipanti in due intervalli di tempo (50 ms, 1000 ms). I risultati hanno dimostrato che i soggetti con un punteggio più alto nella scala della depressione avevano prestazioni significativamente diverse dal gruppo di controllo solo nella discriminazione degli intervalli sopra al secondo. Msetfi et al. (2012) hanno inferito che ciò non era dovuto a un cambiamento della velocità dell'orologio interno in quanto la discriminazione degli intervalli brevi non è stata influenzata. Si può escludere anche l'effetto delle differenze interindividuali nella memoria di lavoro. Perché la discriminazione inizia tra una durata standard e un'altra durata più lunga. Quando il soggetto ha risposto correttamente, la durata di prova viene accorciata gradualmente rendendo la discriminazione meno facile. Quindi, i deficit dei pazienti potrebbero essere causati dall'attenzione compromessa, che è coinvolta nella stima inaccurata di durata sopra al secondo.

Mioni, Stablum, Prunetti e Grondin (2016) hanno ulteriormente indagato la relazione tra

la percezione temporale e le funzioni cognitive che sono considerate importanti secondo il modello attention-gate. Mioni et al. hanno misurato e confrontato le capacità di produzione temporale e di riproduzione temporale dei pazienti con disturbo d'ansia o disturbo depressivo in tre diversi intervalli di tempo (500/1000/1500 ms). I pazienti con disturbo d'ansia possiedono un'ansia eccessiva e inappropriata per gli eventi attuali e futuri, mostrando un forte bias attenzionale verso gli stimoli potenzialmente minacciosi. Inoltre, il disturbo d'ansia è associato ad un livello di arousal elevato (Dienstbier, 1989) mentre il disturbo depressivo maggiore è associato al basso livello di arousal e rallentamento dell'attività mentale (Allman, Yin & Meck, 2014). Quindi, è ragionevole prevedere che due gruppi di pazienti mostreranno le tendenze comportamentali opposte nella produzione di tempo. Infatti, i risultati hanno verificato la previsione. Le prestazioni dei due gruppi di pazienti sono significativamente peggiori di quelle del gruppo di controllo. I livelli più elevati d'ansia e di depressione sono correlati ad una maggiore dimensione degli errori. Nell'intervallo di 500 ms, entrambi i gruppi hanno mostrato notevoli errori e variabilità, ma la differenza è che nel gruppo con disturbo d'ansia, la sottoproduzione di durata è stata osservata soltanto per la riproduzione temporale di tale intervallo, mentre il gruppo con depressione ha sottoprodotta la durata durante i compiti di produzione temporale (vedi Figura 4). Secondo l'analisi della correlazione tra i dati dei compiti temporali e i punteggi di pazienti ottenuti dagli altri test come misura per funzioni cognitive e i compiti di *finger tapping*, la riproduzione è più correlata alla velocità di elaborazioni e funzione esecutiva, mentre la produzione è correlata al tempo spontaneo ossia il ritmo di battere le dita preferito dei soggetti, suggerendo che i due paradigmi sono legati a meccanismi diversi. La disfunzione della percezione temporale dei pazienti con disturbo d'ansia è principalmente dovuta a deficit dell'attenzione, invece la sottovalutazione temporale dei pazienti con disturbo depressivo è principalmente dovuta ai cambiamenti nella velocità dell'orologio interno. Lo studio di Mioni et al. è coerente con i risultati ottenuti da Bar-Haim, Kerem, Lamy e Zakay (2010). Bar-Haim et al. ritenevano che la percezione del tempo per brevi periodi di tempo dopo la presentazione di stimoli minacciosi fosse principalmente influenzata dal livello di arousal dei pazienti con disturbo d'ansia. All'inizio, il livello di arousal è notevolmente aumentato e il paziente può sopravvalutare la durata degli stimoli presentati rispetto ai soggetti sani. E dopo qualche secondo, l'arousal ritorna al livello di

