



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

UNIVERSITA' DI PARMA

IN CONVENZIONE CON
**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MODENA E
REGGIO EMILIA**

DOTTORATO DI RICERCA IN
"NEUROSCIENZE"

CICLO XXX

**LE EMOZIONI E IL DOLORE
INFLUENZANO LA PERCEZIONE
TEMPORALE: EVIDENZE
COMPORTAMENTALI E FUNZIONALI**

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Vittorio Gallese

Tutore:
Chiar.mo Prof. Paolo Frigio Nichelli

Dottorando: Daniela Ballotta

Anni 2014/2017

Alice: “Per quanto tempo è per sempre?”

Bianconiglio: “A volte, solo un secondo”.

(Lewis Carroll)

INDICE

CAPITOLO 1.	<u>LA PERCEZIONE TEMPORALE</u>	6
1.1.	METODI DI STUDIO	6
1.1.1	SCALE TEMPORALI	6
1.1.2	DURATION SCALING TASKS E DURATION DISCRIMINATION TASKS	8
1.1.2.1	<i>Duration scaling tasks</i>	8
1.1.2.2	<i>Duration discrimination tasks</i>	10
1.1.3	STIME PROSPETTICHE E STIME RETROSPETTIVE	10
1.2.	MODELLI TEORICI	11
1.2.1	SCALAR EXPECTANCY THEORY (SET)	13
1.2.2	STRIATAL BEAT-FREQUENCY MODEL (SBF)	13
1.3.	BASI NEURALI DEL TEMPO	14
1.3.1	STUDI LESIONALI	14
1.3.1.1	<i>Cervelletto</i>	15
1.3.1.2	<i>Corteccia prefrontale</i>	16
1.3.1.3	<i>Nuclei della base</i>	16
1.3.2	STUDI DI NEUROIMAGING	17
CAPITOLO 2.	<u>TEMPO ED EMOZIONI</u>	20
2.1.	DISTORSIONI TEMPORALI	20
2.1.1	LIVELLO DI ATTIVAZIONE O AROUSAL	20
2.1.2	ATTENZIONE	21
2.2.	EMOZIONI DI BASE	24
2.2.1	STUDI COMPORTAMENTALI	24
2.2.1.1	<i>Espressioni facciali emotive</i>	26
2.2.2	STUDI FMRI	30
2.3.	DOLORE	31

CAPITOLO 3.	<u>PERCEZIONE TEMPORALE ED ESPERIENZA EMOTIVA</u>	34
3.1.	BACKGROUND ED IPOTESI SPERIMENTALE	34
3.2.	ESPERIMENTO 1: PRODUZIONE TEMPORALE	36
3.2.1	MATERIALI E METODI	36
3.2.1.1	<i>Partecipanti</i>	36
3.2.1.2	<i>Procedura</i>	36
3.2.1.3	<i>Analisi dei dati</i>	37
3.2.2	RISULTATI	37
3.2.3	CONCLUSIONI	39
3.3.	ESPERIMENTO 2: BISEZIONE TEMPORALE	40
3.3.1	MATERIALI E METODI	40
3.3.1.1	<i>Partecipanti</i>	40
3.3.1.2	<i>Procedura</i>	40
3.3.1.3	<i>Analisi dei dati</i>	42
3.3.2	RISULTATI	43
3.3.3	CONCLUSIONI	47
3.4.	DISCUSSIONE	47
 CAPITOLO 4.	 <u>PERCEZIONE TEMPORALE ED ESPRESSIONI FACCIALI DI DOLORE</u>	 50
4.1.	BACKGROUND E IPOTESI SPERIMENTALE	50
4.2.	VALIDAZIONE DEGLI STIMOLI	53
4.3.	STUDIO COMPORTAMENTALE ESPLICITO	55
4.3.1	MATERIALI E METODI	55
4.3.1.1	<i>Partecipanti</i>	55
4.3.1.2	<i>Procedura</i>	55
4.3.1.3	<i>Analisi dei dati</i>	58
4.3.2	RISULTATI	58
4.4.	STUDIO COMPORTAMENTALE IMPLICITO	59

4.4.1	MATERIALI E METODI	59
4.4.1.1	<i>Partecipanti</i>	59
4.4.1.2	<i>Procedura</i>	59
4.4.1.3	<i>Analisi dei dati</i>	60
4.4.2	RISULTATI	60
4.5.	CONCLUSIONI STUDI	61
	COMPORTAMENTALI	
4.6.	STUDIO fMRI	62
4.6.1	MATERIALI E METOD	62
4.6.1.1	<i>Partecipanti</i>	62
4.6.1.2	<i>Procedura</i>	62
4.6.1.3	<i>Analisi dei dati comportamentali</i>	65
4.6.1.4	<i>Acquisizione dei dati funzionali</i>	65
4.6.1.5	<i>Analisi dei dati funzionali: GLM (Modello Generale Lineare)</i>	66
4.6.1.6	<i>Analisi dei dati funzionali: PPI (PsychoPhysiological Interaction)</i>	66
4.6.2	RISULTATI	68
4.6.2.1	<i>Dati comportamentali</i>	68
4.6.2.2	<i>Dati funzionali: GLM</i>	68
4.6.2.3	<i>Dati funzionali: PPI</i>	71
4.7.	DISCUSSIONE	80
	BIBLIOGRAFIA	85

CAPITOLO 1

LA PERCEZIONE TEMPORALE

La capacità di percepire accuratamente il tempo è critica per molti aspetti della vita di tutti i giorni; gli studi che sono stati condotti sull'argomento, utilizzando diversi protocolli, hanno consentito la costruzione di svariati modelli cognitivi in cui è prevista la presenza di un meccanismo biologico di elaborazione del tempo, definito “orologio interno”; alcuni di questi modelli ne hanno inoltre indicato la precisa localizzazione cerebrale (Droit-Volet, 2013). Questi modelli teorici sono stati utilizzati per spiegare i meccanismi attraverso i quali prende forma la rappresentazione soggettiva del tempo e come questa venga modulata dalle caratteristiche del contesto.

1.1. METODI DI STUDIO

Alcune caratteristiche influenzano in modo significativo l'esperienza temporale soggettiva e devono essere tenute in considerazione nella pianificazione e nell'interpretazione di studi sui meccanismi temporali.

1.1.1 SCALE TEMPORALI

Esistono diverse scale temporali in base alle quali uomini e animali generano risposte comportamentali. Queste scale sono comprese in un range che include almeno 12 ordini di grandezza, dai microsecondi ai giorni dei ritmi circadiani (Figura 1.1). Mauk e Buonomano (2004) hanno categorizzato i diversi processi temporali in 4 scale temporali: microsecondi, millisecondi, secondi, ritmi circadiani. Queste categorie sono considerate interdipendenti l'una dall'altra, in quanto dipendono da meccanismi differenti ma in qualche misura sovrapponibili (Mauk & Buonomano, 2004).

Le due scale temporali che sono state più diffusamente studiate sono quelle dei millisecondi e dei secondi. Una delle principali differenze fra intervalli appartenenti a queste due categorie è la possibilità di stimare la durata utilizzando una strategia di conteggio, in quanto applicabile esclusivamente a intervalli dell'ordine dei secondi (Nichelli, 1996). Diversi studi si sono occupati di studiare le basi neurali della percezione

di intervalli temporali dell'ordine dei millisecondi e dei secondi individuando network cerebrali specifici che verranno descritti in questo capitolo (Meck, Penney, & Pouthas, 2008; Wiener, Turkeltaub, & Coslett, 2010).

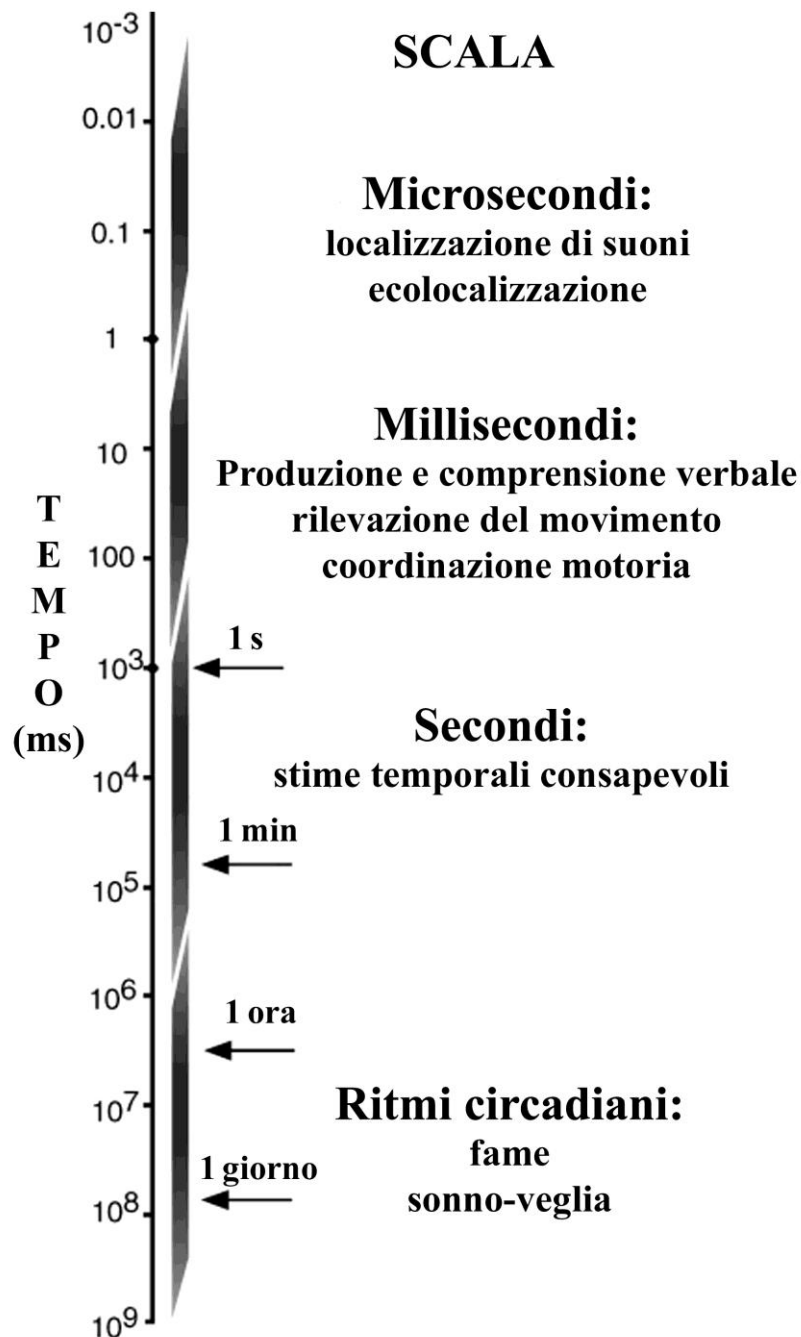


Figura 1.1: Rappresentazione grafica delle diverse scale temporali (tradotta e adattata da Mauk and Buonomano 2004).

1.1.2 DURATION SCALING TASKS E DURATION DISCRIMINATION TASKS

I protocolli che sono stati utilizzati per la misurazione della percezione temporale vengono classificati in due principali categorie (Allan, 1979):

- 1) Compiti sulla durata scalare (*duration scaling tasks*), nei quali viene richiesto al soggetto di classificare la durata di una serie di intervalli temporali;
- 2) Compiti di discriminazione della durata (*duration discrimination tasks*), che prevedono la distinzione fra diversi intervalli molto simili fra loro.

Tale distinzione può essere utile poiché metodi simili possono dipendere da meccanismi differenti a seconda della distinzione più o meno marcata fra gli intervalli considerati.

1.1.2.1 Duration scaling tasks

Fanno parte di questa categoria: la produzione temporale, la sincronizzazione, la stima dell'ampiezza (stima verbale, confronto analogico), la riproduzione temporale e la categorizzazione. Verranno descritti in dettaglio unicamente due di questi metodi, in quanto utilizzati nella presente tesi.

La produzione temporale prevede la produzione da parte del soggetto di un intervallo con una durata specifica (per esempio 3 s), solitamente definita dalla pressione di due tasti o dalla durata della pressione di un singolo tasto. Al termine dell'intervallo, in alcuni casi è fornito un feedback sull'accuratezza dell'intervallo. Mediante questi protocolli, si ottengono due tipologie di valori: i) l'intervallo medio prodotto, che definisce l'accuratezza della prestazione del soggetto; ii) il coefficiente di variazione (deviazione standard/media), una misura di precisione della performance. Quest'ultimo varia da 0,10 a 0,16 per gli intervalli inferiori ad 1 s, mentre va da 0,04 a 0,08 per quelli più lunghi di 1 s (Wearden, 1991).

Fra i compiti di categorizzazione, il più utilizzato è la bisezione temporale. Questo protocollo di studio richiede la somministrazione di un training per apprendere a discriminare due durate standard, una lunga ed una corta. Successivamente, le durate temporali standard vengono presentate in modo alternato (e randomizzato) ad intervalli intermedi. Il compito dei soggetti è classificare le durate come più simili all'intervallo standard corto o a quello standard lungo. Al termine, è calcolata la proporzione di risposte "lungo" e rappresentata graficamente in funzione della durata, ottenendo una curva a forma di S; quest'ultima consente di ottenere:

- I. il punto di bisezione (PB, la durata classificata come lunga, L, nel 50% dei trial); nella Figura 1.2 il PB corrisponde al valore della $P(L) = 0.50$ sull'asse delle ascisse;
- II. la soglia differenziale (la differenza fra la durata classificata come L nel 75% dei trial e quella classificata come L nel 25% dei casi, diviso due); nella Figura 1.2 la soglia differenziale corrisponde alla metà della differenza fra il valore della $P(L) = 0.75$ ed il valore della $p(L) = 0.25$ sull'asse delle ascisse;
- III. la *Weber ratio* (WR, la soglia differenziale diviso il PB), il valore che meglio definisce la capacità dei soggetti di discriminare gli intervalli, poiché secondo la legge di Weber la soglia differenziale cambia in funzione del PB.

La bisezione temporale può essere considerato un compito di classificazione soltanto quando il rapporto fra l'intervallo standard corto e quello standard lungo è maggiore di 4; quando invece il rapporto fra i due intervalli standard varia da 1,2 a 2 le durate intermedie sono talmente vicine le une alle altre da portare all'utilizzo di una strategia di discriminazione più che di classificazione della durata.

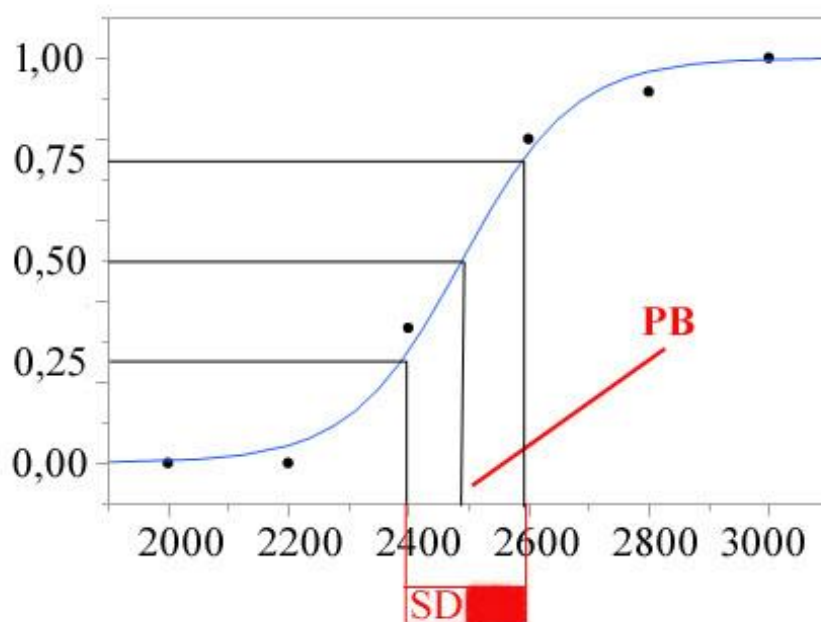


Figura 1.2: Grafico di regressione logistica della prestazione di un soggetto in un compito di bisezione temporale. PB = Punto di Bisezione; SD = soglia differenziale.

1.1.2.2 Duration discrimination tasks

La comparazione, il metodo del singolo stimolo e, in alcuni casi, la bisezione temporale, sono compiti che prevedono la discriminazione fra durate simili fra loro. La prima prevede la presentazione in sequenza di due durate ed il soggetto deve dire se erano uguali o diverse; nel metodo del singolo stimolo, invece, in ciascun trial viene presentata una di due possibili durate ed il soggetto deve identificarla come lunga o corta.

1.1.3 STIME PROSPETTICHE E STIME RETROSPETTIVE

La percezione temporale può essere studiata utilizzando stime temporali *prospettiche* (o esplicite) e *retrospettive* (o implicite). La distinzione principale fra queste due tipologie di stima riguarda la presenza di una richiesta esplicita (*overt*) di stimare una durata. Le prime fanno riferimento infatti all'esperienza consapevole dello scorrere del tempo, mentre le seconde al ricordo di un intervallo temporale (Zakay & Block, 2004). Le stime retrospettive valutano la capacità di stimare la durata in maniera implicita (*covert*), poiché il soggetto durante la stimolazione non sa che gli verrà chiesta un giudizio sul tempo. Per questo motivo le stime retrospettive della durata di uno stimolo possono essere valutate soltanto una volta affinché siano attendibili.

Le stime esplicite possono richiedere una discriminazione percettiva o una risposta motoria. Nel primo caso viene richiesto al soggetto di classificare la durata di uno stimolo come più lungo o più corto rispetto ad uno stimolo target. La risposta motoria consiste invece nella riproduzione da parte del soggetto della durata stimata mediante un atto motorio sostenuto, ritardato o periodico. In entrambi i casi l'obiettivo del soggetto è quello di stimare la durata in modo più accurato possibile.

Fra i metodi di studio della percezione temporale, alcuni possono essere utilizzati sia come compiti prospettici, che retrospettivi (stima verbale, comparazione), altri invece possono essere somministrati esclusivamente come prospettici (produzione temporale, riproduzione), in quanto lo sperimentatore deve necessariamente spiegare il compito al soggetto prima della sua somministrazione (Nichelli, 1996).

1.2. MODELLI TEORICI

Sono stati proposti diversi modelli cognitivi sulla stima della durata, molti dei quali ipotizzano che l'uomo sia dotato di un orologio interno; quest'ultimo consentirebbe l'elaborazione delle informazioni in 3 fasi successive (Figura 1.3):

- a) la fase dell'orologio;
- b) la fase mnestica;
- c) la fase dei processi decisionali/di comparazione.

Questi modelli possono essere suddivisi in 3 categorie, che si differenziano per la descrizione che forniscono della modalità di funzionamento dell'orologio (Matell & Meck, 2000): i) *pacemaker-accumulator models*; ii) *process-decay models*; iii) *oscillator/coincident-detection models*. Nel primo caso, l'orologio è composto da un generatore di impulsi (*pacemaker*) e da un accumulatore che conta gli impulsi prodotti a partire dall'inizio dell'intervallo da stimare. Nei *process-decay models* l'orologio monitora il decadimento dell'attività neurale dall'inizio dell'intervallo. Nell'ultimo caso, invece, l'orologio rileva la combinazione di attività neurale periodica coincidente con la durata di interesse.

Verranno discusse in modo approfondito le due teorie più note e accreditate sull'argomento: la *Scalar Expectancy Theory* (Gibbon, Malapani, Dale, & Gallistel, 1997) e lo *Striatal Beat-Frequency model* (Matell & Meck, 2000, 2004).