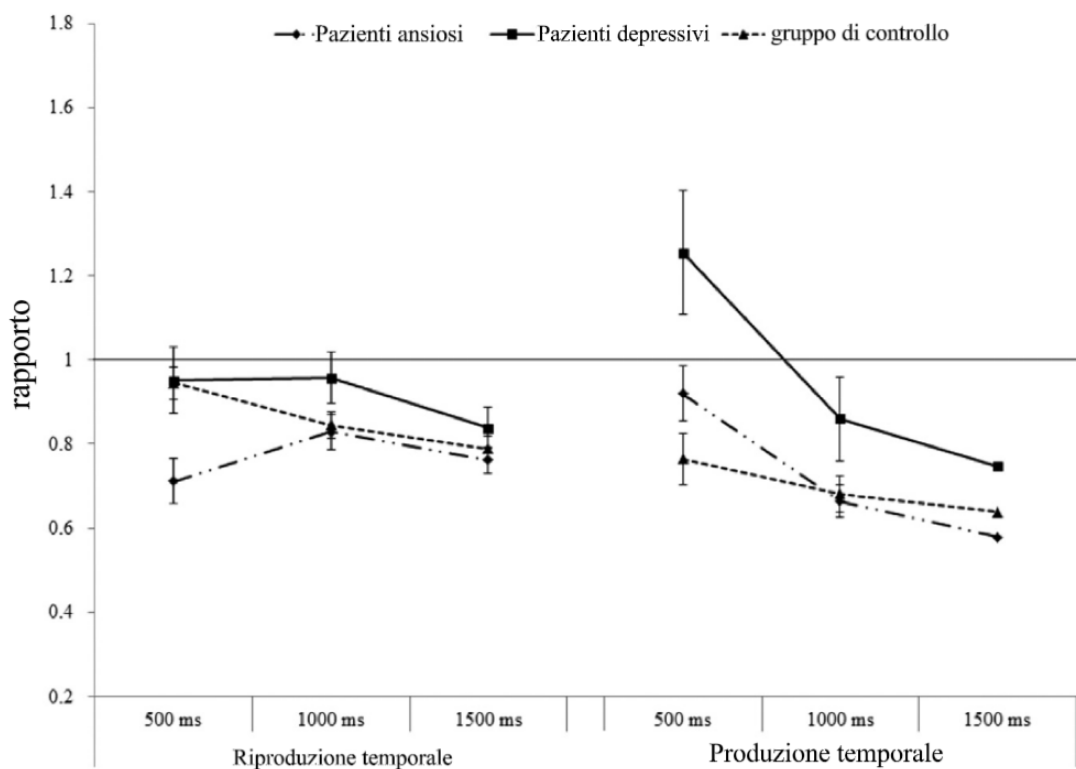


Fig.4 Rapporto medio nei compiti di riproduzione temporale e di produzione temporale per ciascun gruppo a 500, 1000 e 1500 ms. Le barre di errore indicano gli errori standard. Tratto da Mioni et al. (2016).

baseline, allora il paziente è in grado di stimare durate con accuratezza, e potrebbe anche sottovalutarle, se la sua attenzione è ancora concentrata sulle informazioni non temporali. Ciò che hanno misurato è stata la capacità di riprodurre la durata dei pazienti con disturbo d'ansia ad intervalli di 2, 4 e 8 secondi. I risultati hanno confermato l'ipotesi: all'intervalli di 2 secondi, i pazienti ansiosi hanno sopravvalutato maggiormente la durata della presentazione delle facce arrabbiate; tale sopravvalutazione è decrementata all'intervallo di 4 secondi; all'intervallo di 8 secondi, non vi è stata differenza significativa tra le prestazioni del gruppo di pazienti e del gruppo di controllo.

3.2.2 Schizofrenia

I sintomi comuni della schizofrenia includono false credenze, pensiero disorganizzato, deliri, allucinazioni uditive e espressione emotiva ridotta. I pazienti sono affetti da deficit in un'ampia gamma di funzioni cognitive, tra cui la memoria di lavoro, il sistema linguistico, l'attenzione e l'abilità di apprendimento.