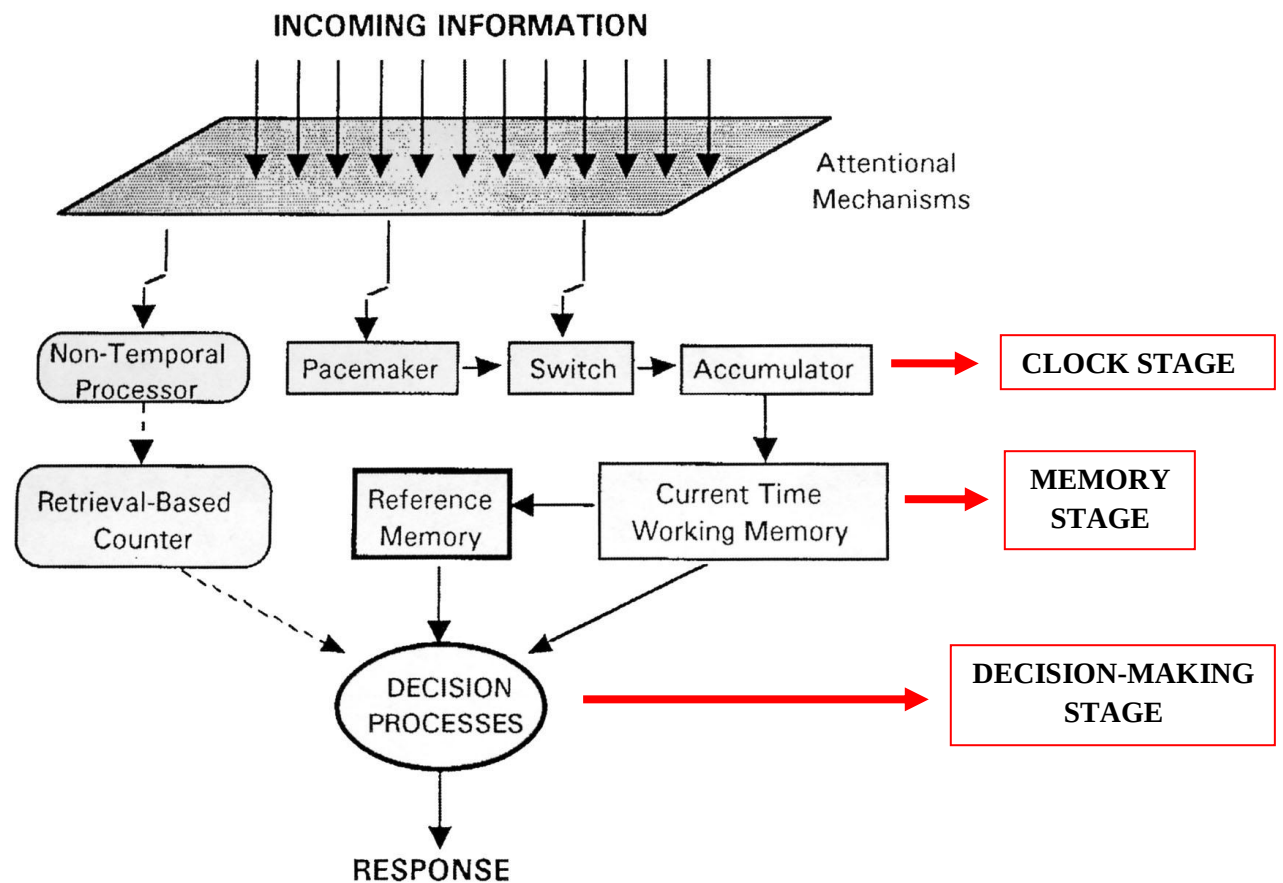


Figura 1.3: Schema del processo di elaborazione della durata (adattata da Nichelli, 1996).

1.2.1 SCALAR EXPECTANCY THEORY (SET)

La più nota teoria che prevede l'esistenza di un generatore e di un accumulatore è la “*Scalar Expectancy Theory*” (Gibbon, Church, & Meck, 1984). Secondo gli autori, l'orologio interno è composto da un *generatore* di impulsi, un *interruttore* controllato dall'attenzione e da un *accumulatore*. Il generatore produce costantemente degli impulsi, i quali vengono accumulati quando l'interruttore è chiuso, persi quando è aperto. Quando un intervallo temporale deve essere stimato, l'interruttore si chiude consentendo l'accumulazione degli impulsi prodotti (fase dell'orologio). Questi ultimi vengono contati nella fase di conteggio: la quantità di impulsi raccolti nell'intervallo rappresenta il tempo trascorso. La durata stimata (numero di impulsi raccolti) viene successivamente trasferita dalla memoria di lavoro a quella a lungo termine (fase mnemonica), all'interno della quale viene confrontata con le rappresentazioni temporali precedentemente immagazzinate (fase di comparazione in cui intervengono i processi decisionali). Questo processo consente di stimare se l'intervallo percepito sia uguale o diverso da quelli rappresentati in memoria.

Secondo questa teoria, le rappresentazioni temporali hanno due proprietà fondamentali:

- a) l'accuratezza media, ovvero la necessità che le stime interne della durata di uno stimolo siano in media accurate;
- b) la proprietà scalare: la deviazione standard della stima aumenta come funzione lineare della media, ovvero la variabilità delle stime temporali è proporzionale alla durata dell'intervallo; le stime degli intervalli lunghi sono dunque più variabili delle stime degli intervalli corti.

1.2.2 STRIATAL BEAT-FREQUENCY MODEL (SBF)

Nonostante siano presenti numerosi studi che sostengono l'esistenza di un meccanismo di produzione-accumulazione degli impulsi unico e localizzato in una specifica sede cerebrale, sempre maggiori evidenze sostengono l'ipotesi che l'elaborazione temporale non coinvolga esclusivamente una regione cerebrale, bensì un esteso network di aree.

Il modello della *Striatal Beat-Frequency* (SBF) proposto da Matell e Meck (Matell & Meck, 2000, 2004) viene considerato il modello biologicamente più plausibile

dell'orologio interno (Coull, Cheng, & Meck, 2011). Secondo questo modello, la rappresentazione del tempo deriva dalla sincronizzazione dell'attività neurale di diverse regioni cerebrali. In particolare, l'attività del sistema dopaminergico definirebbe l'inizio dell'intervallo temporale da misurare inviando una scarica di dopamina allo striato (attività fasica) o modificando la frequenza dell'attività corticale (attività tonica; Meck, Penney, and Pouthas 2008). In questo modello neurobiologico un ruolo fondamentale è rivestito dallo striato; quest'ultimo riceve input da diverse regioni corticali ed è in grado di individuare la sincronizzazione fra un elevato numero di neuroni che scaricano con diverse frequenze; lo striato è dunque una struttura sottocorticale in grado di rilevare i pattern di attività corticale associati al tempo.

1.3. BASI NEURALI DEL TEMPO

L'integrazione fra i modelli teorici descritti nel precedente paragrafo ha rappresentato un punto di partenza fondamentale per lo studio delle basi neurobiologiche del tempo. L'ipotesi che l'elaborazione temporale sia centralizzata e dipenda da un unico circuito funzionale (Allan, 1979) è stata diffusamente criticata (Mauk & Buonomano, 2004). Un approccio teorico alternativo prevede che la percezione del tempo dipenda dal funzionamento di diverse aree cerebrali a seconda del tipo di compito (prospettico/retrospettivo, motorio/percettivo) e della modalità sensoriale utilizzata (stimoli visivi, uditivi). Alcuni autori si sono chiesti, inoltre, se esista un orologio universale che elabora tutte le durate temporali oppure se vi siano, piuttosto, circuiti dedicati alle diverse scale temporali (Ivry, 1996; Mauk & Buonomano, 2004).

Verranno di seguito discussi i dati lesionali e funzionali che hanno portato alla definizione delle basi neurali della percezione temporale.

1.3.1 STUDI LESIONALI

Nessun disturbo neurologico è caratterizzato in modo specifico da deficit temporali, ma lesioni focali di alcune strutture cerebrali sono state associate in maniera consistente a disfunzioni della percezione temporale.

1.3.1.1 Cervelletto

Pazienti con lesioni cerebellari mostrano sia una maggiore variabilità nei compiti temporali di tipo motorio, che una riduzione dell'accuratezza nei compiti percettivi sul tempo (Coull et al., 2011). Gli effetti delle lesioni cerebellari sembrano inoltre manifestarsi in maniera consistente soltanto in compiti che utilizzano durate inferiori ad un secondo (Malapani, Dubois, Rancurel, & Gibbon, 1998; Nichelli, 1996).

Alcuni studi suggeriscono, inoltre, il ruolo specifico della porzione più laterale degli emisferi cerebellari. Ivry et al. (1988) hanno rilevato infatti che pazienti con lesioni della porzione mediale mostrano difficoltà nella fase dell'implementazione motoria in un compito di *finger tapping* (battere ritmicamente un dito su una superficie), mentre la prestazione deficitaria di pazienti con lesioni cerebellari laterali è dovuta ad un mal funzionamento dell'orologio interno (Ivry, Keele, & Diener, 1988).

Tre diversi studi hanno utilizzato la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS, dall'acronimo inglese) per valutare gli effetti dei cambiamenti dell'eccitabilità cerebellare sulla stima temporale confermando i dati neuropsicologici sull'importanza del cervelletto nella percezione temporale (Fierro et al., 2007; Koch et al., 2007; Lee et al., 2007). Koch et al. (2007) hanno utilizzato la TMS ripetitiva su entrambi gli emisferi cerebellari (porzione laterale e mediale) in un gruppo di soggetti sani durante un compito di riproduzione di intervalli temporali di diversa lunghezza. I risultati hanno dimostrato che il cervelletto è essenziale per le stime esplicite di intervalli temporali nell'ordine dei millisecondi, principalmente nella fase di decodifica della durata. Nonostante entrambi gli emisferi contribuiscano all'elaborazione del tempo, la porzione laterale dell'emisfero cerebellare sinistro sembra essere quella maggiormente coinvolta. Lo studio condotto da Lee et al. (2007) ha confermato l'importanza del cervelletto nell'elaborazione di durate inferiori al secondo utilizzando un compito di bisezione temporale; tali studi suggeriscono dunque che la percezione di intervalli maggiori e inferiori al secondo dipendano da diversi circuiti neurali. A differenza dei due studi precedenti che hanno utilizzato stimoli acustici o visivi, Fierro et al. (2007) hanno somministrato stimoli somatosensoriali in un compito di stima temporale esplicita che non prevedeva alcuna risposta motoria. I dati hanno mostrato che l'inibizione funzionale transitoria dell'emisfero cerebellare destro provocava un peggioramento significativo della percezione temporale.

1.3.1.2 Corteccia prefrontale

Studi su pazienti con lesioni a carico della corteccia prefrontale suggeriscono l'importanza di questa regione per la percezione temporale. Le difficoltà di questi pazienti riguardano gli intervalli temporali più lunghi di un secondo (Koch, Oliveri, & Carlesimo, 2002) ed aumentano all'aumentare del carico attenzionale (Casini & Ivry, 1999) e del coinvolgimento della memoria di lavoro richiesta dal compito (Mangels, Ivry, & Shimizu, 1998). Koch et al. (2002) hanno descritto il caso di un paziente con lesione focale della corteccia prefrontale dorsolaterale di destra al quale è stato somministrato un compito di stima verbale del tempo (intervalli di 5, 10, 30, 60, 90 s). La tendenza del paziente a sottostimare significativamente l'intervallo temporale di 90 s rispetto ai soggetti di controllo ha portato gli autori dello studio ad ipotizzare che la funzione della corteccia prefrontale destra sia quella di formare una rappresentazione consapevole della durata in base agli input cerebellari e sottocorticali provenienti dai nuclei della base. Studi TMS su soggetti sani hanno verificato il ruolo della corteccia prefrontale destra (Jones, Rosenkranz, Rothwell, & Jahanshahi, 2004; Koch et al., 2007), concludendo che questa regione, a differenza del cervelletto, è critica per la stima di intervalli lunghi (più lunghi di un secondo) e media i processi mnestici coinvolti nelle stime temporali (Jones et al., 2004).

I dati lesionali confermano quanto riscontrato su modelli animali, secondo i quali la percezione di durate dell'ordine dei secondi dipenda dal funzionamento di un circuito specifico che coinvolge nuclei della base e corteccia prefrontale (Meck & Benson, 2002).

1.3.1.3 Nuclei della base

Le prime evidenze sul coinvolgimento dei nuclei della base nella percezione temporale derivano da studi sugli animali (Meck, 1996) e sono state confermate da studi clinici su pazienti con malattia di Parkinson (PD dall'acronimo inglese), una patologia caratterizzata dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici della *substantia nigra*, i quali proiettano allo striato dorsale (nuclei caudato e putamen) dei nuclei della base (Coull et al., 2011).

Secondo i modelli animali, i neuroni dopaminergici che originano dalla pars compacta della *substantia nigra* rappresenterebbero il generatore d'impulsi dell'orologio interno: la somministrazione di sostanze agoniste o antagoniste della dopamina induce

rispettivamente un aumento o una riduzione della velocità di funzionamento dell'orologio (Maricq & Church, 1983; Meck, 1986). I pazienti con PD presentano principalmente rallentamento motorio (bradicinesia) e cognitivo (Obeso, Rodriguez, & DeLong, 1997) e manifestano alterazioni della percezione del tempo (stime esplicite) sia in compiti temporali che richiedono risposte motorie che in compiti percettivi (Harrington, Haaland, & Hermanowicz, 1998). Alcuni autori hanno testato le abilità di percezione temporale in pazienti PD ai quali era stata temporaneamente sospesa la terapia dopaminergica (Artieda, Pastor, Lacruz, & Obeso, 1992). I risultati mostravano un'alterazione della capacità di discriminare le durate temporali di coppie di stimoli tattili, uditivi o visivi; tale compromissione correlava positivamente con la gravità della patologia. Altri studi hanno dimostrato che la compromissione della percezione temporale persiste anche in pazienti trattati farmacologicamente (Harrington et al., 1998; Smith, Harper, Gittings, & Abernethy, 2007), sia per intervalli dell'ordine dei millisecondi (Harrington et al., 1998), che per durate superiori al secondo (Smith et al., 2007).

1.3.2 STUDI DI NEUROIMAGING

Numerosi studi di neuroimaging hanno indagato le basi neurali della percezione temporale (Coull et al., 2011; Lewis & Miall, 2003; Macar et al., 2002; Meck et al., 2008; Wiener et al., 2010).

Lewis e Miall (2003) hanno svolto una metanalisi suddividendo gli studi di neuroimaging sul tempo considerando: la durata temporale (millisecondi o secondi), la natura della risposta (motoria o non-motoria) e il tipo di risposta motoria (continua o discontinua). La metanalisi suggerisce l'importanza del tipo di compito nell'attivazione neurale associata all'elaborazione temporale. In particolare, compiti con intervalli nell'ordine dei millisecondi attivano l'area motoria supplementare (SMA) di entrambi gli emisferi, la corteccia sensorimotoria sinistra, i nuclei della base, il talamo, il cervelletto, il giro temporale superiore e la corteccia premotoria di destra. Intervalli temporali più lunghi di un secondo attivano invece l'emisfero cerebellare sinistro, le corteccie prefrontali e parietali bilaterali (la maggior sovrapposizione fra i diversi studi era nella corteccia prefrontale dorsolaterale di destra). All'interno delle regioni emerse negli studi considerati per la metanalisi, la SMA ed il cervelletto erano le regioni di maggior sovrapposizione, indipendentemente dal tipo di compito utilizzato. Gli autori della metanalisi suggeriscono quindi l'esistenza di due circuiti distinti: uno riferito ad un

sistema temporale automatico che sottende la percezione di intervalli temporali dell'ordine dei millisecondi caratterizzati da movimenti continui e prevedibili; uno per la percezione di intervalli più lunghi di un secondo che dipende dai meccanismi di controllo cognitivo, strettamente connesso alle risorse attenzionali e alla memoria di lavoro.

La revisione della letteratura svolta da Meck e collaboratori (2008) ha portato gli autori a concludere che lo striato dorsale rappresenti la componente centrale dell'orologio interno (*core timer*) in quanto attivo sia durante l'elaborazione di intervalli nell'ordine dei millisecondi che dei secondi. Penney e Vaitilingam (2008) hanno anch'essi classificato gli studi di neuroimaging a seconda dell'intervallo considerato: millisecondi o secondi. Questi autori hanno concluso che la percezione di intervalli dell'ordine dei millisecondi attiva principalmente il cervelletto, il giro temporale superiore, la corteccia premotoria, l'insula, il cingolo, la pre-SMA, la SMA, i nuclei della base ed il talamo; fra queste regioni il cervelletto è quello che risulta essere attivato più frequentemente nei diversi studi. Nei compiti che richiedono la stima di intervalli dell'ordine dei secondi si attivano invece le seguenti regioni: giro frontale inferiore, corteccia prefrontale dorsolaterale, giro sopramarginale, giro temporale superiore, corteccia premotoria, cingolo, pre-SMA, giro temporale medio, nuclei della base e talamo; in questo caso la regione più frequentemente attiva era il giro frontale inferiore. Uno dei limiti di questa review è l'aver considerato attivazioni risultate da contrasti fra il compito di interesse ed un compito di controllo, ma anche rispetto la condizione di riposo. Tali attivazioni potrebbero dunque dipendere da processi cognitivi non strettamente dipendenti dall'elaborazione del tempo.

La metanalisi condotta da Wiener et al. (2010) conferma che l'elaborazione del tempo dipende dal funzionamento di un esteso network di aree cerebrali. I risultati confermano i dati delle revisioni sopracitate, dimostrando che le attivazioni dipendono dalla i) durata dell'intervallo da stimare e ii) dal tipo di compito (discriminazione percettiva o risposta motoria). Dal punto di vista della durata, la metanalisi evidenzia che a livello neurale la percezione di intervalli temporali dell'ordine dei millisecondi è almeno in parte distinta dalla percezione di intervalli dell'ordine dei secondi. Le regioni cerebrali che sembrano essere coinvolte esclusivamente nell'elaborazione di intervalli inferiori al secondo sono il lobulo parietale inferiore dell'emisfero destro, il cervelletto bilaterale ed il giro frontale inferiore di sinistra. Le prime due strutture si attivano sia in compiti motori che percettivi, mentre il giro frontale inferiore si attiva principalmente in compiti percettivi. Intervalli temporali dell'ordine dei secondi sono caratterizzati invece dall'attivazione di regioni prefrontali dell'emisfero destro; in particolare, il giro frontale

inferiore è coinvolto nei compiti percettivi, mentre il giro frontale medio in compiti motori. A differenza degli studi precedenti, la metanalisi di Wiener e collaboratori ha evidenziato il ruolo dell'insula nella percezione sia di intervalli inferiori (insula destra) che superiori al secondo (bilaterale); l'insula di sinistra sembra principalmente coinvolta nei compiti motori, mentre quella destra in compiti percettivi. Questa regione è connessa sia con il sistema motorio che con il sistema limbico e media la consapevolezza enterocettiva (Critchley, Wiens, Rotshtein, Öhman, & Dolan, 2004). Alcuni autori hanno suggerito recentemente che questa regione contribuisca alla percezione dello scorrere del tempo accumulando informazioni sui cambiamenti fisiologici individuali (Craig, 2009; Wittmann & van Wassenhove, 2009). Wiener et al. (2010) ipotizzano che l'insula possa rivestire la funzione di accumulatore temporale.

I risultati della metanalisi condotta da Wiener e collaboratori sugli studi che hanno utilizzato compiti motori con intervalli dell'ordine dei millisecondi supportano quanto ipotizzato dai teorici del modello SBF. I cluster di maggior attivazione fra gli studi considerati erano infatti localizzati a livello sottocorticale nei nuclei della base (nucleo caudato, putamen e globus pallidus) e nel talamo, a livello corticale nella SMA, nel lobulo parietale inferiore e nel giro frontale inferiore destri, regioni corticali che hanno connessioni efferenti con i nuclei della base (Cavada & Goldman-Rakic, 1991; Nachev, Kennard, & Husain, 2008).

Le uniche due regioni che si attivano in tutte le condizioni sono la SMA bilaterale ed il giro frontale inferiore di destra e sono state per questo considerate due componenti chiave del network che media la percezione temporale (Wiener et al., 2010). La SMA in particolare viene identificata con l'accumulatore dell'orologio interno.

CAPITOLO 2

TEMPO ED EMOZIONI

La percezione dello scorrere del tempo è modulata dal contesto e dall'esperienza contingente; una delle principali e più significative distorsioni del tempo soggettivo proviene dall'esperienza emotiva (Lake, LaBar, & Meck, 2016).

Le distorsioni temporali dovute alle emozioni sono state studiate somministrando compiti che prevedevano stime temporali prospettiche ed interpretate nel contesto della “Teoria dell'Orologio Interno” (si veda capitolo 1; Angrilli et al., 1997; Dirnberger et al., 2012; Grommet et al., 2011; Lui et al., 2011; Noulhiane et al., 2007; Gil & Droit-volet, 2011). Le numerose evidenze presenti in letteratura non hanno ancora chiarito, tuttavia, quale sia il meccanismo sottostante tali distorsioni temporali.

2.1. DISTORSIONI TEMPORALI

Nonostante l'orologio interno consenta di stimare le durate con precisione, talvolta il tempo sembra scorrere più velocemente o più lentamente rispetto alla realtà. La *Scalar Expectancy Theory* (SET; si veda Capitolo 1) è stata utilizzata come teoria di riferimento per l'interpretazione di queste modulazioni, che sembrano dipendere da modificazioni del livello di attivazione e della disponibilità di risorse attenzionali (Figura 2.1).

2.1.1 LIVELLO DI ATTIVAZIONE O AROUSAL

Alcuni studi hanno dimostrato che l'*arousal* influenza la percezione del tempo agendo sul funzionamento del generatore di impulsi dell'orologio interno (Cheng, Tipples, Narayanan, & Meck, 2016; Gibbon et al., 1984). Un aumento dell'*arousal* determina infatti un incremento della frequenza di generazione degli impulsi. Il confronto quindi fra l'intervallo temporale stimato e la rappresentazione contenuta nella memoria a lungo termine, fa sì che l'intervallo corrente sia giudicato come più lungo e sia dunque sovrastimato. L'effetto che l'aumento del livello di attivazione produce sulla percezione soggettiva del tempo è proporzionale alla durata dell'intervallo da misurare (Cheng et al.,

2016; Gibbon et al., 1984): tanto più lungo è l'intervallo, tanto maggiore sarà la sovrastima.

Diversi studi condotti nell'animale e nell'uomo hanno utilizzato stimolazioni in grado di modificare il livello di attivazione al fine di verificare gli effetti dell'*arousal* sulla percezione temporale. In particolare, studi farmacologici su animali non umani hanno dimostrato che la somministrazione di sostanze psicotrope, che aumentano la quantità di dopamina a livello sinaptico (cocaina e metanfetamina), determina un incremento della velocità di produzione degli impulsi ed una conseguente sovrastima della durata (Cheng, Ali, & Meck, 2007; Cheng, MacDonald, & Meck, 2006; Cheng et al., 2016; Matell & Meck, 2004); la diminuzione dei livelli di dopamina (somministrazione di aloperidolo) si associa invece ad una sottostima temporale (Meck, 1983). Nell'uomo stimolazioni che modulano l'*arousal*, come il livello effettivo della dopamina (Coull et al., 2011; Lake & Meck, 2013), le modificazioni della temperatura corporea (Wearden & Penton-Voak, 1995), l'ascolto di suoni ripetitivi e la visione di stimoli intermittenti (Penton-Voak, Edwards, Percival, & Wearden, 1996; Treisman & Brogan, 1992; Wearden, Norton, Martin, & Montford-Bebb, 2007) influenzano la velocità di funzionamento dell'orologio interno, provocando sottostima o sovrastima temporale.

2.1.2 ATTENZIONE

Zakay (1989) ha valutato il ruolo dell'attenzione nei processi temporali (*Modello attenzionale del tempo*), suggerendo che la durata percepita dipenda dalle risorse attentive disponibili. In altre parole, la durata soggettiva di un intervallo correla positivamente con la quantità di risorse attentive dedicate al tempo. Secondo la SET l'attenzione controlla il funzionamento dell'interruttore, la componente dell'orologio interno che regola il passaggio degli impulsi dal generatore all'accumulatore. Un'assunzione generale dei modelli che prevedono un meccanismo di accumulazione degli impulsi è che in condizioni fisiologiche l'attenzione sia rivolta al tempo, di conseguenza le distorsioni temporali sono dovute al fatto che l'attenzione si sposti altrove. Lo spostamento dell'attenzione può modulare la latenza di chiusura dell'interruttore all'inizio dell'intervallo e quella di apertura al termine oppure determinare un'alternanza protratta fra lo stato di apertura e chiusura (*"flickering"*). Nel primo caso, le distorsioni temporali

sono additive, quindi non dipendono dalla durata dell'intervallo (Lejeune, 1998; Meck & Benson, 2002); nel secondo caso, invece, gli effetti sono proporzionali, in quanto l'entità della distorsione aumenta all'aumentare del tempo (Cheng et al., 2016). In entrambi i casi, la perdita di alcuni degli impulsi prodotti nell'intervallo provoca una sottostima temporale.

A supporto dell'ipotesi che l'attenzione possa influenzare la percezione temporale, vi sono dati sia provenienti da studi sull'animale che sull'uomo. In particolare, nel ratto la presentazione di un segnale di avvertimento all'inizio dell'intervallo da stimare in una modalità sensoriale differente rispetto allo stimolo target (ad esempio: avvertimento uditivo, stimolo visivo) determinava una sottostima della durata dell'intervallo (Meck, 1984). Quando il segnale di avvertimento, che ha lo scopo di preparare l'animale al compito temporale, era presentato in una modalità diversa dallo stimolo, l'animale era costretto a riorientare l'attenzione, ritardando la chiusura dell'interruttore. Il medesimo effetto sulla latenza di apertura-chiusura dell'interruttore è stato riscontrato nel ratto in seguito alla somministrazione di clonidina, una sostanza che inibisce il rilascio di norepinefrina. Il farmaco induceva l'animale a ritardare la pressione di una leva al termine di un intervallo, azione che era stata appresa precedentemente nella fase di training (Penney, Holder, & Meck, 1996).

Studi sull'uomo hanno riscontrato la presenza di distorsioni temporali di natura attentiva dovute non alla latenza di chiusura-apertura quanto piuttosto al "*flickering*" dell'interruttore. La somministrazione contemporanea di due compiti (di cui uno temporale) determina una sottostima dell'intervallo temporale proporzionale alla quantità di risorse attentive dedicate al compito (Coull, 2004).

In conclusione, gli effetti del livello di attivazione e dell'attenzione si distinguono per il meccanismo sul quale interferiscono (generatore d'impulsi e interruttore), ma anche per il tipo di effetto, che è rispettivamente moltiplicativo e additivo (Meck, 1983). I cambiamenti nella frequenza di generazione degli impulsi sono moltiplicativi, ovvero l'effetto aumenta all'aumentare della durata dello stimolo, mentre gli effetti attentivi sono additivi, ovvero costanti indipendentemente dalla durata.

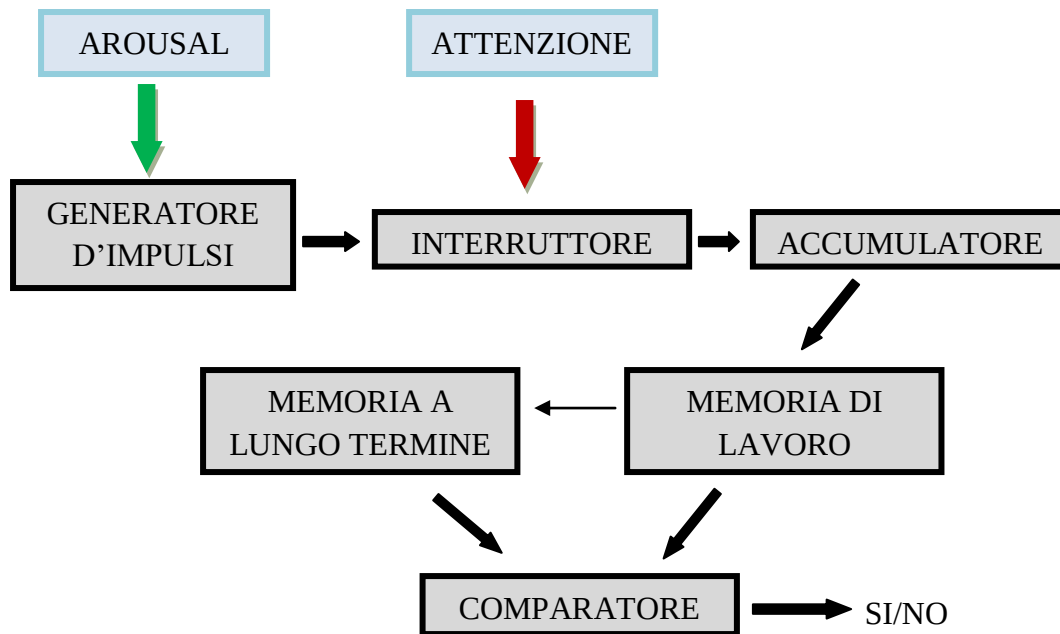


Figura 2.1: Rappresentazione schematica del Pacemaker-accumulator model con l'influenza dell'*arousal* (freccia verde) e dell'attenzione (freccia rossa) rispettivamente sul generatore d'impulsi (pacemaker) e sull'interruttore (switch; traduzione da Lake et al., 2016).

2.2. EMOZIONI DI BASE

2.2.1 STUDI COMPORTAMENTALI

Le distorsioni temporali dovute alle emozioni sono state indagate utilizzando stimoli emotivi di diversa natura.

Alcuni studi hanno utilizzato stimoli standardizzati (Angrilli et al., 1997; Grommet et al., 2011; Lui et al., 2011; Noulhiane et al., 2007) appartenenti all'*International Affective Digital Sounds* (IADS; Bradley & Lang, 1999) o all'*International Affective Pictures System* (IAPS; Lang, Bradley, & Cuthbert, 2008). Noulhiane et al. (2007) ha somministrato suoni emotivi appartenenti allo IADS dimostrando che suoni connotati emotivamente sono giudicati come più lunghi rispetto a suoni neutri, così come suoni negativi vengono percepiti come più lunghi di suoni positivi. Gli autori hanno concluso che l'attivazione fisiologica indotta dallo stimolo emotivo è responsabile dell'effetto di distorsione dell'emozione sul tempo.

Angrilli et al. (1997) hanno valutato i cambiamenti fisiologici indotti dall'emozione, misurando la frequenza cardiaca e la conduttanza cutanea durante la somministrazione di immagini dello IAPS. Le immagini associate ad un significativo aumento dell'*arousal* (aumento della conduttanza cutanea) influenzavano i giudizi temporali soggettivi in funzione della loro valenza affettiva: i) nelle situazioni associate ad un aumento del livello di attivazione, immagini negative determinavano una sovrastima temporale, mentre quelle positive una sottostima; ii) al contrario, nelle situazioni associate ad una ridotta attivazione fisiologica, le immagini negative comportavano sottostima, quelle positive sovrastima. Questi dati hanno portato gli autori ad ipotizzare il coinvolgimento di due diversi meccanismi dipendenti dal livello di attivazione: uno di tipo attentivo, quando il livello di attivazione è basso; uno legato invece all'emozione per le situazioni altamente attivanti.

Grommet et al. (2011) hanno invece selezionato immagini di paura (prese dallo IAPS) per indagare l'effetto specifico di questa emozione sulla percezione del tempo; nonostante i soggetti tendessero a sovrastimare il tempo durante l'osservazione di immagini associate alla paura rispetto alla somministrazione di immagini neutre, gli autori hanno concluso che l'influenza della paura fosse dovuta a meccanismi attenzionali. Un'ipotesi attenzionale è stata avanzata anche da Lui et al. (2011), che hanno descritto un effetto di sottostima temporale in cinque diversi compiti di discriminazione della durata

quando fra l'intervallo standard e quello target veniva mostrata un'immagine emotiva (tratta dallo IAPS); tale effetto non era influenzato né dalla valenza emotiva (positiva o negativa), né dalla modalità sensoriale (visiva, uditiva) in cui veniva somministrato l'intervallo da misurare.

Altri studi hanno indagato l'effetto di stimoli associati alla paura, come suoni avversivi (Droit-Volet, Mermillod, Cocenas-Silva, & Gil, 2010) e clip tratte da film horror (Droit-Volet, Fayolle, & Gil, 2011). Nello studio di Droit-Volet et al. (2010) veniva somministrato un compito di bisezione temporale (si veda Capitolo 1): i soggetti dovevano stimare la durata della comparsa di un cerchio blu al centro dello schermo del computer; all'inizio di ciascun trial i soggetti venivano avvisati che al termine dell'intervallo sarebbe stato somministrato uno stimolo acustico avversivo, non avversivo o nessuno stimolo acustico. I risultati mostravano che i soggetti tendevano a percepire più lunghe le durate nelle quali si aspettavano uno stimoli avversivo al termine dell'intervallo. L'ampiezza di questa modulazione era maggiore per gli intervalli lunghi, mostrando dunque un effetto moltiplicativo tipicamente associato ad un aumento della frequenza di funzionamento del generatore d'impulsi. Gli autori hanno dimostrato inoltre che la paura non influenzava la sensibilità temporale individuale, poiché la *weber ratio*, che definisce la capacità dei soggetti di discriminare gli intervalli (si veda Capitolo 1), era comparabile nella condizione avversiva vs. non avversiva. Questi risultati sono stati confermati da un esperimento di Droit-Volet et al. (2011), nel quale venivano mostrate delle clip tratte da film horror, drammatici e neutri prima e dopo la somministrazione di un compito di bisezione temporale con l'obiettivo di modificare lo stato emotivo dei partecipanti. La visione delle clip tratte da film horror induceva nei soggetti una sensazione di paura ed un aumento dell'*arousal*, mentre la visione delle clip tratte da film drammatici provocavano una sensazione di tristezza ed una riduzione dell'*arousal*. Unicamente dopo la visione dei film di paura, i soggetti tendevano a sovrastimare gli intervalli temporali, mentre nessun effetto emergeva dopo la visione di quelli drammatici.

I risultati degli studi finora descritti possono essere difficilmente comparati ed interpretati in modo univoco, in quanto l'effetto dell'emozione sul tempo sembra variare in funzione del tipo di stimolo utilizzato (Gil & Droit-Volet, 2011). Questi esperimenti suggeriscono inoltre che la direzione e l'ampiezza della modulazione temporale possa dipendere dall'emozione considerata (paura, tristezza, etc.).

2.2.1.1 *Espressioni facciali emotive*

Interazioni sociali efficaci richiedono la capacità di elaborare informazioni temporali per potersi sincronizzare con l'altro, ma anche la capacità di riconoscere le espressioni emotive sul viso altrui per consentire la messa in atto di risposte comportamentali adeguate al contesto. Pertanto, recenti studi si sono occupati dell'effetto specifico delle diverse emozioni sul tempo, utilizzando le espressioni facciali (Droit-Volet, Brunot, & Niedenthal, 2004; Gil & Droit-volet, 2011; Tipples, 2008).

Droit-Volet et al. (2004) hanno valutato come la percezione di espressioni facciali emotive influenzi l'esperienza soggettiva del tempo utilizzando un compito di bisezione temporale. I partecipanti dovevano classificare intervalli intermedi come più simili ad un intervallo corto (400 ms) o ad uno lungo (1600 ms). L'intervallo temporale corrispondeva al tempo di presentazione al centro di uno schermo di volti con espressione neutra o che esprimevano rabbia, felicità o tristezza. I risultati mostravano uno spostamento verso sinistra della funzione di bisezione per i volti che esprimevano rabbia vs. i neutri, dunque gli intervalli in cui elaboravano l'espressione di rabbia venivano percepiti come più lunghi.

I risultati di questo studio sono stati confermati da dati successivi (Doi & Shinohara, 2009; Effron, Niedenthal, Gil, & Droit-volet, 2006; Tipples, 2008) ed approfonditi da studi condotti sull'età evolutiva (Droit-Volet, Fayolle, & Gil, 2016; Gil, Niedenthal, & Droit-Volet, 2007). In particolare, Gil e collaboratori (2007) hanno riscontrato fin dai tre anni di età la tendenza a giudicare più lunghi intervalli temporali in cui sono mostrate espressioni facciali di rabbia vs. espressioni neutre in un compito di bisezione temporale. Questo effetto dell'espressione di rabbia sul tempo è stato recentemente confermato in bambini di 5 e 8 anni (Droit-Volet et al., 2016). Droit-Volet et al. (2016) hanno valutato anche l'influenza delle abilità cognitive individuali sulla sensibilità temporale, correlando i risultati del compito temporale con i punteggi ottenuti a test cognitivi per la valutazione di memoria a breve termine, memoria di lavoro e attenzione. Gli autori hanno rilevato che nonostante l'effetto dell'emozione sul tempo sia comparabile nelle diverse fasce di età, la sensibilità temporale correla con la memoria di lavoro.

Lo studio di Tipples (2008) ha dimostrato che anche di fronte ad espressioni di paura i soggetti tendono a sovrastimare il tempo; tale distorsione temporale risulta, tuttavia, maggiore di fronte alla rabbia rispetto sia alla felicità, che alla paura. Effron et

al. (2006) hanno invece indagato il ruolo del *facial mimicry*, la tendenza spontanea ad imitare espressioni facciali emotive positive e negative (Dimberg, 1990), nella modulazione temporale emotiva. Questo meccanismo sembra avere un ruolo chiave nella comprensione dell'emozioni altrui (Gallese, 2003); Effron et al. (2006) hanno individuato infatti un effetto di sovrastima temporale durante l'elaborazione di espressioni di rabbia (vs. espressioni neutre) unicamente quando i partecipanti potevano liberamente imitare l'espressione emotiva, ma non quando quest'ultima veniva impedita facendo tenere loro una matita fra le labbra.

Un effetto di sovrastima temporale è stata riscontrata anche durante l'elaborazione di espressioni facciali di felicità e tristezza, seppur meno significativo rispetto quanto avviene per rabbia e paura (Droit-Volet et al., 2004; Effron et al., 2006).

Gli studi che hanno utilizzato come stimoli espressioni facciali emotive supportano l'ipotesi che le emozioni modulino il funzionamento del generatore di impulsi; in particolare in quanto stimoli attivanti ne aumenterebbero la velocità di funzionamento (Calder, Ewbank, & Passamonti, 2011). La sovrastima risulta, infatti, maggiormente significativa per le espressioni facciali negative e associate ad una più significativa attivazione, come quelle di rabbia e paura, rispetto a quelle meno attivanti come la tristezza e la felicità (Droit-Volet & Gil, 2009).

Nessuna distorsione temporale è stata invece rilevata in seguito all'elaborazione dell'espressione di disgusto, nonostante sia anch'essa categorizzata come negativa ed associata ad un aumento dell'*arousal* (Gil & Droit-volet, 2011). Al contrario, uno studio ha mostrato un effetto di sottostima temporale di fronte a cibi disgustosi confrontati con cibi invitanti (Gil, Rousset, & Droit-Volet, 2009). Una possibile spiegazione per la mancanza dell'effetto dell'espressione di disgusto è stata data facendo riferimento alla differenza fra alcune emozioni. L'effetto di distorsione temporale potrebbe dipendere dal significato adattivo di ciascuna emozione e dalla connessione fra emozione e azione (Droit-Volet & Gil, 2009; Tipples, 2008): mentre espressioni di rabbia e paura segnalano la potenziale presenza di stimoli dannosi per il soggetto e la conseguente necessità di prepararsi rapidamente all'azione (attacco-fuga; LeDoux, 2000), l'espressione di disgusto non indica la minaccia di un pericolo imminente, consente piuttosto di decidere se accettare o rifiutare, ad esempio, l'ingestione di sostanze (Rozin & Fallon, 1987). In riferimento al significato adattivo delle diverse emozioni, l'effetto di sovrastima riscontrato durante l'elaborazione della felicità e della tristezza potrebbe dipendere dal fatto che un'espressione di felicità suggerisce la disponibilità del soggetto alla

cooperazione e rappresenta un invito all'avvicinamento (azione), mentre la tristezza informa l'osservatore della necessità di un potenziale aiuto, di un intervento (Droit-Volet et al., 2004; Effron et al., 2006).