Deane, Jing, Shooangiz, Liu e Ward (2022) hanno studiato la relazione tra l'accuratezza della percezione temporale e le funzioni cognitive utilizzando il modello di ratto di attivazione immunitaria (*maternal immune activation, MIA*) della schizofrenia. Il paradigma usato è TB a intervallo di 2 e 8 secondi. La funzione psicofisica dei ratti MIA è spostata a destra, mostrando la correlazione positiva con l'attenzione sostenuta. Ratti con peggiore attenzione sostenuta sottovalutano maggiormente il tempo che è trascorso effettivamente. Tuttavia, è dimostrato che non esiste nessun collegamento tra la memoria di lavoro e le prestazioni dei ratti durante i compiti temporali.

Lee et al. (2009) hanno confrontato le prestazioni di pazienti con schizofrenia e soggetti sani nei compiti TB all'intervallo sopra e sotto al secondo. Inoltre Lee et al. (2009) hanno somministrato ai soggetti una serie di test neuropsicologici per misurare i loro livelli di attenzione, memoria a lungo termine e a breve termine e delle funzioni

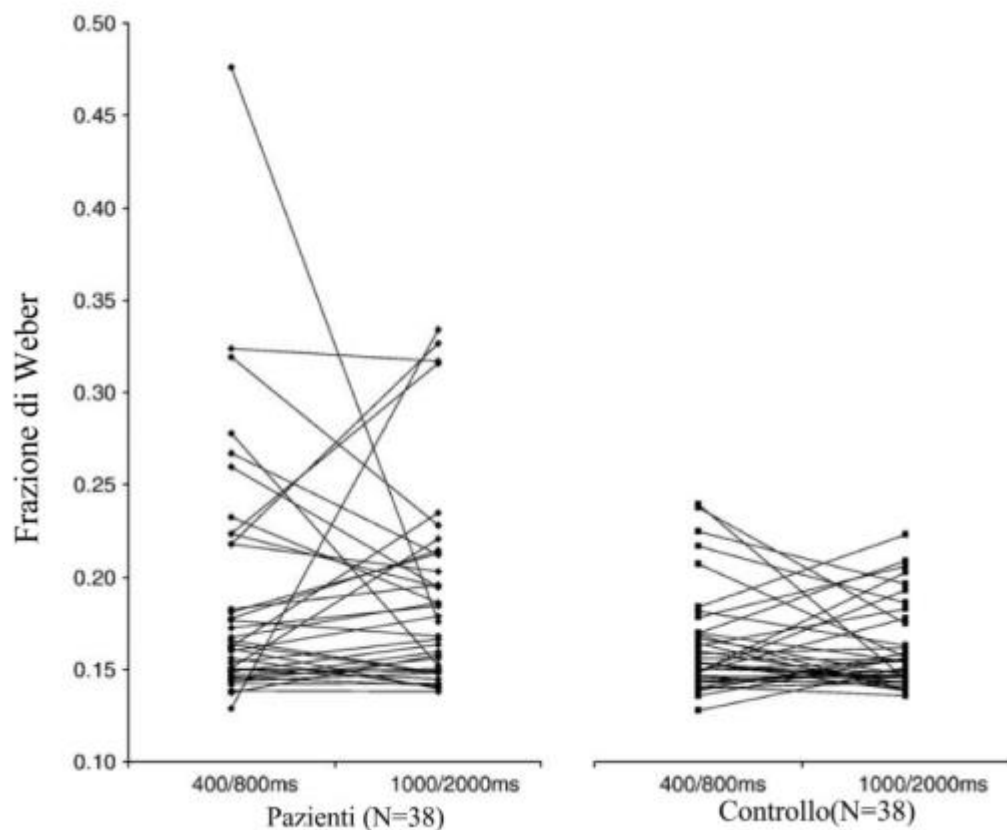


Fig.5 Frazioni di Weber per ogni individuo in ogni condizione. I pazienti hanno mostrato un aumento della proprietà scalare dell'indice del tempo rispetto al gruppo di controllo. I deficit dell'attenzione sostenuta sono legati a questo aumento. Tratto da Lee et al. (2009).