Tutti gli studi che si sono occupati di indagare le distorsioni temporali utilizzando le espressioni facciali emotive hanno somministrato compiti di bisezione temporale. Gil e Droit-Volet (2011) hanno testato la generalizzabilità dell'effetto di sovrastima ottenuto in presenza di volti che esprimono rabbia (vs. volti neutri), confrontando i risultati di cinque differenti compiti temporali prospettici. La sovrastima temporale era presente soltanto nei compiti di bisezione, stima verbale e produzione temporale, ma non nella generalizzazione e nella riproduzione. I risultati sembrano inoltre incompatibili con l'ipotesi che le emozioni modulino il funzionamento del generatore d'impulsi, in quanto la valenza emotiva non mostrava l'effetto atteso di interazione con la durata temporale (effetto moltiplicativo = l'effetto della valenza aumenta all'aumentare della durata) tipicamente associato all'aumento dell'*arousal*. Gli autori trovarono al contrario, come riportato anche da Grommet et al. (2011) utilizzando immagini che inducono paura, un effetto additivo compatibile con un meccanismo attenzionale.

Gli studi comportamentali sulla relazione fra tempo ed emozioni mostrano dunque risultati contrastanti e non consentono di definire con precisione quale sia il meccanismo sottostante tale interferenza. Diversi autori suggeriscono che attenzione e livello di attivazione siano entrambi coinvolti (Figura 2.2; Gil & Droit-Volet 2011; Lake, LaBar, and Meck 2016) e che l'emozione moduli la percezione soggettiva del tempo consentendo risposte comportamentali adattive e adeguate al contesto.

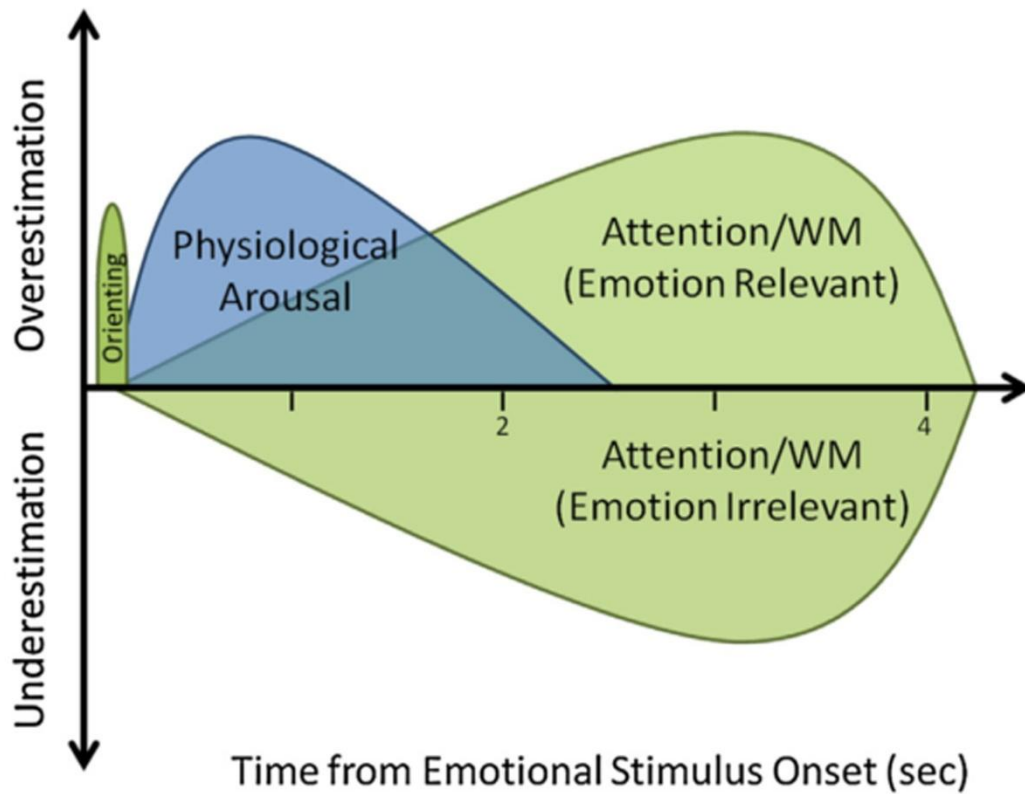


Figura 2.2: Modello teorico sulle distorsioni temporali emotive che illustra a) le dinamiche temporali sottostanti le distorsioni temporali conseguenti alla presentazione di stimoli emotivi, b) la relazione fra *arousal* (in blu) e attenzione (in verde) durante l'esperienza temporale emotiva e, infine, c) l'effetto attentivo sul tempo in base alla direzione dell'attenzione (sull'emozione o sul tempo; Lake et al., 2016).

2.2.2 STUDI FMRI

Due studi di neuroimaging hanno indagato le basi neurali della modulazione temporale dovuta alle emozioni (Dirnberger et al., 2012; Tipples, Brattan, & Johnston, 2015).

Nel primo studio (Dirnberger et al., 2012) sono state utilizzate immagini neutre o avversive (alcune appartenenti allo IAPS) in un compito prospettico di stima temporale alternato ad un compito di controllo (stima numerica). Il protocollo funzionale richiedeva ai soggetti di indicare quale delle due immagini (avversiva e non avversiva) mostrate in sequenza fosse stata presentata per un tempo maggiore (o minore) oppure se vi fossero più cerchi colorati nella prima o nella seconda immagine (compito di controllo). Le analisi dei dati hanno rivelato la tendenza a sovrastimare la durata dello stimolo avverso rispetto al neutro e l'attivazione dell'insula, del putamen e dell'amigdala di destra nei trial avversivi in cui i soggetti sovrastimavano il tempo rispetto a quando lo stimavano correttamente.

Tipples et al. (2015) hanno valutato l'effetto dell'elaborazione di volti emotivi sul tempo utilizzando un compito di bisezione temporale; lo studio era focalizzato sull'attività di regioni cerebrali che fanno parte del circuito del tempo (si veda Capitolo 1). In particolare, i dati comportamentali confermavano quanto riportato da studi precedenti (Droit-Volet et al., 2004; Tipples, 2008), ovvero la tendenza a classificare gli intervalli in cui ai soggetti erano mostrate espressioni facciali di rabbia e felicità più frequentemente come lunghi rispetto a quelli in cui percepivano espressioni neutre. I soggetti mostravano inoltre un rallentamento dei tempi di reazione quando dovevano classificare durate di 700 ms, durante le quali si attivavano regioni che fanno parte del circuito temporale, come l'area motoria supplementare (SMA), il nucleo caudato, il globus pallidus e il putamen (Coull et al., 2011; Wiener et al., 2010). Focalizzandosi su regioni di interesse, gli autori hanno rilevato una modulazione dell'attività della SMA e dell'insula anteriore/giro frontale inferiore (AI/IFG) dell'emisfero destro nei trial emotivi vs. quelli neutri. In conclusione, i risultati dello studio di Coull e collaboratori suggeriscono che le espressioni emotive modulino la percezione temporale influenzando i processi decisionali e l'attività neurale di regioni che mediano l'elaborazione temporale; in particolare, la SMA e l'AI/IFG rappresenterebbero il substrato neurale dell'interazioni fra emozioni e percezione del tempo.

2.3. DOLORE

La *International Association for the Study of Pain* (IASP, 1994) ha definito il dolore come “un’esperienza sensoriale ed emozionale sgradevole, associata a danno tissutale reale o potenziale, o comunque descritta in tali termini”.

Diversi studi si sono occupati di studiare la relazione fra dolore e percezione temporale riportando risultati discordanti. In particolare, alcuni studi condotti nel ratto (Meck, 1983), nell’uomo (Falk & Bindra, 1954; Hare, 1963; Ogden, Moore, Redfern, & McGlone, 2015) ed in pazienti adulti e pediatrici con emicrania (Vicario, Gulisano, Martino, & Rizzo, 2014; Zhang et al., 2012) hanno individuato un effetto di sovrastima temporale in compiti che prevedevano stime prospettiche.

Gli studi sopracitati di Meck (1983) avevano l’obiettivo di indagare se il funzionamento dell’orologio interno del ratto potesse essere modulato dalla somministrazione di stimolazioni elettriche (spiacevoli e stressanti) sulle zampe. È stato utilizzato un compito di discriminazione temporale (bisezione temporale). I risultati hanno mostrato che la stimolazione elettrica prolungata provocava un effetto di sovrastima temporale, paragonabile a quanto ottenuto dallo stesso autore con la somministrazione di metanfetamina.

Falk e Bindra (1954) hanno studiato nell’uomo l’effetto di stimolazioni elettriche dolorose sulla percezione temporale, utilizzando un compito di produzione temporale (intervallo di 15 s). Il gruppo di soggetti sani (gruppo sperimentale) riceveva al termine di alcuni degli intervalli prodotti uno shock elettrico mediante elettrodi posizionati su uno degli arti superiori, mentre un gruppo di soggetti di controllo non riceveva alcun tipo di stimolazione. Nonostante il gruppo sperimentale tendesse a sovrastimare la durata temporale, la direzione e la pendenza del gradiente temporale non era significativamente differente fra i due gruppi. Gli autori hanno ipotizzato che la differenza fra i due gruppi dipendesse dal fatto che la presenza degli elettrodi (anche nei trial neutri) provocava nei soggetti appartenenti al gruppo sperimentale un livello di ansia più elevato rispetto al gruppo di controllo che, al contrario, non aveva nessun elettrodo posizionato su uno degli arti. Considerando i risultati descritti da Falk e Bindra, Hare (1963) ha cercato di discriminare fra l’effetto del dolore e quello dell’ansia mediante uno studio in cui la procedura sperimentale utilizzata precedentemente da Falk e collaboratori era modificata come segue: gli elettrodi erano posti sull’arto del soggetto esclusivamente nei trial di

stimolazione, mentre erano rimossi nei trial neutri. È stato utilizzato un compito di stima verbale, che richiedeva di stimare la durata di un intervallo (5 o 20 s) al termine del quale i soggetti ricevevano o non ricevevano una stimolazione dolorosa. Lo studio ha mostrato la presenza di un effetto di sovrastima temporale indotta dalla stimolazione che è stato quindi ascrivito all'aumento dell'*arousal*.

Recentemente, Ogden et al. (2011) hanno indagato l'influenza del dolore e dell'anticipazione del dolore sulla percezione temporale soggettiva, utilizzando un compito di stima verbale. I soggetti dovevano dapprima completare una fase di training durante il quale apprendevano l'associazione fra una forma (sfera, triangolo) e la stimolazione termica nocicettiva (presente, non presente). Successivamente dovevano stimare la durata di un intervallo (compreso fra 100 e 1700 ms) al termine del quale avrebbero potuto ricevere o non ricevere la stimolazione dolorosa. I dati mostravano una sovrastima temporale nei trial in cui veniva somministrata la stimolazione, e soprattutto in quelli in cui i soggetti si aspettavano la stimolazione. Nonostante la sovrastima temporale sia tipicamente spiegata come l'effetto moltiplicativo dell'aumento dell'*arousal* sulla frequenza di generazione degli impulsi (Gil & Droit-Volet, 2012), Ogden e collaboratori hanno evidenziato un effetto di tipo additivo dell'anticipazione del dolore sul tempo, compatibile con un'ipotesi attenzionale (Wearden, O'Rourke, Matchwick, Min, & Maeers, 2010). Tale associazione inattesa fra sovrastima ed effetti additivi era stata precedentemente descritta in studi che hanno utilizzato immagini (Grommet et al., 2011) e volti emotivi (Gil & Droit-Volet, 2011), suggerendo che attenzione e livello di attivazione siano entrambi coinvolti nelle modulazioni temporali indotte dalle emozioni (Burle & Casini, 2001).

Diversi studi hanno individuato un effetto di sottostima temporale in soggetti sani sottoposti a stimolazioni dolorose (Hellström & Carlsson, 1997; Thorn & Hansell, 1993) e in pazienti con emicrania (Isler, Solomon, Spielman, & Wittlieb-Verpoort, 1987). La tendenza a sottostimare gli intervalli temporali nello studio di Hellström e Carlsson (1997) è stata riscontrata in un compito di stima verbale retrospettiva durante il quale la mano non dominante dei soggetti era immersa in acqua fredda. Thorn ed Hansell (1993) hanno somministrato una stimolazione termica dolorosa o non dolorosa (immersione della mano non dominante in acqua fredda) chiedendo ai soggetti di a) resistere il più a lungo possibile oppure b) di resistere per tre minuti. I risultati hanno mostrato che le stime temporali dei soggetti a cui veniva chiesto di resistere per un tempo predefinito (tre minuti) erano più lunghe ed accurate delle stime dei soggetti a cui veniva chiesto di

resistere il più a lungo possibile. La percezione temporale di questi ultimi è stata valutata retrospettivamente (stima verbale) ed ha evidenziato la tendenza a sottostimare la durata della stimolazione dolorosa. I dati descritti su soggetti sani sono in linea con quanto descritto da Isler et al. (1987) in pazienti con emicrania ai quali era stato chiesto di stimare la durata (da 3 a 42 min.) di una sessione di biofeedback respiratorio (esperimento 1) o elettromiografico (esperimento 2). I pazienti che al momento dell'esperimento presentavano sintomatologia dolorifica tendevano infatti a sottostimare la durata della sessione in entrambi gli esperimenti rispetto ai pazienti asintomatici.

In conclusione, numerose evidenze dimostrano che il dolore influenza la percezione soggettiva del tempo. I dati presenti in letteratura risultano tuttavia controversi, in quanto mostrano sia effetti di sovrastima che di sottostima temporale. Non è chiaro se tali distorsioni temporali dipendano dall'effetto delle emozioni sui livelli di attivazione o sulla disponibilità di risorse attentive. Alcuni autori ipotizzano che entrambi i meccanismi concorrano nella modulazione dell'esperienza temporale soggettiva.

CAPITOLO 3

PERCEZIONE TEMPORALE ED ESPERIENZA EMOTIVA

3.1. BACKGROUND ED IPOTESI SPERIMENTALE

Secondo la *Scalar Expectancy Theory* (Gibbon et al., 1997) l'uomo è dotato di un orologio interno, costituito da un generatore di impulsi, un interruttore ed un accumulatore. All'inizio di un intervallo temporale l'interruttore si chiude consentendo l'accumulo degli impulsi prodotti dal pacemaker e si apre alla fine dell'intervallo. Gli impulsi accumulati vengono successivamente contati e conservati all'interno della memoria di lavoro in attesa di essere confrontati con i modelli contenuti nella memoria a lungo termine. La durata dell'evento è definita dal numero di impulsi accumulati.

Nonostante questo meccanismo biologico consenta all'uomo di misurare accuratamente il tempo, alcune caratteristiche contestuali possono influenzare il funzionamento dell'orologio interno e distorcere la percezione temporale soggettiva. Numerosi studi hanno dimostrato che le emozioni sono una delle fonti più significative di modulazione della percezione temporale. In particolare, stimoli emotivi di diversa natura, come immagini affettive (Angrilli et al., 1997; Grommet et al., 2011; Lui et al., 2011), stimoli associati alla paura (Droit-Volet et al., 2011, 2010) e suoni emotivi (Noulhiane et al., 2007) influenzano la percezione soggettiva dello scorrere del tempo. I dati più consistenti provengono da studi che hanno utilizzato espressioni facciali emotive (Droit-Volet & Gil, 2009; Gil & Droit-Volet, 2011), dimostrando che intervalli temporali durante i quali vengono presentate espressioni di rabbia, paura, felicità e tristezza sono percepiti come più lunghi rispetto ad intervalli della stessa durata durante i quali vengono presentate invece espressioni neutre. Questi studi sembrano suggerire che la modulazione dell'elaborazione emotiva sul tempo dipenda sia da meccanismi attenzionali che da modificazioni del livello di attivazione o *arousal* (Gil & Droit-Volet, 2011; Tipples, 2008). Studi sulle emozioni mostrano infatti che il livello di attivazione e l'attenzione rivestono entrambi un ruolo fondamentale nell'elaborazione delle emozioni (Vuilleumier, 2005). Le emozioni vengono elaborate in maniera preferenziale, in quanto aumentano l'attivazione fisiologica e catturano automaticamente l'attenzione (Fox, 2002; Vuilleumier & Schwartz, 2001).

Lo studio di Droit-Volet et al. (2011) è l'unico ad aver indagato l'effetto dello stato emotivo del soggetto sulla stima temporale di eventi neutri, piuttosto che la stima della durata di stimoli emotivi. Venivano mostrati film horror, drammatici e neutri prima e dopo la somministrazione di un compito di bisezione temporale con l'obiettivo di modificare lo stato emotivo dei partecipanti all'esperimento. Dopo la visione di film horror i soggetti riportavano un aumento del livello di attivazione e della sensazione di paura e tendevano a sovrastimare gli intervalli temporali.

Una ben nota teoria, la *Facial Feedback Hypothesis* (Strack, Martin, & Stepper, 1988), ipotizza che le attivazioni dei muscoli del volto siano in grado di modulare e facilitare uno stato emotivo (Ekman, Levenson, & Friesen, 1983; McIntosh, 1996). Gli autori di questa teoria hanno dimostrato che la semplice attivazione o inibizione della contrazione muscolare associata a particolari espressioni emotive è sufficiente a modificare l'esperienza emotiva personale, anche in assenza di consapevolezza dell'espressione che si sta in questo modo simulando. Il protocollo utilizzato richiedeva ai soggetti di giudicare il grado di piacevolezza di alcuni video in tre diverse condizioni: tenendo una penna fra le labbra, tenendo la penna fra i denti o nella mano non dominante (condizione di controllo). Nella prima condizione si otteneva la contrazione del muscolo orbicularis oris, incompatibile con la contrazione dello zygomaticus major o del risorius tipicamente coinvolti nel sorriso (inibizione del sorriso), nella seconda condizione, invece, si provocava la contrazione dello zygomaticus major o del risorius e quindi una facilitazione del sorriso. I risultati mostravano un aumento della piacevolezza percepita dei video nella condizione di facilitazione del sorriso e un'attenuazione della piacevolezza nella condizione di inibizione (Strack et al., 1988).

Altri ricercatori hanno valutato tale ipotesi teorica chiedendo esplicitamente ai soggetti di simulare/imitare (Laird, 1974) o di esagerare/inibire (Kleck et al., 1976; Lanzetta, Cartwright-Smith, & Kleck, 1976; Zuckerman, Klorman, Larrance, & Spiegel, 1981) espressioni facciali emotive (felicità, rabbia, paura, tristezza, disgusto, dolore); gli autori hanno quindi raccolto a) la valutazione (valenza e intensità) del proprio stato emotivo e di stimoli emotivi, come video (Laird, 1974); b) la rievocazione di stimoli emotivamente rilevanti (Laird, Wagener, Halal, & Szegda, 1982); c) l'attivazione autonoma, misurando ad esempio frequenza cardiaca e conduttanza cutanea (Ekman et al., 1983). I dati mostrano che l'esagerazione di un'espressione emotiva determina, in generale, una più intensa esperienza emotiva ed un aumento dell'*arousal* rispetto all'inibizione dell'espressione stessa. L'attivazione dei muscoli coinvolti nell'espressione

spontanea di un'emozione potrebbe dunque innescare il meccanismo basato sul livello di attivazione che molti studi suggeriscono essere responsabile delle distorsioni temporali emotive (Droit-Volet et al., 2004).

L'obiettivo del presente studio era quello di approfondire le conoscenze sulla relazione fra emozioni e tempo. Il protocollo introdotto da Strack et al. (1988) è stato utilizzato per verificare l'effetto di espressioni facciali emotive sulla percezione temporale soggettiva utilizzando stime temporali prospettiche. Studi precedenti hanno dimostrato che utilizzando compiti temporali differenti si rilevano diverse modulazioni emotive (Gil & Droit-Volet, 2011); pertanto, sono stati svolti due esperimenti comportamentali:

- 1) nel primo è stato utilizzato un protocollo di produzione temporale;
- 2) nel secondo, invece, un compito di bisezione temporale.

3.2. ESPERIMENTO 1: PRODUZIONE TEMPORALE

3.2.1 MATERIALI E METODI

3.2.1.1 Partecipanti

Hanno partecipato allo studio 18 soggetti, 10 di sesso femminile (età media $24,7 \pm 4$; range 21-33). Il protocollo sperimentale è stato approvato dal comitato etico provinciale di Modena; tutti i partecipanti allo studio hanno dato il loro consenso informato alla partecipazione allo studio.

3.2.1.2 Procedura

L'esperimento prevedeva una fase di allenamento ed una fase sperimentale.

Fase sperimentale. Nella fase sperimentale veniva richiesto ai soggetti di apprendere a produrre un intervallo temporale specifico (3 s). In questa fase al termine di ciascun trial il soggetto riceveva un feedback visivo ed uno sonoro che indicavano se l'intervallo prodotto fosse giusto, troppo corto o troppo lungo. Non veniva impedito l'utilizzo di strategie di conteggio sub vocale.

Fase di test. Nella fase di test i partecipanti dovevano produrre l'intervallo temporale richiesto (3 s) in tre diverse condizioni sperimentali: a) tenendo una matita fra i denti (facilitazione del sorriso, stato emotivo positivo); b) tenendo una matita fra le labbra

(inibizione del sorriso, stato emotivo negativo); c) condizione di controllo (nessuna contrazione muscolare, stato emotivo neutro).

Ciascun partecipante è stato dunque sottoposto a 3 blocchi sperimentali composti da 60 trial ciascuno. Ciascun trial era così articolato: veniva presentata una croce bianca al centro dello schermo (1500 ms), sostituita poi da una croce verde; alla comparsa di quest'ultima il partecipante doveva premere il tasto "k" sulla tastiera del computer per iniziare l'intervallo temporale, il tasto "l" per terminarlo (dopo 3 s).

Durante l'esperimento i partecipanti erano seduti di fronte allo schermo di un computer. La presentazione degli stimoli e la raccolta dei dati comportamentali sono state svolte utilizzando il software Superlab 4.5 (<https://cedrus.com/superlab/>).

3.2.1.3 Analisi dei dati

Sono stati calcolati: i) la mediana degli intervalli prodotti, che indica l'accuratezza della prestazione individuale; ii) il coefficiente di variazione (deviazione standard/media), che indica quanto sia consistente (precisa) la prestazione del soggetto (Nichelli, 1996). Entrambi gli indici sono stati analizzati mediante ANOVA ad una via (un fattore Condizione a 3 livelli: facilitazione, inibizione, nessun movimento). Per le analisi *post hoc* è stato utilizzato il test di Scheffé.

È stato calcolato infine un indice differenziale (d) che rappresenta la differenza fra l'intervallo prodotto nella condizione sperimentale (facilitazione o inibizione) e quello prodotto nella condizione di controllo. Un valore differenziale maggiore di 0 significa che la durata è stata sottostimata, mentre inferiore a 0 indica la presenza di sovrastima. I valori differenziali ottenuti per le due condizioni sperimentali sono stati confrontati mediante *t*-test.

3.2.2 RISULTATI

L'intervallo medio prodotto nella fase di allenamento era di 2980,7 ms, con un coefficiente di variazione di 0,11.

L'ANOVA ad una via sulle mediane degli intervalli prodotti nelle 3 condizioni ha mostrato un effetto principale del fattore di interesse ($F_{(2,34)} = 3,76$; $p < 0,05$). Le analisi *post hoc* (Figura 3.1) hanno rivelato che gli intervalli prodotti nella condizione di facilitazione erano significativamente più lunghi (3464 ms) rispetto a quelli prodotti nella

condizione di inibizione (3289,4 ms; $p < 0,05$). Il coefficiente di variazione, invece, risultava comparabile nelle 3 condizioni.

Considerando l'indice d , l'intervallo temporale veniva sottostimato nella condizione di facilitazione (129 ms) e sovrastimato nella condizione di inibizione (-45 ms) rispetto la condizione di controllo (Figura 3.2); tale indice risultava significativamente diverso nelle due condizioni di interesse ($t = 2,4$, $p < 0,05$).

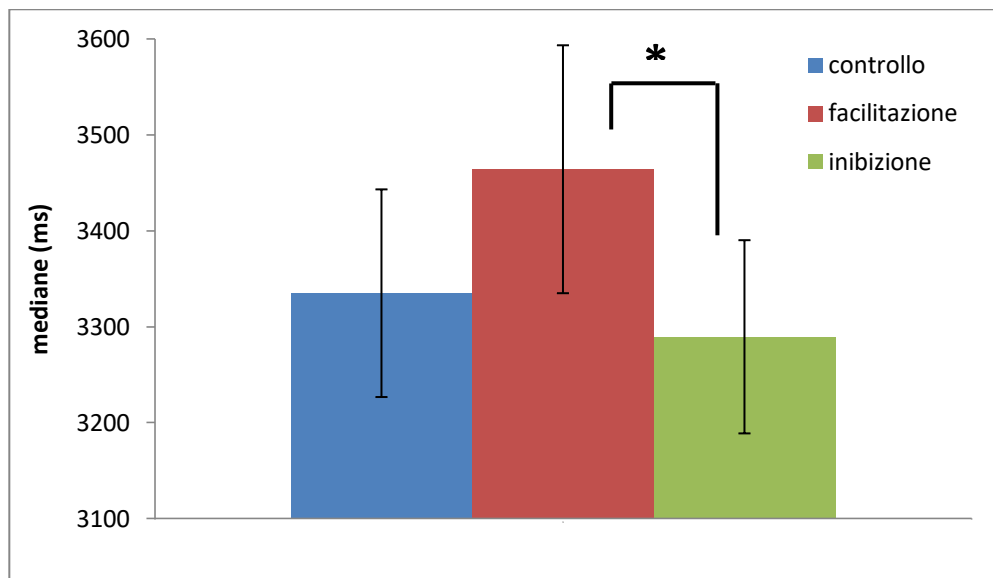


Figura 3.1: Rappresentazione grafica delle mediane degli intervalli prodotti nelle 3 condizioni sperimentali.

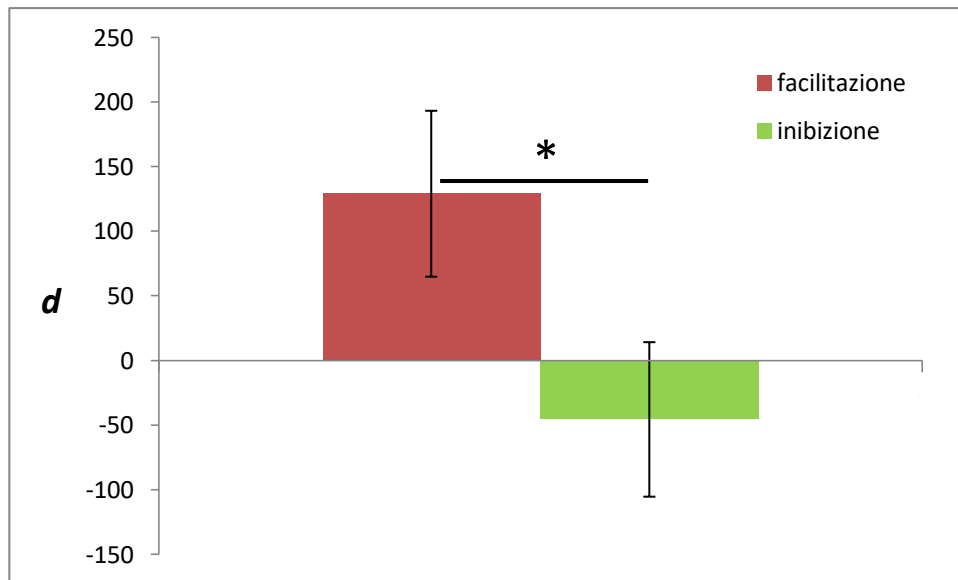


Figura 3.2: Rappresentazione grafica dell'indice differenziale (d).

3.2.3 CONCLUSIONI

La facilitazione dell'espressione facciale della felicità determina la produzione di intervalli temporali significativamente più lunghi rispetto quelli prodotti nella fase di inibizione (sottostima temporale). Tale sottostima temporale non dipendeva dalla difficoltà della manipolazione motoria (facilitazione o inibizione), in quanto i coefficienti di variazione risultavano comparabili nelle 3 condizioni.

Se è vero che le attivazioni dei muscoli del volto sono in grado di facilitare uno stato emotivo (Ekman et al., 1983; McIntosh, 1996) anche in assenza di consapevolezza dell'espressione che si sta simulando (Strack et al., 1988), i risultati del presente esperimento suggeriscono che uno stato emotivo o positivo influenzano in maniera opposta la percezione temporale soggettiva.

Durante l'esperimento 1) non sono state valutate l'effetto dell'attivazione/inibizione dei muscoli facciali sullo stato emotivo individuale e 2) non sono state raccolte misure fisiologiche del livello di attivazione. Questi due aspetti assumono un ruolo fondamentale nell'interpretazione dei risultati dello studio, in quanto trattandosi di un paradigma implicito, non consentono di affermare che l'effetto sul

tempo sia direttamente dipendente dallo stato emotivo del soggetto e quale sia il meccanismo sottostante (*arousal* o attenzione?).

3.3. ESPERIMENTO 2: BISEZIONE TEMPORALE

3.3.1 MATERIALI E METODI

3.3.1.1 Partecipanti

Hanno partecipato allo studio 17 volontari sani, di cui 11 di sesso femminile (età media $21,8 \pm 3$; range 20-29). Il protocollo sperimentale è stato approvato dal comitato etico provinciale di Modena; tutti i partecipanti allo studio hanno dato il loro consenso informato alla partecipazione allo studio.

3.3.1.2 Procedura

Il protocollo prevedeva la somministrazione di un compito di bisezione temporale, che comprendeva:

1. *fase di allenamento*: i soggetti dovevano apprendere a discriminare fra due tipi di intervalli corto (C, 2 s) e lungo (L, 3 s);
2. *fase di test*: i soggetti dovevano classificare gli intervalli di durate intermedie (comprese fra 2 e 3 s) come più simili all'intervallo corto o più simili all'intervallo lungo.

Fase di allenamento. Nella fase di allenamento gli intervalli standard C ed L venivano presentati 5 volte ciascuno. Durante l'intervallo compariva un quadrato bianco al centro dello schermo di un computer. L'inizio dell'intervallo era preceduto dalla scritta "Questo è l'intervallo corto" oppure "Questo è l'intervallo lungo". Seguiva una breve sessione di pratica, durante la quale i soggetti dovevano classificare 6 intervalli (3 L, 3 C) presentati in ordine randomizzato, premendo il tasto "k" (C) o "l" (L) sulla tastiera del computer.

Fase sperimentale. La fase sperimentale comprendeva 3 sessioni di 72 trial ciascuna (6 blocchi da 12 trial). I volontari dovevano classificare 6 diversi intervalli temporali (2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000 ms) come più simili all'intervallo corto o più simili a quello lungo. Gli stimoli venivano presentati in modo randomizzato. L'intervallo fra i trial era di 2 s. All'inizio di ogni blocco venivano mostrati nuovamente entrambi gli intervalli standard come riferimento. La seconda e la terza sessione venivano svolte

tenendo una penna fra le labbra (inibizione del sorriso) o fra i denti (facilitazione del sorriso), mentre la prima sessione rappresentava la condizione di controllo (nessuna contrazione muscolare). Non veniva impedito l'utilizzo di strategie di conteggio sub vocale.

Durante l'esperimento i partecipanti erano seduti di fronte allo schermo di un computer; la presentazione degli stimoli e la raccolta dei dati comportamentali sono state svolte utilizzando il software Superlab 4.5 (<https://cedrus.com/superlab/>).

Al termine dell'esperimento veniva somministrato il Self-Assessment Manikin (SAM; Hodes, Cook, & Lang, 1985), al fine di misurare la reazione affettiva individuale durante le tre condizioni sperimentali. In particolare, veniva chiesto al soggetto di valutare la valenza del proprio stato emotivo (da negativa a positiva) barrando l'immagine più adeguata (Figura 3.3); i punteggi associati a ciascuna figura erano: -2, -1, 0, 1, 2.

Il volontario doveva compilare, infine, tre questionari che valutano diverse caratteristiche di personalità:

- l' Interpersonal Reactivity Index (IRI; Davis, 1980), un'indice sviluppato per misurare l'empatia definita come l'insieme delle reazioni di un individuo quando osserva le esperienze altrui. È composto da 28 *item* e 4 sottoscale: *perspective taking*, *fantasy*, *empathic concern* e *personal distress*;
- il Behavioural Inhibition Scale/Behavioural Activation Scale-BIS/BAS (Carver & White, 1994); il BIS misura le motivazioni negative che ci spingono ad allontanarci da ciò che è spiacevole, mentre il BAS misura le motivazioni che ci spingono verso ciò che è desiderabile;
- la Toronto Alexithymia Scale (TAS-20), un questionario che misura le difficoltà nella descrizione e nel riconoscimento delle emozioni e la tendenza a minimizzare la propria esperienza emotiva indirizzando i propri pensieri verso l'esterno; è composto da 20 *item*, suddivisi in 3 sottoscale: i) Difficoltà nel descrivere le emozioni (DDF); ii) difficoltà nel riconoscere le emozioni (DIF); iii) pensiero orientato verso l'esterno (EOT).

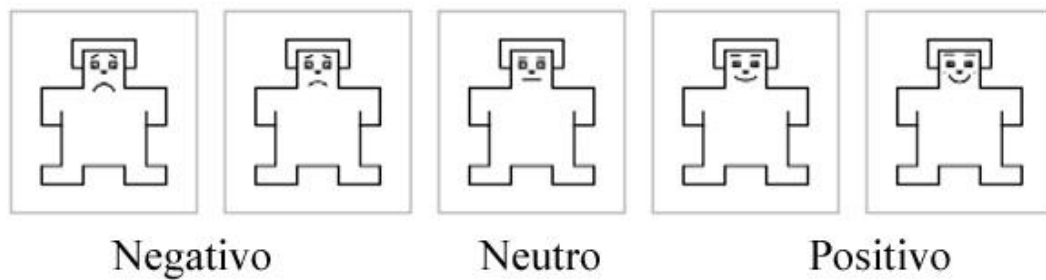


Figura 3.3: Griglia di risposta del Self- Assessment Manikin.

3.3.1.3 Analisi dei dati

Per verificare che la stimolazione (facilitazione e inibizione) influenzasse lo stato emotivo dei soggetti, i punteggi al SAM nelle tre condizioni sono stati confrontati mediante ANOVA ad una via utilizzando il fattore Condizione a tre livelli.

Per ciascun intervallo (2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000 ms) e per ciascuna condizione (facilitazione, inibizione e controllo) è stata calcolata la proporzione di risposte lunghe [P(L)]. Le P(L) sono state successivamente analizzate utilizzando una regressione logistica per la durata dell'intervallo (I), applicando per ogni soggetto (e ciascuna condizione separatamente; Figura 3.4) la seguente formula:

$$P(L) = \frac{e^{(\beta_0 + \beta_1 * I)}}{1 + e^{(\beta_0 + \beta_1 * I)}}$$

La funzione di ciascun soggetto è stata utilizzata per calcolare il punto di bisezione (PB, la durata classificata come L nel 50% dei trial); la soglia differenziale (la differenza fra la durata classificata come L nel 75% dei trial e quella classificata come L nel 25% dei casi, diviso due); la *Weber ratio* (WR, la soglia differenziale diviso il PB).

Tanto più il PB è basso, tanto maggiore è la tendenza del soggetto a classificare gli intervalli C come più simili all'intervallo L di riferimento (sovrastima); PB più alti indicano la tendenza opposta (sottostima). La *Weber ratio* definisce invece la sensibilità temporale, ovvero la capacità dei soggetti di discriminare gli intervalli.

Sono stati calcolati, inoltre, i tempi di reazione (TR) per ciascun intervallo nelle tre condizioni.

PB e WR sono stati confrontati mediante ANOVA ad una via considerando il fattore Condizione a tre livelli (facilitazione, inibizione e controllo); la P(L) ed i TR sono stati analizzati, invece, mediante ANOVA per misure ripetute 3 x 6 (Condizione x Intervallo). I confronti post-hoc sono stati svolti utilizzando il Test di Scheffé.

I dati comportamentali (PB, WR, soglia differenziale, tempi di reazione) sono stati correlati con i punteggi ottenuti ai questionari SAM, IRI, BIS/BAS e TAS.

Le analisi statistiche sono state effettuate mediante i software JMP (https://www.jmp.com/it_it/home.html) e Statsoft (<http://www.statsoft.com>).

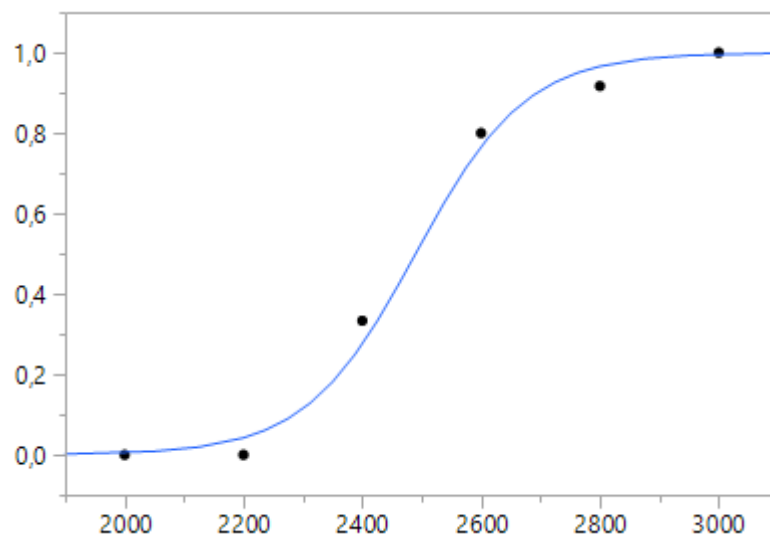


Figura 3.4: Regressione logistica per la durata dell'intervallo (I) di uno dei soggetti del campione sperimentale. Asse x = intervalli temporali; asse y = P(L).

3.3.2 RISULTATI

L'ANOVA sui punteggi al SAM nelle tre condizioni considerate ha evidenziato un effetto principale della Condizione ($F_{(2,32)} = 5,9$; $p < 0,05$). In particolare, lo stato emotivo del soggetto era significativamente più negativo nella condizione di inibizione ($M = -0,09$) rispetto alla baseline ($M = 0,44$).

Il PB nella condizione facilitazione (2534 ms) e nella condizione di inibizione (2541 ms) era più basso rispetto la condizione di controllo (2544 ms). Tale spostamento del PB (sovrastima) non risultava tuttavia significativo (Figura 3.5).

Considerando i valori della WR, la sensibilità temporale dei soggetti era buona (facilitazione, $M = 0,095$; inibizione, $M = 0,094$; controllo, $M = 0,093$), e comparabile nelle tre condizioni di interesse (Figura 3.6).

L'ANOVA sulla $P(L)$ ha mostrato, invece, un effetto principale del fattore Intervallo ($F_{(5,96)} = 127,7$; $p < 0,001$). Le analisi *post hoc* hanno rivelato, come atteso, un progressivo e significativo incremento della $P(L)$ all'aumentare della durata dell'intervallo: 2000, $P(L) = 0,08$; 2200, $P(L) = 0,2$; 2400, $P(L) = 0,33$; 2600, $P(L) = 0,6$; 2800, $P(L) = 0,8$; 3000, $P(L) = 0,9$ (Figura 3.7). Tale incremento risultava tuttavia comparabile nelle 3 condizioni.

L'ANOVA sui tempi di reazione ha evidenziato un effetto principale dell'intervallo ($F_{(5,90)} = 2,4$; $p < 0,05$) e della Condizione ($F_{(2,180)} = 5$; $p < 0,05$), ma nessuna interazione fra i due fattori (Figura 3.8).