esecutive. Il punto di bisezione dei pazienti si sposta a destra, cioè l'orologio interno rallenta, ma ciò accade solo per i brevi intervalli di tempo, il che è correlato alla memoria di lavoro e alle funzioni esecutive. Tuttavia, i pazienti hanno mostrato un aumento significativo del valore della proprietà scalare, che è associato all'attenzione sostenuta ridotta. Vale a dire, la sensibilità temporale o l'accuratezza dei pazienti diminuisce. Lee et al. (2009) hanno concluso che la variabilità intra-individuale e l'aumento dei valori della proprietà scalare per gli intervalli temporali brevi sono correlati all'attenzione sostenuta difettosa, ma non ad altri processi cognitivi. Invece la sensibilità al tempo sopra al secondo è associata alla memoria a lungo termine (vedi Figura 5).

3.2.3 Narcolessia

La narcolessia è un disturbo neurologico a lungo termine che comporta una ridotta capacità di regolare i cicli sonno-veglia. Le funzioni esecutive e l'attenzione sostenuta sono compromesse nella narcolessia, ma rimangono intatti la memoria e gli altri tipi di attenzione come attenzione selettiva e divisa (Naumann, Bellebaum e Daum, 2006). Nello studio di Poryazova et al. (2013) i partecipanti sani, i pazienti con disturbo di Parkinson e i pazienti con narcolessia dovevano produrre durate di 1, 2 e 5 secondi. I gruppi di pazienti con narcolessia tendono a sovrapprodurre tutti gli intervalli di tempo e hanno una maggiore variabilità rispetto al gruppo di soggetti sani. Tale sovrapproduzione è risultata più evidente negli intervalli brevi. Poryazova et al. (2013) hanno inferito che ciò potesse dovuto alle ridotte risorse attenzionali e la capacità distorta di mantenere la vigilanza. Ma lo studio non ha controllato rigorosamente le altre variabili come la gravità della malattia e il trattamento farmacologico, quindi sono necessari studi ulteriori con un maggiore controllo delle variabili intervenienti e maggiori dati sulle capacità cognitive dei pazienti per permettere di condurre anche analisi correlazionali.

Capitolo 4

Discussione

Sulla base degli studi esaminati (vedi Figura 6), possiamo concludere che il livello di attenzione sostenuta è correlato positivamente con l'abilità di percezione temporale. Tuttavia, va notato che l'accuratezza non è l'unico indicatore che può misurare la percezione temporale, ma si devono anche considerare la variabilità delle prestazioni nei compiti e la sensibilità individuale al tempo. Il termine "variabilità" può riferirsi alla variabilità intra-individuale, ossia la dispersione delle prestazioni di un soggetto durante un compito, e anche alla coerenza che indica la stabilità tra i risultati del soggetto ottenuti da compiti diversi. La sensibilità si riferisce al fatto che gli individui possono distinguere chiaramente le informazioni temporali e non temporali e prestare attenzione a quelle più rilevanti. Tra gli studi riferiti precedentemente, la maggiore parte può supportare la correlazione tra attenzione sostenuta e variabilità intra-individuale. Livelli inferiori di attenzione sostenuta renderanno le prestazioni individuali più irregolari e imprevedibili durante i test, cosicché i punteggi ottenuti si discosteranno maggiormente dalla media. Secondo il modello attentional gate, ciò può essere dovuto al fatto che con l'attenzione sostenuta difettosa non si possa mantenere l'apertura della "porta" ad un livello relativamente fisso, per cui la dimensione degli impulsi accumulati in un periodo di tempo vari di volta in volta.

Uno studio condotto da Stuss, Murphy, Binns e Alexander (2003) sui pazienti con lesioni frontali ha anche dimostrato che l'attenzione sostenuta è correlata alla variabilità intra-individuale. La PFC laterale destra, è strettamente associata all'attenzione sostenuta (Fuster, 2001; Pardo et al., 1991; Posner & Peterson, 1990), allo stesso tempo, svolge un ruolo importante nel circuito cortico-striatale-talamico proposto dal modello SBF (Matell & Meck, 2004). I ricercatori ritengono che il danno alla corteccia prefrontale, soprattutto dorsolaterale, influenza la stabilità individuale delle prestazioni nei compiti.