Le analisi di correlazione hanno mostrato i seguenti risultati:

- i. il PB nella condizione di facilitazione correla negativamente con la sottoscala *Empathic Concern* dell'IRI ($R = -0,5$, $p < 0,05$);
- ii. la WR correla negativamente con la sottoscala *Fantasy* dell'IRI nella condizione di controllo ($R = -0,7$, $p < 0,05$), mentre correla positivamente con la sottoscala DIF ($R = 0,6$, $p < 0,05$) ed il punteggio totale ($R = 0,5$, $p < 0,05$) della TAS 20 nella condizione di facilitazione;
- iii. i TR correlano positivamente con i punteggi al BIS ($R = 0,6$, $p < 0,05$), con le sottoscale DIF ($R = 0,75$, $p < 0,05$) e DDF ($R = 0,55$, $p < 0,05$) ed il punteggio totale ($R = 0,6$, $p < 0,05$) della TAS 20 nella condizione di inibizione; correlano invece negativamente con i punteggi al SAM nella condizione di controllo ($R = -0,5$, $p < 0,05$).

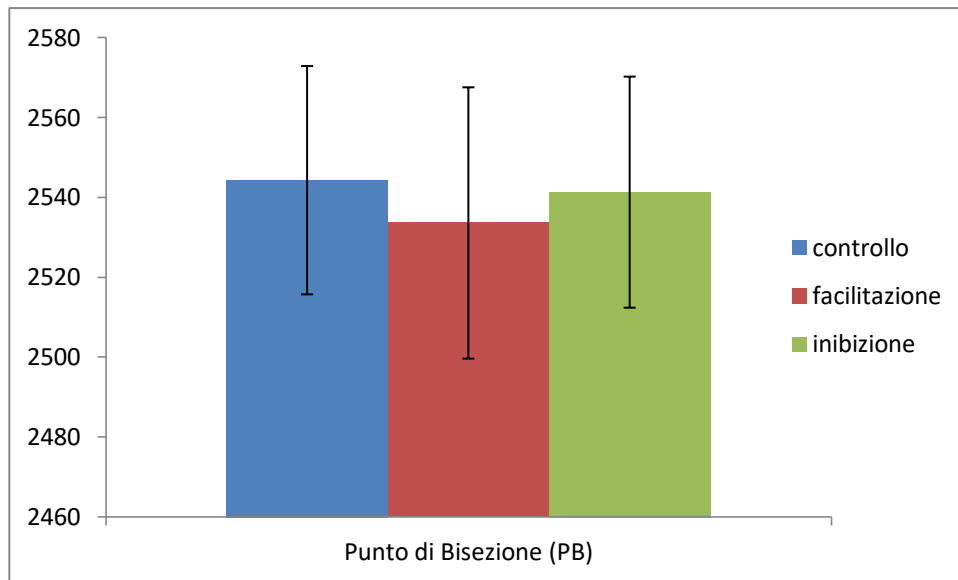


Figura 3.5: Rappresentazione grafica del PB nella condizione di controllo (in blu), di facilitazione (in rosso) e di inibizione (in verde).

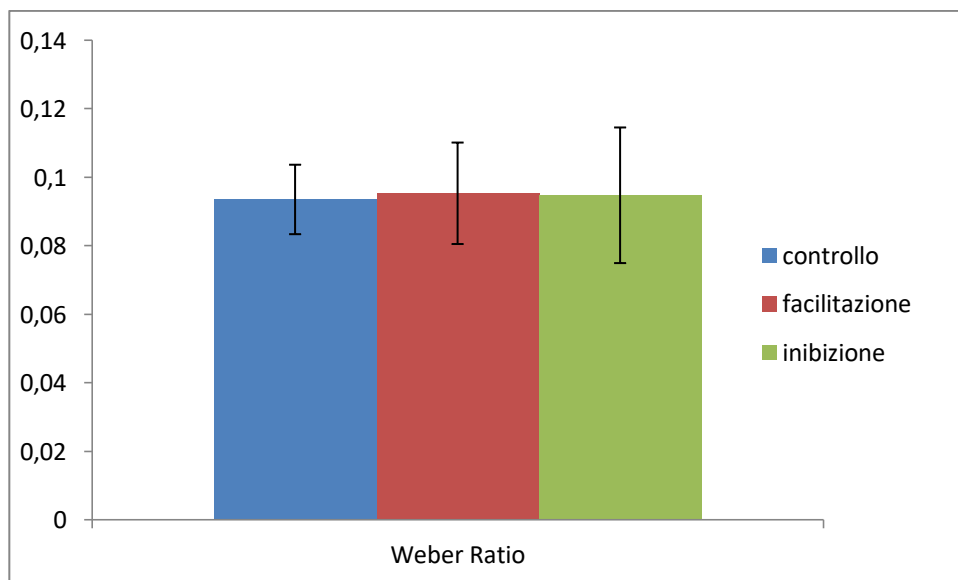


Figura 3.6: Rappresentazione grafica della WR nella condizione di controllo (in blu), di facilitazione (in rosso) e di inibizione (in verde).

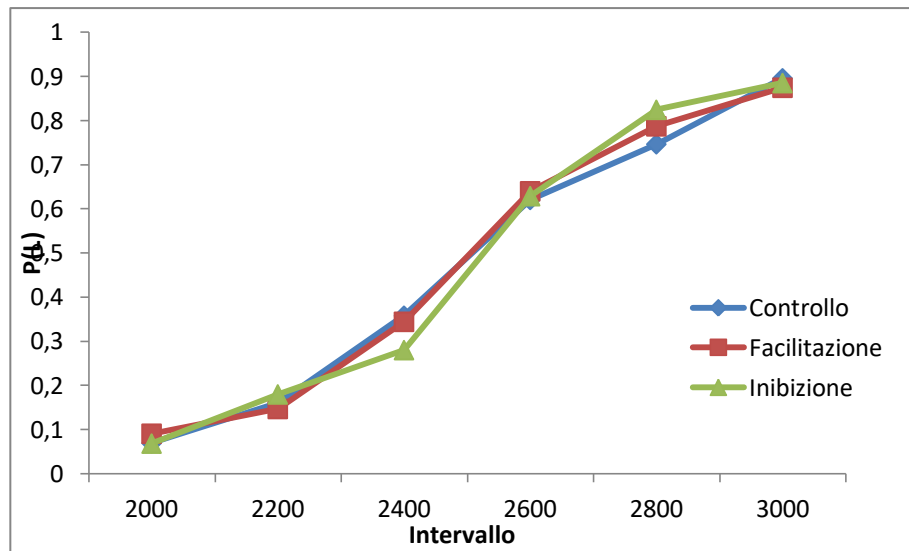


Figura 3.7: Rappresentazione grafica del $P(L)$ nella condizione di controllo (in blu), di facilitazione (in rosso) e di inibizione (in verde).

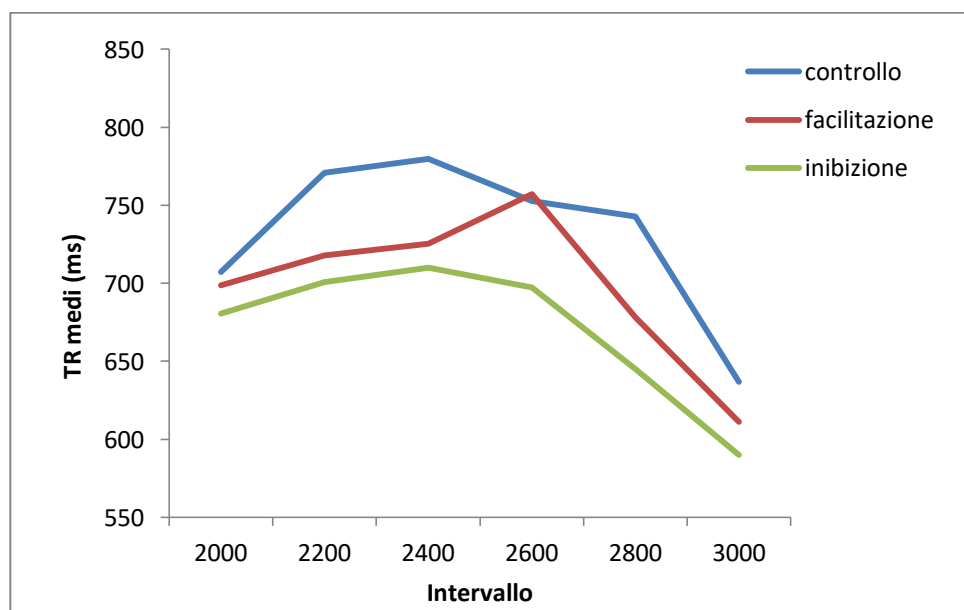


Figura 3.8: Rappresentazione grafica dei TR medi nella condizione di controllo (in blu), di facilitazione (in rosso) e di inibizione (in verde).

3.3.3 CONCLUSIONI

I risultati del presente studio mostrano che facilitazione ed inibizione del sorriso modulano lo stato emotivo individuale, ma soltanto l'inibizione induce uno stato emotivo significativamente più negativo. In accordo con precedenti studi che hanno utilizzato la bisezione per studiare le distorsioni temporali dovute all'elaborazione di espressioni emotive (Droit-Volet & Gil, 2009; Droit-Volet & Meck, 2007), facilitazione ed inibizione del sorriso inducono nel presente studio un effetto di sovrastima temporale (PB minore rispetto la condizione di controllo); l'effetto indotto non è tuttavia statisticamente significativo.

I dati confermano dunque che la riproduzione forzata (Strack et al., 1988) di un'espressione facciale emotiva può facilitare lo stato emotivo ad essa congruente (Ekman et al., 1983; McIntosh, 1996). L'assenza di significatività statistica dell'effetto dello stato emotivo sulla percezione temporale suggerisce, tuttavia, che la modulazione emotiva derivante dalla facilitazione dell'espressione facciale potrebbe non essere sufficientemente intensa da influenzare il livello di attivazione. Numerosi studi suggeriscono, infatti, che l'*arousal* potrebbe essere responsabile delle distorsioni temporali emotive (Droit-Volet et al., 2004). La mancanza di adeguate misure fisiologiche di attivazione non consente la verifica di tale ipotesi.

Infine, le analisi di correlazione hanno mostrato che alcune caratteristiche di personalità influenzano le stime temporali dei soggetti. Nella condizione di facilitazione i soggetti con maggiore predisposizione empatica (la capacità di avere una comprensione diretta ed esperienziale degli stati mentali altrui; Decety, 2004), tendevano a sovrastimare maggiormente il tempo. La sensibilità temporale individuale correlava, inoltre, con la capacità generale dei soggetti di riconoscere le emozioni proprie e altrui.

3.4. DISCUSSIONE

Un esperimento (Droit-Volet et al., 2011) ha recentemente dimostrato che lo stato emotivo individuale (paura) influenza la stima soggettiva di eventi neutri.

I due studi descritti in questo elaborato approfondiscono le conoscenze sull'argomento, indagando come la percezione temporale sia influenzata dallo stato emotivo quando quest'ultimo viene modulato senza che il soggetto ne sia consapevole. I

dati mostrano che, utilizzando un compito di produzione temporale, l'espressione facciale della felicità (facilitazione del sorriso) determina una sottostima del tempo, l'espressione facciale della tristezza (inibizione) provoca invece sovrastima. Questi dati non sono tuttavia confermati dai risultati del secondo studio (protocollo di bisezione temporale). Quest'ultimo ha infatti evidenziato un effetto (non significativo) di sovrastima sia nella condizione di facilitazione, che in quella di inibizione.

In accordo con quanto riscontrato da Gil & Droit-Volet (2011), paradigmi di studio della percezione temporale differenti possono portare a risultati discordanti. Le stime temporali dipendono dall'interazione fra diversi processi, assimilabili non soltanto al meccanismo dell'orologio interno, ma anche alla memoria ed ai processi decisionali (Gibbon et al., 1984). La produzione temporale è un compito di classificazione della durata (*duration scaling task*), mentre la bisezione temporale, in questo caso, è un compito di discriminazione (*duration discrimination task*), in quanto il rapporto fra l'intervallo standard lungo (3 s) e quello standard corto (2 s) è inferiore a 2 (si veda Capitolo 1). Tale distinzione rende conto dei differenti processi coinvolti nei due compiti e potrebbe dunque giustificare i risultati ottenuti: la bisezione temporale richiede infatti che trial per trial il soggetto decida se l'intervallo corrente sia lungo o corto, mentre il compito di produzione richiede la memorizzazione (e riproduzione) dell'intervallo standard. Secondo i primi studi sulla bisezione temporale, la memoria rivestirebbe un ruolo fondamentale anche in questo compito: la classificazione dell'intervallo corrente richiederebbe il confronto dello stesso con la rappresentazione degli intervalli standard corto e lungo immagazzinati in memoria (Church & Deluty, 1977). Studi recenti suggeriscono, invece, che la scelta fra lungo e corto non dipenda dai modelli presenti in memoria, quanto piuttosto ad un criterio che prende forma trial per trial (Allan, 2002).

L'assunto fondamentale in base al quale sono stati costruiti i due esperimenti è che le attivazioni dei muscoli del volto siano in grado di modulare e facilitare uno stato emotivo (Ekman et al., 1983; McIntosh, 1996), come ipotizzato dalla *Facial Feedback Hypothesis* (Strack et al., 1988). Alcuni studi hanno dimostrato che simulare/imitare (Laird, 1974) o esagerare/inibire (Kleck et al., 1976; Lanzetta et al., 1976; Zuckerman et al., 1981) espressioni facciali emotive influenza l'esperienza emotiva e il livello di attivazione. Molti studi suggeriscono inoltre che le distorsioni temporali emotive dipendano proprio dall'*arousal* (Droit-Volet et al., 2004). Dal momento però che unicamente nell'Esperimento 2 è stato valutato l'effetto dell'attivazione/inibizione muscolare sullo stato emotivo dei soggetti rispetto alla condizione basale, non possiamo

definire quale sia il meccanismo sottostante le distorsioni temporali rilevate; in particolare, mentre l'inibizione peggiorava significativamente lo stato emotivo dei soggetti (esperimento 2), la facilitazione del sorriso potrebbe non esser stata sufficientemente intensa da influenzare il livello di attivazione.

In conclusione, il protocollo introdotto da Strack et al. (1988) ha consentito l'approfondimento delle conoscenze riguardo l'influenza dell'espressione emotiva sulle stime temporali prospettiche. Sono necessarie, tuttavia, ulteriori indagini per verificare la generalizzabilità dei risultati utilizzando lo stesso protocollo di stimolazione applicato ad altri compiti temporali (ad esempio, stima verbale e riproduzione; si veda Capitolo 1) ed includendo misurazioni di parametri fisiologici per la valutazione del livello di attivazione.

CAPITOLO 4

PERCEZIONE TEMPORALE ED ESPRESSIONI FACCIALI DI

DOLORE

4.1. BACKGROUND E IPOTESI SPERIMENTALE

La capacità di percepire lo scorrere del tempo è cruciale per la vita di tutti i giorni ed è influenzata dalle esperienze contingenti. Alcuni studi hanno indagato la relazione fra tempo e dolore riportando risultati controversi: sono stati descritti sia effetti di sovrastima che di sottostima temporale durante stimolazioni nocicettive. In particolare, un aumento della durata temporale percepita durante stimolazioni dolorose rispetto a stimolazioni neutre è stata descritta nell'animale (Meck, 1983). Nell'uomo sono stati utilizzati diversi paradigmi di studio: a) un aumento della durata percepita è stato riscontrato utilizzando stime temporali prospettiche (produzione temporale, stima verbale) durante la somministrazione di shock elettrici (Falk & Bindra, 1954) e stimolazioni termiche dolorose rappresentate da un incremento della temperatura (Ogden et al., 2015); b) una riduzione della durata percepita è stata rilevata, invece, utilizzando stime temporali retrospettive (stima verbale) durante stimolazioni termiche che prevedevano un decremento della temperatura (Hellström & Carlsson, 1997) ed in pazienti con emicrania (Isler et al., 1987).

Le stime temporali retrospettive fanno riferimento al ricordo della durata. Le stime temporali prospettiche si riferiscono invece all'esperienza temporale contingente e sono state applicate diffusamente per lo studio delle distorsioni temporali dovute alle emozioni (Angrilli et al., 1997; Dirnberger et al., 2012; Gil & Droit-violet, 2011; Grommet et al., 2011; Lui et al., 2011; Noulhiane et al., 2007); queste ultime sono state interpretate alla luce della teoria dell'orologio interno. Secondo la *Scalar Expectancy Theory* (SET), gli uomini sono dotati di un orologio interno costituito da un generatore di impulsi, un interruttore ed un accumulatore (Gibbon et al., 1997). Il generatore produce degli impulsi che sono trasferiti all'accumulatore attraverso un interruttore; quest'ultimo si chiude all'inizio dell'intervallo che deve essere stimato per consentire il passaggio degli impulsi, mentre si apre alla fine (fase dell'orologio). Il numero di impulsi raccolti dall'accumulatore rappresenta la durata dell'intervallo. Quest'ultima è successivamente

trasferita dalla memoria di lavoro alla memoria a lungo termine (fase mnestica) dove sarà confrontata con le rappresentazioni temporali astratte in essa contenute (fase di intervento dei processi decisionali).

In accordo con la SET, i livelli di *arousal* e la disponibilità di risorse attentive influenzano il funzionamento dell'orologio interno e, di conseguenza, la percezione soggettiva del tempo.

Il livello di attivazione influenza la frequenza di generazione degli impulsi: un aumento del livello di attivazione determina un aumento degli impulsi prodotti e, di conseguenza, della durata percepita (Cheng et al., 2016; Coull et al., 2011; Gibbon et al., 1984; Lake & Meck, 2013; Wearden et al., 2007).

Le emozioni sono stimoli tipicamente attivanti (Calder et al., 2011) e determinano una sovrastima del tempo. Tale sovrastima risulta inoltre maggiormente significativa per le espressioni facciali associate ad una più significativa attivazione, come quelle di rabbia e paura, rispetto a quelle meno attivanti come la tristezza (Droit-Volet & Gil, 2009). E' stato quindi ipotizzato che l'effetto esercitato dalle emozioni sul tempo sia dovuto ad un aumento della velocità di funzionamento del generatore di impulsi (Droit-Volet, Fayolle, Lamotte, & Gil, 2013; Gil & Droit-Volet, 2012; Yamada & Kawabe, 2011).

La quantità di risorse attentive a disposizione per la stima del tempo influenza la percezione soggettiva (Zakay, 2005) agendo sul funzionamento dell'interruttore. Quando, all'inizio dell'intervallo da stimare, l'attenzione si sposta altrove, l'interruttore si chiude in ritardo oppure si apre e si chiude ad intermittenza ("*flickering*"). Ne risulta la perdita di alcuni degli impulsi prodotti ed una conseguente sottostima della durata (Coull, 2004). Diversi studi hanno dimostrato che il dolore cattura automaticamente l'attenzione riducendo le risorse attentive a disposizione per altri processi cognitivi (Eccleston & Crombez, 1999). E' stato descritto inoltre, un decremento della prestazione in compiti ad elevato carico attenzionale in soggetti sani sottoposti a stimolazioni dolorose (Buhle & Wager, 2010; Lorenz & Bromm, 1997; Troche et al., 2015) e in pazienti affetti da dolore cronico (Alanoğlu et al., 2005; Moriarty, McGuire, & Finn, 2011). L'effetto che il dolore esercita sull'attenzione potrebbe rappresentare il meccanismo sottostante l'effetto di sottostima soggettiva riportato durante stimolazioni nocicettive. Tuttavia, la presenza di risultati controversi potrebbe dipendere dal fatto che il dolore non cattura soltanto automaticamente l'attenzione, ma determina anche un aumento del livello di attivazione (Forgiarini, Gallucci, & Maravita, 2011).