La percezione del tempo sopra e sotto al secondo è controllata da sistemi diversi. Secondo Lewis e Miall (2003) la valutazione di tempo sotto al secondo è un processo automatico, mentre sono coinvolti i processi cognitivi nella stima di durate sopra

Autori	Patologia	Paradigma	Intervalli temporali	Conclusione
Rubia et al. (2007)	ADHD	Discriminazione	1000-1500 ms	SA è correlata con percezione temporale
Yin et al. (2015)	ADHD	Discriminazione	100/1000 ms	La sensibilità è correlata con SA solo a 1000ms
Mullins et al. (2005)	ADHD	Riproduzione	2-60 s	SA è correlata con variabilità intra-individuale negli intervalli lunghi
Dankner et al. (2017)	ADHD	ISI	1000-2500 ms	SA è correlata con time expectation e variabilità intra-individuale
Mioni et al. (2016)	Disturbo d'ansia e disturbo depressivo	Riproduzione & Produzione	500/1000/1500 ms	La sottoproduzione nella riproduzione a 500 ms è correlata con livello d'arousal
Msetfi et al. (2012)	Disturbo depressivo	Discriminazione	50/1000 ms	SA è correlata con sensibilità negli intervalli lunghi
Bar-Haim et al. (2010)	Disturbo d'ansia	Riproduzione	2/4/8 s	La sopravvalutazione è correlata con livello d'arousal elevato
Lee et al. (2009)	Schizofrenia	TB	400-800/ 1000-2000 ms	SA è correlata con la sensibilità negli intervalli brevi
Deane et al. (2009)	Schizofrenia	TB	2/8 s	Peggior SA, maggiore sottovalutazione del tempo
Poryazova et al. (2013)	Narcolessia	Produzione	1/2/5 s	SA può essere associata a l'accuratezza

Figura.6 Sintesi degli studi esaminati. SA=attenzione sostenuta; TB=bisezione temporale; ISI=stimoli continui con intervalli di interstimolo variabili o fissi (*interstimulus intervals*)

al secondo. Tuttavia, ci sono incongruenze tra gli studi esaminati. Una ricerca condotta con pazienti con schizofrenia (Lee et al., 2009) e una ricerca che ha confrontato la prestazione in pazienti con disturbo depressivo o d'ansia (Mioni et al., 2016) hanno dimostrato che l'attenzione influenza la percezione temporale solo negli intervalli sotto

al secondo. Tali incongruenze potrebbero essere dovute agli effetti portati da processi cognitivi distinti sottostanti l'attenzione sostenuta. Secondo il modello proposto da Esterman e Rothlein (2019) (vedi Figura 1), l'attenzione sostenuta dipende non solo dal livello d'arousal, ma anche dalle motivazioni e dal controllo cognitivo che determinano l'allocazione attenzionale.

Ad esempio, nello studio di Bar-Haim et al. (2010) la sopravvalutazione del tempo è causata dal livello d'arousal elevato stimolato dagli stimoli minacciosi. Tale sopravvalutazione diventa minore all'intervallo di 4 e 8 secondi che all'intervallo di 2 secondi, dato che il livello d'arousal recuperato col passare del tempo. Lo studio condotto da Mioni et al. (2016) ha dimostrato che la variabilità della percezione temporale dei pazienti ansiosi risulta significativamente maggiore per 500 ms e leggermente maggiore per 1500 ms rispetto al gruppo di controllo. Tale risultato potrebbe essere spiegato dalla dimensione dell'effetto d'arousal. Bar-Haim et al. (2010) hanno scelto come stimoli delle facce arrabbiate, che possono eccitare fortemente e velocemente il livello d'arousal di pazienti con disturbo d'ansia, mentre Mioni et al. (2016) hanno usato stimoli neutri e semplici con cui il livello d'arousal fluttua meno e può ritornare alla baseline in tempo più breve. In aggiunta, nella percezione di tempo sopra al secondo sono coinvolti altri processi cognitivi come memoria di lavoro, quindi l'effetto d'arousal diventa meno evidente.

Per quanto riguarda lo studio condotto da Lee et al. (2009), la schizofrenia è caratterizzata da anomalie nel controllo veglia-sonno, inclusa l'ipervigilanza e la diminuzione del sonno ad onde lente (slow-wave sleep) (Messias & Garcia-Rill, 2019). Similmente agli studi sui pazienti con disturbo d'ansia, nei pazienti con schizofrenia l'effetto dell'arousal iperattivo è maggiore nell'intervallo di tempo sotto al secondo in quanto la presenza di stimoli eccita eccessivamente e temporaneamente il livello d'arousal. Per concludere, nella percezione del tempo sotto al secondo la variabilità intra-individuale portata dall'attenzione sostenuta potrebbe essere dovuta all'aumento del livello d'arousal.

L'allocazione attenzionale tende a influenzare la sensibilità e la variabilità intra-individuale della percezione del tempo sopra al secondo. I pazienti con problemi a regolare le risorse cognitive e a mantenere la concentrazione su un determinato stimolo hanno una capacità di aspettativa temporale ridotta e sembrano insensibili alle

informazioni temporali, ovvero, essi non possono apprendere le regolarità, prevedere e prepararsi al verificarsi degli eventi. Per esempio, i pazienti con ADHD sono facilmente annoiati ed irritabili e hanno difficoltà a seguire le istruzioni. Col passare del tempo, essi perdono la pazienza per i compiti e riducono gli investimenti sulle informazioni temporali. Ciò potrebbe essere correlato al malfunzionamento del meccanismo di ricompensa causato dalla disregolazione del sistema dopaminergico.

Per concludere, è già stato determinato che i deficit nell'attenzione sostenuta comportano l'instabilità della percezione degli intervalli temporali lunghi e la capacità ridotta di apprendere regolarità temporale. Tale variabilità può influenzare i comportamenti decisionali nella vita quotidiana. Nel campo della percezione temporale il numero di studi che coinvolgono l'attenzione sostenuta è ancora molto limitato. L'attenzione, in quanto un processo cognitivo che può influenzare le altre funzioni percettive, è complicata e difficile da misurare. Con PSSI, è possibile registrare il livello di attenzione sostenuta direttamente durante il compito della valutazione temporale favorendo lo studio della relazione tra l'attenzione e la percezione temporale. Inoltre, il modello SBF (Matell & Meck, 2004) deve essere integrato con i risultati di ulteriori ricerche per comprendere gli effetti degli altri fattori cognitivi come attenzione e funzioni esecutive sull'orologio interno. Nel circuito cortico-striatale-talamico il ruolo di PFC non è ancora chiaro. In aggiunta, ci sono pochi studi sulla relazione tra l'arousal e la percezione temporale negli intervalli sotto al secondo. Lo studio di Yin et al. (2015) e lo studio di Msetfi et al. (2012) hanno misurato le prestazioni dei pazienti con ADHD o disturbo depressivo negli intervalli inferiori a 100 ms. I compiti con intervalli temporali troppo brevi possono essere difficili per i pazienti. Gli intervalli di circa 500 ms potrebbero essere più appropriati e anche più adatti per un confronto tra dati di studi sperimentali diversi.