La capacità di riconoscere le espressioni facciali emotive riveste un ruolo fondamentale nel funzionamento sociale dell'uomo (Ekman, 1993). Le espressioni di dolore sono specifiche e differenti rispetto alle espressioni delle emozioni di base, chiaramente riconoscibili come di dolore dall'osservatore (Sun, Wang, Wang, & Luo, 2015; Williams, 2002). Il riconoscimento del dolore ha infatti un importante significato adattativo: cattura velocemente l'attenzione consentendo all'osservatore di mettere in atto risposte funzionali per la propria sopravvivenza (Goubert et al., 2005). Studi recenti hanno dimostrato che l'osservazione di espressioni facciali di dolore modula l'attività funzionale di regioni cerebrali che si attivano durante stimolazioni dolorose vissute in prima persona e, talvolta, di aree corticali che mediano l'elaborazione delle espressioni facciali emotive (giro fusiforme, giro temporale medio e superiore, MTG/STG, giro frontale inferiore, IFG, corteccia prefrontale mediale, amigdala; Sabatinelli et al., 2011); tale evidenza è stata riportata non solo in studi nei quali era richiesta una elaborazione esplicita dei volti (Botvinick et al., 2005; Budell, Jackson, & Rainville, 2010; Budell, Kunz, Jackson, & Rainville, 2015), ma anche implicita (Simon, Craig, Miltner, & Rainville, 2006). Nessuno studio ha finora indagato la presenza di distorsioni temporali durante l'osservazione di stimoli di dolore socialmente rilevanti come le espressioni facciali di dolore.

Il presente studio aveva quindi l'obiettivo di verificare: a) se segnali di dolore interferiscano con la produzione temporale; b) se le modulazioni temporali dovute al dolore dipendano dalla disponibilità di risorse attentive o dall'*arousal* e c) quali siano i substrati funzionali delle distorsioni temporali soggettive eventualmente rilevate durante l'elaborazione di informazioni associate al dolore.

Questi obiettivi sono stati indagati mediante uno studio fMRI in cui a un campione di soggetti volontari è stato richiesto di elaborare volti che esprimevano dolore o che non mostravano specifiche emozioni (espressione neutra) durante un compito di produzione temporale (*dual-task*). Prima dello studio funzionale, sono stati condotti due studi pilota: 1) il primo utilizzava un protocollo di elaborazione esplicita dell'espressione di dolore, 2) mentre il secondo di elaborazione implicita (discriminazione di genere).

4.2. VALIDAZIONE DEGLI STIMOLI

Gli stimoli utilizzati per lo studio consistevano in immagini a colori di volti che esprimevano dolore o con espressione neutra. Sono stati ottenuti selezionando un fotogramma da video già precedentemente acquisiti, che mostravano espressioni facciali di dolore o neutre in risposta a stimolazioni meccaniche (nocicettive o tattili) somministrate sulle mani. Alle riprese video hanno partecipato 35 soggetti volontari (6 maschi; età media 22 ± 2) che non hanno però preso parte alle successive fasi sperimentali. Per ciascun volontario sono stati registrati 40 video (20 di dolore e 20 neutri) della durata di 2 secondi mentre il soggetto riceveva la stimolazione dolorosa o neutra sul dorso o sul palmo della mano destra. Per la stimolazione è stato utilizzato uno stimolatore costruito ad-hoc nel nostro laboratorio. Sono stati estratti 103 fotogrammi (22 volti neutri, 81 di dolore) dai video giudicati dagli sperimentatori come più espressivi, utilizzando VirtualDubMod (<http://virtualdubmod.sourceforge.net/>). Gli stimoli sono stati sottoposti a due validazioni successive, alle quali hanno partecipato 38 soggetti sani (15 M; età media 28 ± 3 , range 24-37) che non hanno partecipato ai successivi esperimenti (né comportamentali, né fMRI).

La prima validazione è stata definita *libera*; i volontari dovevano rispondere a due domande su ciascun volto: 1) “Che cosa sta provando/esprimendo?”; 2) “Quanto è intensa l’espressione da 0 a 10?”. La seconda validazione era, invece, *guidata*; i partecipanti dovevano indicare 1) se il volto esprimeva dolore e, in caso di risposta affermativa, 2) quanto dolore esprimeva da 0 a 10.

Sono stati selezionati per lo studio unicamente gli stimoli classificati come espressione di dolore da più del 25% del campione nella validazione libera e da almeno il 75% nella validazione guidata. Sono dunque stati utilizzati per lo studio 38 volti di cui 27 di dolore (D; valutazione media del dolore alla validazione guidata = 6; Figura 4.1) ed 11 neutri (N; valutazione media del dolore alla validazione guidata = 0,6). Sono state utilizzate 11 diverse identità, di cui 9 erano femminili. Nella validazione libera, gli stimoli di dolore selezionati per lo studio erano stati classificati come dolore nel 59% dei casi, come tristezza nel 10,5%, come disgusto nel 6,4%, come paura nel 4,7%, come rabbia nello 0,6% e descritti in modo eterogeneo (per esempio, noia, stanchezza, ecc.) nel 18,7% dei casi (Tabella 4.1). I soggetti che compaiono nella presente tesi hanno dato il loro consenso informato all’utilizzo della loro immagine ai fini della pubblicazione.

Tabella 4.1. Classificazione stimoli D nella validazione libera.

EMOZIONE	Percentuale
Dolore	59 %
Tristezza	10,5 %
Disgusto	6,4 %
Paura	4,7 %
Rabbia	0,6 %
Altro (noia, stanchezza...)	18,7 %

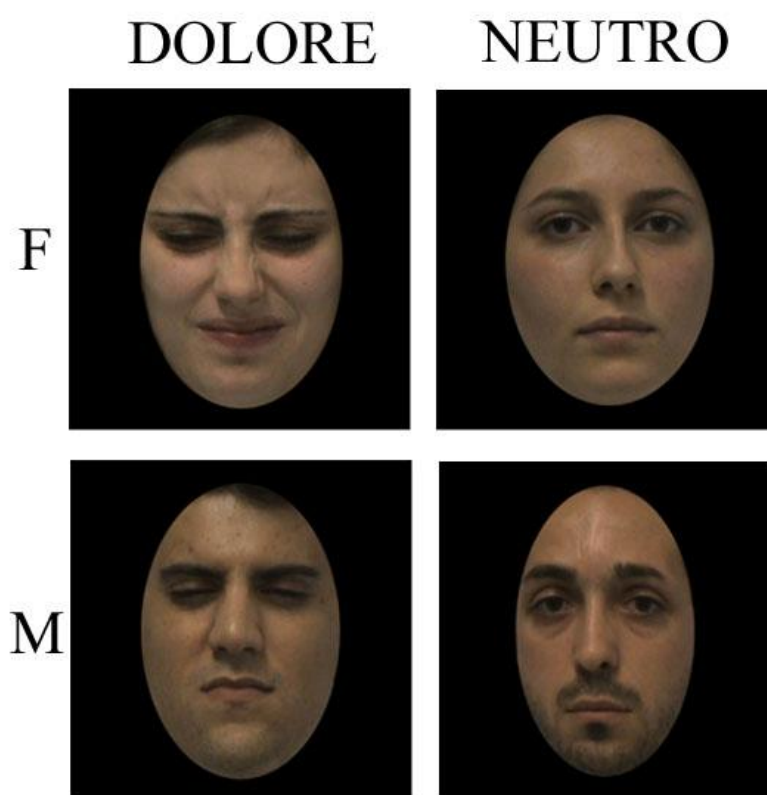


Figura 4.1: Esempio di espressioni facciali di dolore e neutre presentate durante gli esperimenti. F=femmina; M= maschio.

4.3. STUDIO COMPORTAMENTALE ESPLICITO

Il primo studio comportamentale è stato realizzato per verificare se la percezione di espressioni facciali di dolore influenzi l'elaborazione temporale e quale sia il meccanismo che media tale effetto. Ai partecipanti è stato richiesto di classificare un'espressione emotiva (D o N) e di eseguire un compito di produzione temporale. Inizialmente i due compiti venivano somministrati separatamente per consentire una valutazione basale delle due abilità (percezione temporale e riconoscimento emotivo). In particolare, il compito di classificazione dell'espressione consentiva di misurare la capacità dei partecipanti allo studio di riconoscere espressioni di dolore (tempi di reazione). Ci si aspettava che i tempi di risposta fossero comparabili nelle due condizioni D ed N. Il compito temporale prevedeva, invece, che i soggetti apprendessero a produrre un intervallo di una durata specifica (3 s); l'intervallo prodotto veniva considerato corretto se compreso fra 2850 ms e 3150 ms.

4.3.1 MATERIALI E METODI

4.3.1.1 Partecipanti

Hanno partecipato allo studio 17 soggetti di sesso femminile (età media $21,8 \pm 1,35$; range 19-25). Il protocollo sperimentale è stato approvato dal comitato etico provinciale di Modena; tutti i partecipanti allo studio hanno dato il loro consenso informato alla partecipazione allo studio.

4.3.1.2 Procedura

Il protocollo sperimentale era costituito da 3 differenti compiti: 1) riconoscimento dell'espressione facciale; 2) training; 3) *dual-task*.

Riconoscimento dell'espressione facciale. Nel compito di riconoscimento dell'espressione i soggetti dovevano classificare il più velocemente e accuratamente possibile l'espressione del volto che compariva al centro dello schermo come neutra (N; pressione del tasto “j” o “l” della tastiera del computer mediante il quale erano somministrati gli stimoli) o di dolore (D; pressione del tasto “l” o “j”). L'associazione della risposta al tasto è stata controbilanciata fra i soggetti.

Allenamento. Durante l'allenamento i partecipanti dovevano apprendere a produrre un intervallo temporale della durata di 3 s. Era richiesta la pressione del tasto “k” per indicare l'inizio dell'intervallo; la pressione di “k” corrispondeva alla comparsa di una freccia al centro dello schermo; trascorsi 3 s, i soggetti dovevano premere il tasto “j” o “l” a seconda della direzione della freccia. Un feedback visivo ed uno sonoro indicavano se l'intervallo prodotto fosse corretto, troppo corto o troppo lungo (Figura 4.2). Affinché si potesse passare alla fase di *dual-task*, la media degli intervalli prodotti dai soggetti doveva essere compresa fra 2850 ms e 3150 ms; qualora non venisse raggiunta l'accuratezza richiesta, veniva somministrato nuovamente il training (versione breve).

Dual-task. Il *dual-task* richiedeva ai soggetti di produrre un intervallo temporale specifico (3 s) e contemporaneamente di classificare l'espressione del volto come N o D. Il partecipante doveva iniziare a produrre l'intervallo temporale premendo il tasto “k”. Alla pressione di “k” corrispondeva la comparsa di un volto N o D. Dopo 3 secondi il soggetto doveva premere il tasto “j” se il volto esprimeva dolore, il tasto “l” qualora fosse neutro. L'associazione delle risposte ai tasti è stata controbilanciata fra i soggetti. Ai soggetti non è stato richiesto di non utilizzare strategie di conteggio sub vocale.

Al termine dell'esperimento ai soggetti venivano mostrati nuovamente tutti i 38 stimoli due volte; essi dovevano valutare sia l'intensità dell'espressione che, la quantità di dolore in essa contenuta su una scala da 0 a 10.

Durante l'esperimento i partecipanti erano seduti di fronte allo schermo di un computer; la presentazione degli stimoli e la raccolta dei dati comportamentali sono state svolte utilizzando il software Superlab 4.5 (<https://cedrus.com/superlab/>).

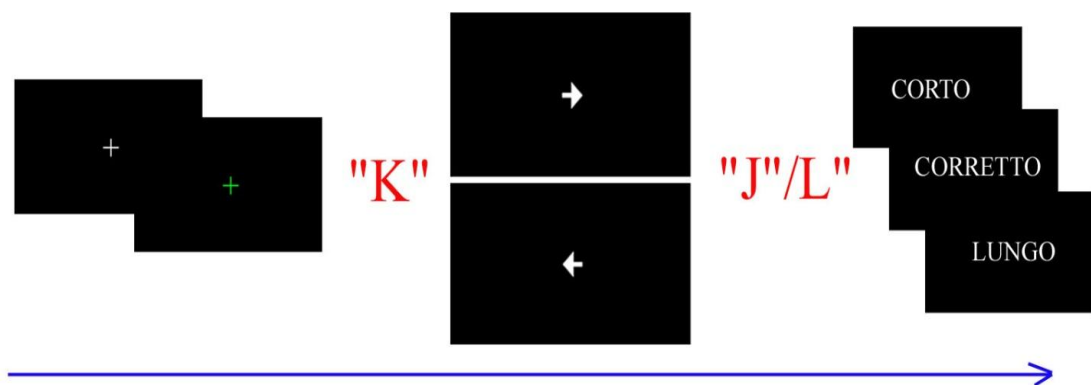


Figura 4.2: Durante la fase di allenamento, venivano presentati in sequenza al centro dello schermo i seguenti stimoli: una croce bianca (1,5 s), una croce verde (fino alla pressione del tasto “k”), una freccia rivolta verso destra o verso sinistra (ad indicare quale tasto dovesse premere il soggetto per definire la fine dell’intervallo, “j” o “l”), ed un feedback visuo/acustico (500 ms; che indicava l’accuratezza dell’intervallo prodotto).

4.3.1.3 Analisi dei dati

I dati comportamentali relativi al compito di percezione dell'espressione e del *dual-task* sono stati analizzati mediante *t*-test (tempi di reazione e intervallo temporale prodotto) e Test di Wilcoxon (percentuali di accuratezza) classificando i trial come D o N in base alle risposte fornite dai soggetti. Gli stessi test sono stati utilizzati per confrontare rispettivamente l'intervallo medio prodotto e le percentuali di accuratezza nel *dual-task* e nel training.

4.3.2 RISULTATI

Nel compito di riconoscimento dell'espressione i tempi di reazione erano comparabili nelle due condizioni sperimentali (D ed N). L'intervallo medio prodotto nella fase di allenamento era di 3025,2 ms, con un'accuratezza media del 52,4 %. Confrontando l'allenamento e il *dual-task*, l'intervallo prodotto era in media significativamente più lungo nel *dual-task* (3442,4 ms) rispetto al training (3025,2 ms; $t = 3,47$, $p < 0.05$); tale differenza si associava ad una riduzione significativa dell'accuratezza nel *dual-task* (22 %) rispetto alla fase di allenamento (52,2 %; $T = 3$, $p < 0,001$). Nel *dual-task* l'intervallo prodotto (dolore, 3447 ms; neutro, 3439 ms) e la percentuale di accuratezza (dolore, 22,8 %; neutro, 21,3 %) nella condizione dolore risultavano tuttavia comparabili alla condizione neutra (Tabella 4.2).

Tabella 4.2. Risultati comportamentali fase di training e dual-task.

	ALLENAMENTO	DUAL-TASK Media totale	DUAL-TASK D	DUAL-TASK N
Intervallo	3025,2 ms	3442,4 ms	3447 ms	3439 ms
Accuratezza	52,4 %	22 %	22,8 %	21,3 %

4.4. STUDIO COMPORTAMENTALE IMPLICITO

L'obiettivo del secondo studio comportamentale era quello di indagare se il riconoscimento implicito del dolore sia in grado di influenzare la percezione del tempo. A questo scopo i volontari dovevano identificare il genere di volti D o N durante un compito di produzione temporale. Anche in questo caso i due compiti venivano somministrati prima separatamente. L'analisi dei tempi di risposta nel compito di classificazione di genere è stata fatta suddividendo i *trials* come D o N in base ai risultati della validazione degli stimoli. Tempi di risposta comparabili nelle due condizioni indicavano che la difficoltà nel riconoscimento di genere non era differente nelle due condizioni di interesse. Il compito temporale prevedeva, invece, che i soggetti apprendessero a produrre un intervallo della durata di 3 secondi (s); la media degli intervalli prodotti ($2850 < x < 3150$) consentiva di valutare se l'apprendimento individuale fosse sufficiente per procedere alla fase di *dual-task*.

4.4.1 MATERIALI E METODI

4.4.1.1 Partecipanti

Hanno partecipato allo studio 20 soggetti di sesso femminile (età media $24,6 \pm 3,3$; range 21-35). Il protocollo sperimentale è stato approvato dal comitato etico provinciale di Modena; tutti i partecipanti allo studio hanno dato il loro consenso informato alla partecipazione allo studio.

4.4.1.2 Procedura

L'esperimento prevedeva la somministrazione di tre diversi compiti: riconoscimento di genere, training, dual-task.

Riconoscimento di genere. Il primo compito che veniva somministrato ai partecipanti era un riconoscimento di genere, durante il quale veniva richiesto di classificare il più velocemente ed accuratamente possibile il genere (M o F) del volto (D o N) che compariva al centro dello schermo. Le risposte venivano date tramite la pressione dei tasti "j" e "l" della tastiera del computer mediante il quale venivano somministrati gli stimoli. L'associazione della risposta al tasto è stata controbilanciata fra i soggetti.

Allenamento. Nella fase di allenamento i soggetti dovevano apprendere a produrre un intervallo di 3 secondi (si veda *Procedura* studio comportamentale esplicito, paragrafo 3.1.2; Figura 2).

Dual-task. Infine veniva somministrato il *dual-task*, durante il quale si richiedeva ai soggetti di produrre un intervallo temporale specifico (3 s) e contemporaneamente di indicare il genere di un volto mostrante un'espressione N o D. Il partecipante doveva iniziare a produrre l'intervallo temporale premendo il tasto "k". Alla pressione di "k" corrispondeva la comparsa di un volto N o D. Dopo 3 secondi il soggetto doveva premere il tasto "j" se il volto apparteneva ad un uomo, il tasto "l" qualora appartenesse ad una donna. L'associazione delle risposte ai tasti è stata controbilanciata fra i soggetti. Ai soggetti non è stato richiesto di non utilizzare strategie di conteggio sub vocale.

Al termine dell'esperimento al soggetto venivano mostrati nuovamente tutti gli stimoli due volte; essi dovevano valutare sia l'intensità dell'espressione che, la quantità di dolore su una scala da 0 a 10.

Durante l'esperimento i partecipanti erano seduti di fronte allo schermo di un computer; la presentazione degli stimoli e la raccolta dei dati comportamentali sono state svolte utilizzando il software Superlab 4.5 (<https://cedrus.com/superlab/>).

4.4.1.3 Analisi dei dati

I tempi di reazione e l'intervallo medio prodotto nelle due condizioni di interesse sono stati confrontati mediante *t*-test; il Test di Wilcoxon è stato utilizzato per l'analisi delle percentuali di accuratezza degli intervalli nelle condizioni D ed N. L'intervallo medio prodotto e le percentuali di accuratezza indipendentemente dalla condizione sono state utilizzate per confrontare la prestazione dei soggetti nel *dual-task* rispetto al training.

4.4.2 RISULTATI

I tempi di reazione misurati nel compito di riconoscimento di genere erano comparabili nelle due condizioni di interesse (D, N). L'intervallo medio prodotto nel training era di 2986,5 ms, con un'accuratezza media del 46,6 %. L'intervallo medio prodotto nel *dual-task* (3550 ms) era significativamente diverso e più lungo di quello prodotto nella fase di training (2986,5 ms; $t = 4,34$, $p < 0,05$); nel *dual-task* era presente inoltre una riduzione dell'accuratezza (17,2 %) rispetto al training (46,6 %; $T = 2$, $p < 0,05$). Nonostante nel *dual-task* l'intervallo prodotto nella condizione dolore (3554 ms)

risultasse comparabile a quello prodotto nella condizione neutra (3546 ms), la percentuale di accuratezza nella condizione dolore (16,2 %) era significativamente diversa rispetto la condizione neutra (18,2 %; $T = 30,5$, $p < 0,05$; Tabella 4.3).

Tabella 4.3. Risultati comportamentali fase di training e dual-task.

	ALLENAMENTO	DUAL-TASK Media totale	DUAL-TASK D	DUAL-TASK N
Intervallo	2986,5 ms	3550 ms	3554 ms	3546 ms
Accuratezza	46,6 %	17,2 %	16,2 %	18,2 %

4.5. CONCLUSIONI STUDI COMPORTAMENTALI

I risultati suggeriscono che l'elaborazione di volti interferisca con i processi di stima temporale in entrambi i protocolli utilizzati (compito esplicito e implicito), in quanto sia l'intervallo prodotto che la percentuale di accuratezza erano significativamente diversi nella fase di training rispetto al *dual-task*. Nel *dual-task*, infatti, i soggetti tendevano a produrre intervalli più lunghi (sottostima temporale) e a essere meno accurati.