Bibliografia

- Allman, M. J., Yin, B., Meck, W. H. (2014). Time in the psychopathological mind. In V. Arstila & D. Lloyd (Eds.), *Subjective Time: The Philosophy, Psychology, and Neuroscience of Temporality*. MIT Press, Cambridge, MA.
- Bar-Haim, Y., Kerem, A., Lamy, D., & Zakay, D. (2010). When time slows down: The influence of threat on time perception in anxiety. *Cognition and Emotion*, *24*, 255 - 263.
- Buhusi, C., & Meck, W. H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(10), 755–765.
- Clausen, J. (1950). An evaluation of experimental methods of time judgment. *Journal of Experimental Psychology*, *40*, 756–761.
- Cohen, R. M., Semple, W. E., Gross, M., Holcomb, H. H., Dowling, M., & Nordahl, T. E. (1988). Functional localization of sustained attention: Comparison to sensory stimulation in the absence of instruction. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioral Neurology*, *1*, 3-20.
- Colombo, J., & Richman, W. A. (2002). Infant timekeeping: attention and temporal estimation in 4-month-olds. *Psychological Science*, *13*(5), 475–479.
- Coull, J. T., Nazarian, B., & Vidal, F. (2008). Timing, storage, and comparison of stimulus duration engage discrete anatomical components of a perceptual timing network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(12), 2185-2197.
- Coull, J. T., Vidal, F., Nazarian, B., & Macar, F. (2004). Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation. *Science*, *303*, 1506 - 1508.
- Dankner, Y., Shalev, L., Carrasco, M., & Yuval-Greenberg, S. (2017). Prestimulus inhibition of saccades in adults with and without attention-deficit/hyperactivity disorder as an index of temporal expectations. *Psychological Science*, *28*, 835 - 850.
- Deane, A. R., Jing, Y., Shoorangiz, R., Liu, P., & Ward, R. D. (2022). Cognitive and arginine metabolic correlates of temporal dysfunction in the MIA rat model of schizophrenia risk. *Behavioral neuroscience*. <https://dx.doi.org/10.1037/bne0000540>
- Delgado, P. L., & Schillerstrom, J. E. (2009). Cognitive difficulties associated with depression: What are the implications for treatment. Retrieved from: <https://www.psychiatrytimes.com/view/cognitive-difficulties-associated-depression-what-are->

implications-treatment

- Dienstbier, R. A. (1989). Arousal and physiological toughness: Implications for mental and physical health. *Psychological Review*, *96*, 84-100.
- Drew, M., Fairhurst, S., Malapani, C., Horvitz, J., & Balsam, P. (2003). Effects of dopamine antagonists on the timing of two intervals. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *75(1)*, 9–15.
- Dykman, R. A., Ackerman, P. T., & Oglesby, D. M. (1979). Selective and sustained attention in hyperactive, learning-disabled and normal boys. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *167*, 288–297.
- Esterman, M., & Rothlein, D. (2019). Models of sustained attention. *Current Opinion in Psychology*, *29*, 174-180.
- Fortenbaugh, F. C., Degutis, J., & Esterman, M. (2017). Recent theoretical, neural, and clinical advances in sustained attention research. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1396*, 70-91.
- Fuster, J. M. (2001). The prefrontal cortex - an update: Time is of the essence. *Neuron*, *30*, 319-333.
- Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's Law in animal timing. *Psychologica Review*, *84*, 279-325.
- Gibbon, J., Malapani, C., Dale, C. L., & Gallistel, C. R. (1997). Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Current Opinion in Neurobiology*, *7*, 170-184.
- Hallez, Q., Monier, F., & Droit-Volet, S. (2021). Simultaneous time processing in children and adults: When attention predicts temporal interference effects. *Journal of Experimental Child Psychology*, *210*. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2021.105209>
- Halsband, U., Ito, N., Tanji, J., & Freund, H. J. (1993). The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain*, *116*, 243-266
- Lee, K., Bhaker, R. S., Mysore, A., Parks, R. W., Birkett, P. B., & Woodruff, P. W. (2009). Time perception and its neuropsychological correlates in patients with schizophrenia and in healthy volunteers. *Psychiatry Research*, *166*, 174-183.
- Lejeune, H. (1998). Switching or gating? The attentional challenge in cognitive models of psychological time. *Behavioural Processes*, *44*, 127-145.

- Lewis, P. A., & Miall, R. C. (2003). Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*, *13*, 250-255.
- Li, A., Zhao, D., Xiong, G., Tan, F., Wang, X., & Ling, W. (2014). 等待是一种折磨? 等待时间知觉及其导致的非理性决策行为[Is waiting a kind of torture? Perceived waiting time and the resulting irrational decision making]. *Advances in Psychological Science*, *22*, 1679-1690.
- Maricq, A., Roberts, S., & Church, R. (1981). Methamphetamine and time-estimation. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *7*(1), 18–30.
- Matell, M. S., & Meck, W. H. (2004). Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. *Cognitive Brain Research*, *21*, 139-170.
- Meck, W. H. (1991). Modality-specific circadian rhythmicities influence mechanisms of attention and memory in interval timing. *Learning and Motivation*, *22*, 153-179.
- Meck, W. H. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. *Cognitive Brain Research*, *3*(3-4), 227-242.
- Meck, W. H. (2006). Neuroanatomical localization of an internal clock: a functional link between mesolimbic, nigrostriatal, and mesocortical dopaminergic systems. *Brain research*, *1109*(1), 93–107.
- Messias, E., & Garcia-Rill, E. (2019). Schizophrenia and arousal. In E. Garcia-Rill (Ed.), *Arousal in neurological and psychiatric diseases* (pp. 43–54). Elsevier Academic
- Miall, R. C. (1989). *Neural Computation*, *1*, 359 – 371.
- Mioni, G., Cardullo, S., Ciavarelli, A., & Stablum, F. (2019). Age-related changes in time discrimination: The involvement of inhibition, working memory and speed of processing. *Current Psychology*, *40*, 2462–2471.
- Mioni, G., Mattalia, G., & Stablum, F. (2013). Time perception in severe traumatic brain injury patients: A study comparing different methodologies. *Brain and Cognition*, *81*, 305-312.
- Mioni, G., Stablum, F., Prunetti, E., & Grondin, S. (2016). Time perception in anxious and depressed patients: A comparison between time reproduction and time production tasks. *Journal of Affective Disorders*, *196*, 154-63 .

- Msetfi, R. M., Murphy, R. A., & Kornbrot, D. E. (2012). The effect of mild depression on time discrimination. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *65*, 632 - 645.
- Mullins, C., Bellgrove, M. A., Gill, M., & Robertson, I. H. (2005). Variability in time reproduction: difference in ADHD combined and inattentive subtypes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *44*(2), 169-76.
- Naumann, A., Bellebaum, C., & Daum, I. (2006). Cognitive deficits in narcolepsy. *Journal of sleep research*, *15*(3), 329–338.
- Pardo, J. V., Fox, P. T., & Raichle, T. E. (1991). Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature*, *349*, 61-64.
- Poryazova, R., Mensen, A., Bislimi, F., Huegeli, G., Baumann, C. R., & Khatami, R. (2013). Time perception in narcolepsy in comparison to patients with Parkinson's disease and healthy controls—an exploratory study. *Journal of Sleep Research*, *22*, 625-633
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, *13*, 25–42.
- Rubia, K., & Smith, A. (2004). The neural correlates of cognitive time management: A review. *Acta Neurobiologiae*, *64*, 329–340.
- Rubia, K., Smith, A., & Taylor, E. (2007). Performance of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on a test battery of impulsiveness. *Child Neuropsychology*, *13*, 276–304.
- Stuss, D. T., Murphy, K. J., Binns, M. A., & Alexander, M. P. (2003). Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. *Brain: a journal of neurology*, *126*, 2363-2380 .
- Thomas, E. A. C., & Cantor, N. E. (1975). On the duality of simultaneous time and size perception. *Perception & Psychophysics*, *18*, 44-48.
- Treisman, M. (1963). Temporal discrimination and the indifference interval: Implications for a model of the "internal clock". *Psychological Monographs*, *77*, 1-13.
- Wan, Q., Lin, M., & Qian, X. (2010). 时间知觉的脑机制：时钟模型的困境和新导向 [Brain mechanisms of Timing: Challenges to internal clock model and new approaches]. *Advance in Psychological Science*, *18*(3), 394-402.
- Wiener, M., Turkeltaub, P., & Coslett, H. B. (2009). The image of time: A voxel-wise meta analysis. *Neuroimage*, *49*, 1728-1740.

- Yin, H., Sun, Z., Li, D., & Shi, J. (2015). Time perception characteristic in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Chinese Mental Health Journal*, 29, 22-27.
- Zakay, D., & Block, R. A. (1996). The role of attention in time estimation process. *Advances in Psychology*, 115, 143-164.