La percezione di espressioni facciali di dolore, tuttavia, sembra influenzare i processi di stima temporale soltanto implicitamente. Unicamente nel protocollo implicito vi era infatti una differenza significativa dell'accuratezza fra la condizione neutra e quella di dolore. Inoltre, seppur la differenza nell'intervallo prodotto nelle due condizioni di interesse non fosse statisticamente significativa, di fronte ad espressioni di dolore i partecipanti producevano intervalli mediamente più lunghi. Tale risultato suggerisce che percepire il dolore sul volto altrui catturi l'attenzione in modo automatico, provocando, in accordo con la SET, la perdita di alcuni degli impulsi generati dal pacemaker e determinando, di conseguenza, una sottostima temporale.

4.6. STUDIO fMRI

Gli studi comportamentali hanno mostrato la presenza di un'influenza dell'elaborazione implicita dell'espressione di dolore sui meccanismi di elaborazione temporale. L'esperimento fMRI è stato quindi costruito per evidenziare i correlati neurali di questa modulazione.

4.6.1 MATERIALI E METODI

4.6.1.1 Partecipanti

Hanno partecipato allo studio 30 soggetti sani destrimani (15 femmine; età media $21,7 \pm 2,2$, compresa fra i 19 e i 30 anni; scolarità media 13,6). Il protocollo sperimentale è stato approvato dal comitato etico provinciale di Modena; tutti i partecipanti allo studio hanno dato il loro consenso informato alla partecipazione allo studio.

4.6.1.2 Procedura

Il protocollo sperimentale prevedeva una fase di allenamento, eseguita fuori dallo scanner, ed una fase di test, svolta durante la scansione.

Fase di allenamento. I soggetti dovevano apprendere a produrre un intervallo temporale di 3 s. Alla comparsa di una croce verde al centro dello schermo dovevano premere il tasto centrale di una pulsantiera; questa pressione dava l'avvio all'intervallo soggettivo. Contemporaneamente alla pressione del tasto centrale appariva al centro dello schermo una freccia. La direzione della freccia indicava quale fosse il tasto da premere per terminare l'intervallo di tempo. Dopo 500 ms il computer forniva un feedback visuo-acustico riguardo l'accuratezza dell'intervallo prodotto (corretto, corto, lungo). I trials erano separati da un intervallo standard di 1500 ms definito da una croce bianca al centro dello schermo (Figura 4.3a). La fase di training prevedeva la somministrazione di 100 trials.

Fase di test. Nella fase di test è stato utilizzato un paradigma fMRI evento-correlato, durante il quale i partecipanti completavano 3 sessioni, ciascuna composta da 24 trials per un totale di 72 trial totali a soggetto.

In ciascun trial veniva richiesto ai soggetti di produrre l'intervallo temporale specifico (3 s) e contemporaneamente d'indicare il genere di un volto che mostrava

un'espressione N o D. Ciascun trial iniziava con la comparsa di una croce bianca al centro dello schermo (1 s), sostituita poi da una croce verde. Alla comparsa di quest'ultima, il partecipante dava avvio al suo intervallo soggettivo premendo il tasto centrale della pulsantiera. Alla pressione del tasto centrale corrispondeva la comparsa di un volto N o D. Dopo i 3 s soggettivi, il volontario doveva premere il tasto di sinistra se il volto apparteneva ad un uomo, quello di destra qualora appartenesse ad una donna (Figura 4.3b). L'associazione delle risposte ai tasti è stata controbilanciata fra i soggetti. Ai soggetti non è stato richiesto di non utilizzare strategie di conteggio sub vocale. La serie di stimoli utilizzata per l'esperimento consiste nei 38 volti, 27 D e 11 N, selezionati al termine della validazione. Gli stimoli venivano presentati con un angolo visivo di 18°, in ordine pseudo-random e non più di 3 volte per soggetto.

All'inizio e alla fine di ciascuna sessione sperimentale sono stati inseriti due blocchi di acquisizioni a riposo (*rest*) della durata di 15 e 16 secondi rispettivamente, durante i quali il soggetto doveva rimanere fermo con gli occhi chiusi, cercando di non pensare a niente di particolare. Al fine di isolare le attivazioni neurali associate alla risposta motoria, all'inizio di ogni sessione veniva chiesto al soggetto di eseguire una "Prova pulsanti"; quest'ultima consisteva nel premere il tasto centrale, quello di sinistra o quello di destra in accordo con lo stimolo che appariva sullo schermo (croce verde, freccia verso sinistra o verso destra).

Durante la sessione fMRI gli stimoli erano presentati attraverso un schermo remoto del sistema Esys compatibile con l'ambiente MRI (<http://www.invivocorp.com>); la presentazione e la registrazione delle risposte era controllata da un software sviluppato in Visual Basic 6 (http://digilander.libero.it/marco_serafini/stimoli_video/).

Al termine della scansione, al soggetto venivano mostrati nuovamente tutti gli stimoli due volte; essi dovevano valutare sia l'intensità dell'espressione che, la quantità di dolore su una scala da 0 a 10.

Infine sono state somministrate, 3 diverse scale di personalità:

- l' Interpersonal Reactivity Index (IRI, si veda Capitolo 3; Davis, 1980)
- il Behavioural Inhibition Scale/Behavioural Activation Scale-BIS/BAS (si veda Capitolo 3; Carver & White, 1994);
- la Pain Catastrophizing Scale (PCS; Sullivan, Bishop, & Pivik, 1995), uno strumento composto da 13 item elaborato per valutare il pensiero catastrofico utilizzando tre diverse sottoscale: ruminazione, magnificazione ed il sentirsi impotenti di fronte agli eventi.

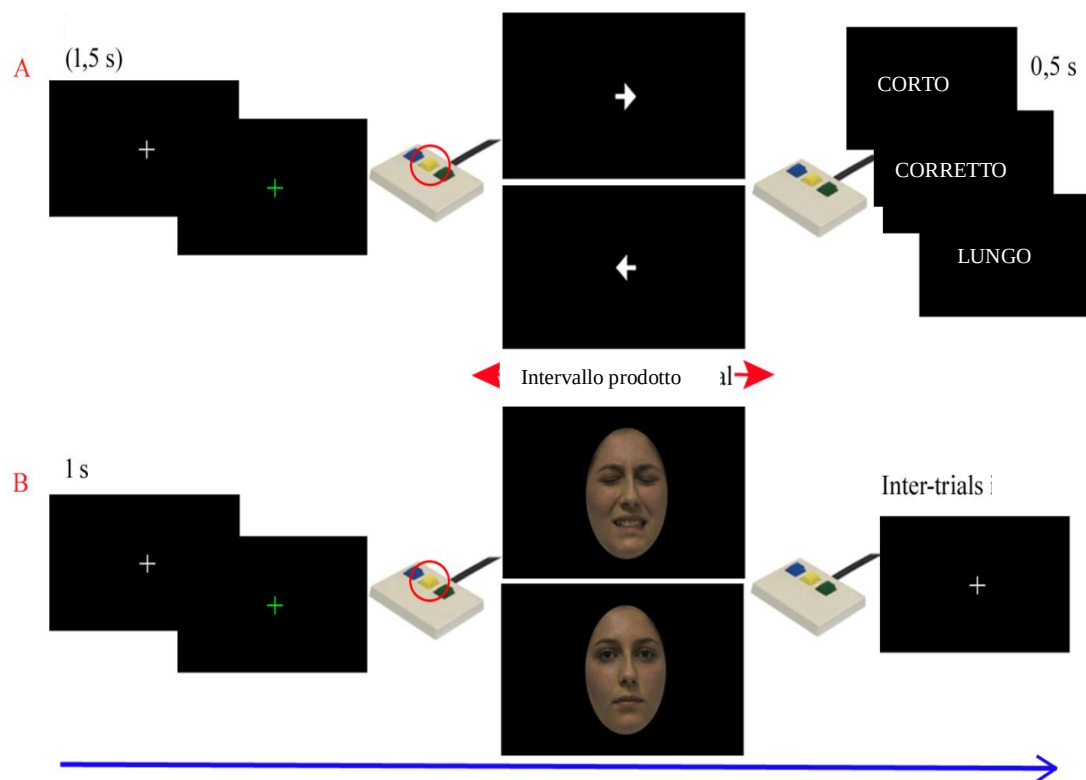


Figura 4.3: Schema della fase di allenamento (A) e della fase di test (B). A) Durante la fase di allenamento, erano presentati in sequenza al centro dello schermo i seguenti stimoli: una croce bianca (1,5 s), una croce verde (fino alla pressione del tasto centrale), una freccia rivolta verso destra o verso sinistra (per indicare quale tasto dovesse premere il soggetto per definire la fine dell'intervallo), e un feedback visuo-acustico (500 ms; che indicava l'accuratezza dell'intervallo prodotto).

B) Nella sessione fMRI venivano presentati gli stessi stimoli della fase di allenamento, ad eccezione delle frecce, che erano sostituite con volti maschili o femminili (neutri o che esprimevano dolore). In entrambe le sessioni veniva richiesta la produzione di un intervallo di 3 s in ciascun trial. In questa fase non veniva fornito nessun feedback sull'accuratezza dell'intervallo.

4.6.1.3 Analisi dei dati comportamentali

Le mediane degli intervalli prodotti dai soggetti durante la fase di allenamento erano comprese fra 1850 ms e 3150 ms, valori che consentivano il passaggio alla sessione fMRI.

La prestazione dei soggetti nel *dual-task* è stata valutata considerando la mediana degli intervalli prodotti ed il coefficiente di variazione (deviazione standard/media). L'analisi dell'andamento di questi due fattori nelle tre sessioni sperimentali è stata svolta mediante ANOVA 2x3, con il fattore "condizione" a due livelli (D, N) ed il fattore "sessione" a tre livelli (1, 2, 3). I confronti multipli *post hoc* sono stati eseguiti utilizzando il test di Scheffé.

Sono state implementate due regressioni lineari per valutare la relazione fra le mediane degli intervalli prodotti e le valutazioni di intensità espressiva e dolore date dai soggetti al termine della sessione sperimentale.

Infine, le valutazioni mediane del dolore percepito sono state confrontate nelle due categorie di stimoli (D, N) mediante *t*-test.

4.6.1.4 Acquisizione dei dati funzionali

Le immagini funzionali sono state acquisite con una RM 3T Philips Achieva (tempo di ripetizione, TR = 2000; 35 fette assiali di 3 mm; matrice 80x80; dimensione del voxel = 3x3x4 mm). In totale sono stati acquisiti 756 volumi, suddivisi in tre sessioni di 8 minuti e 24 secondi per ciascun volontario. È stata acquisita, inoltre, un'immagine anatomica ad alta risoluzione pesata in T1 di ogni soggetto per consentire la localizzazione anatomica. Il volume dell'immagine era costituito da 170 fette sagittali (TR = 9,9 ms; TE = 4,6 ms; matrice 256x256; dimensione del voxel = 1x1x1 mm). I dati sono stati preprocessati ed analizzati utilizzando Matlab 7.11 e SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). I volumi funzionali dei singoli partecipanti sono stati riallineati al primo volume acquisito, normalizzati al template MNI (Montreal Neurological Institute) di SPM12 e smussati con un kernel gaussiano FWHM di 9x9x12 mm. I dati funzionali di ciascun partecipante sono stati elaborati singolarmente in un'analisi di primo livello. La terza sessione di uno dei partecipanti è stata eliminata per l'eccessivo movimento (> 3 mm).

4.6.1.5 Analisi dei dati funzionali: GLM (Modello Generale Lineare)

I dati funzionali di ciascun soggetto sono stati analizzati utilizzando SPM12. Sono state effettuate due diverse analisi, la prima volta ad enfatizzare le attivazioni neurali sottostanti i meccanismi di produzione temporale (Analisi 1), l'altra, invece, quelle che mediano la percezione del dolore durante la produzione di un intervallo temporale (Analisi 2).

1) Analisi 1: *Modulazione dell'attività neurale associata alla produzione temporale*. Nella prima analisi sono state inserite due condizioni: D ed N. La durata dei singoli stimoli nelle due condizioni corrispondeva all'intervallo prodotto dal soggetto nel singolo trial. I contrasti di maggiore interesse erano: "D vs. N" e "D+N vs. risposta motoria".

2) Analisi 2: *Modulazione dell'attività neurale associata alla percezione del dolore durante la produzione di un intervallo temporale*. Nella seconda analisi l'inizio e la fine di ciascun intervallo soggettivo nei trials D ed N sono stati considerati separatamente. I trials sono stati classificati di conseguenza come: D-inizio (Di), D-fine (Df), N-inizio (Ni), N-fine (Nf). Gli eventi sono stati inseriti nell'analisi come puntuali, ovvero con durata 0 secondi, in quanto dati di letteratura dimostrano che la percezione dei volti avviene entro 120 ms dalla presentazione (Adolphs, 2002). Il contrasto di interesse era "Di vs. Ni".

Le matrici delle due analisi includevano le condizioni e la risposta motoria (prova pulsanti) come regressori di interesse. Gli artefatti di movimento stimati durante il riallineamento sono stati inclusi nelle analisi di primo livello come eventi di non interesse. Le immagini statistiche dei contrasti sono state utilizzate per l'analisi di gruppo effettuate con diversi *t*-test per campioni dipendenti.

4.6.1.6 Analisi dei dati funzionali: PPI (PsychoPhysiological Interaction)

Sono state implementate in SPM12 due analisi di interazione psico-fisiologica (Friston et al., 1997; Gitelman, Penny, Ashburner, & Friston, 2003) allo scopo di individuare interazioni funzionali tra aree cerebrali nelle diverse condizioni di interesse. In una prima analisi è stata considerata come *seed* l'area motoria supplementare (SMA), una regione cerebrale cruciale per il processo di accumulazione degli impulsi temporali (Morillon, Kell, & Giraud, 2009), risultato dal contrasto "D+N vs. risposta motoria" dell'analisi 1. Per la seconda analisi PPI è stato utilizzato il *cluster* localizzato nella

porzione posteriore del MTG di destra emersa dal contrasto “Di vs. Ni” dell’analisi 2 eseguita con il GLM. Studi recenti suggeriscono che SMA rappresenti l’accumulatore dell’orologio interno (Wiener et al., 2010), mentre MTG sembra coinvolto nella percezione di volti emotivi (Batty & Taylor, 2003; Blair, Morris, Frith, Perrett, & Dolan, 1999; Sabatinelli et al., 2011) e di volti che esprimono dolore (Budell et al., 2015).

Per ciascun partecipante sono state considerate le mappe dei contrasti “D vs. N” e “Di vs. Ni” per identificare il picco di attivazione rispettivamente nell’SMA e nel MTG. Attorno a ciascun picco di attivazione è stata costruita una sfera con un raggio di 6 mm, che definisce il volume di interesse (VOI; coordinate medie in MNI dell’SMA, $x=-2.2$, $y=-0.4$, $z=62.8$; coordinate medie in MNI del MTG, $x=59.7$, $y=-54.7$, $z=2.4$).

I dati funzionali di ciascun soggetto sono stati rimodellati con i seguenti regressori: i) l’andamento temporale nella regione di interesse (variabile fisiologica); ii) la condizione sperimentale, ovvero la visione di volti D o N durante la produzione di un intervallo temporale (variabile psicologica); iii) l’interazione fra la condizione sperimentale ed il segnale di attivazione della regione di interesse (PPI). Il regressore PPI rappresenta la variabile di interesse di questa analisi e l’immagine del contrasto di ciascuna analisi PPI a singolo soggetto ad essa corrispondente è stata utilizzata per l’analisi di secondo livello (analisi di gruppo eseguite mediante *t*-test per campioni dipendenti).

Sono state svolte, infine, delle analisi di regressione per esplorare se l’attività di regioni cerebrali correla con le misure comportamentali raccolte durante la fase di test e con alcune caratteristiche di personalità. Verranno descritte unicamente le correlazioni che hanno mostrato risultati significativi alla soglia considerata.

Le analisi sono state corrette per confronti multipli adottando una doppia soglia statistica (significatività combinata: intensità a livello di voxel, $p < 0,001$ non corretto, ed estensione spaziale) con $\alpha < 0.05$ (3dClustSim, https://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/doc/program_help/3dClustSim.html).

Le coordinate di SPM in MNI sono state trasformate in coordinate nello spazio Talairach (Talairach & Tour-noux, 1988) mediante la correzione di Matthew Brett (mni2tal: <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/mnispace.html>).

4.6.2 RISULTATI

4.6.2.1 Dati comportamentali

La mediana degli intervalli prodotti nella fase di training era di 2985 ms, valore compreso nell'intervallo di tolleranza per il passaggio alla sessione fMRI.

L'ANOVA sulle mediane degli intervalli prodotti nel *dual-task* mostrava un effetto principale del fattore "condizione" ($F_{(2,87)} = 5,13$; $p < 0,05$), ma non del fattore "sessione". Le analisi *post hoc* hanno rivelato che i volontari producevano intervalli più lunghi nella condizione P (3372 ms) rispetto alla condizione N (3333; $p < 0,05$), indipendentemente dalla sessione. Non è stato rilevato nessun effetto significativo nell'ANOVA sui coefficienti di variazione, né per la "sessione", né per la "condizione", mostrando la consistenza dell'effetto di modulazione che le condizioni sperimentali esercitavano sul tempo.

È stata individuata una correlazione negativa fra le mediane degli intervalli prodotti e le mediane del dolore percepito soggettivamente ($r = -0,37$, $p < 0,05$).

Infine, le valutazioni mediane del dolore percepito erano significativamente differenti e maggiori per gli stimoli D rispetto agli stimoli N ($t = 20,4$; $p < 0,001$), confermando l'attendibilità della validazione degli stimoli.

4.6.2.2 Dati funzionali: GLM

1) Analisi 1: Modulazione dell'attività neurale associata alla produzione temporale

Il contrasto "P+N vs. risposta motoria" è stato stimato al fine di esplorare il circuito neurale che media la produzione temporale. Tale confronto ha mostrato, come atteso, aumenti di segnale localizzati in regioni cerebrali descritte in letteratura come cruciali per l'elaborazione del tempo: l'SMA, l'insula anteriore (IA), l'IFG ed il giro angolare dell'emisfero destro, la corteccia cingolata media (MCC), il cervelletto, l'ippocampo, il talamo, il putamen ed il nucleo caudato bilateralmente. Sono stati rilevati cluster di attivazione anche nel giro fusiforme e nei giri occipitali medio e inferiore bilateralmente (Tabella 4.4; Figura 4.4).

2) Analisi 2: Modulazione dell'attività funzionale associata alla percezione del dolore durante la produzione di un intervallo temporale

Il contrasto di interesse Di vs Ni mostrava l'attivazione della porzione posteriore del MTG di destra (Tabella 4.5; Figura 4.6).

Tabella 4.4. Modulazione dell'attività neurale associata alla produzione temporale.

				<i>Coordinate Spaziali</i>					
				<i>MNI</i>			<i>Tal</i>		
<i>Regioni Anatomiche</i>	<i>Lato</i>	<i>k</i>	<i>Z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
Giro occipitale medio (BA 17, 18), giro fusiforme (BA 19, 37), cervelletto	S/D	1469	> 8	-27	-88	-10	-27	-86	-4
			> 8	-15	-94	-10	-15	-91	-4
			> 8	27	-91	2	27	-88	6
Ippocampo, paraippocampo, talamo, nucleo caudato (corpo e coda), putamen	S/D	1002	7.22	27	-28	-2	27	-27	0
			6.76	-27	-31	-2	-27	-30	0
			6.21	-3	-19	18	-3	-18	17
Area motoria supplementare (BA 6), cingolo medio (BA 24, 32)	S	382	6.50	-3	-1	66	-3	2	61
			5.79	-3	11	46	-3	13	42
			5.68	-6	17	38	-6	18	34
Amigdala, ippocampo, giro paraippocampale (BA 34, 28)	S	67	5.71	-18	-4	-14	-18	-4	-12
Giro frontale medio e inferiore (BA 9)	D	50	5.68	57	11	34	56	12	31
			5.35	54	8	42	53	10	38
Insula anteriore (BA 13)	D	31	5.32	30	20	14	30	20	12
Giro frontale medio (BA 6)	S	32	5.27	-48	-7	50	-48	-4	46
			4.84	-45	2	54	-45	4	50
Giro angolare (BA 39)	D	11	4.95	30	-61	46	30	-57	45
Amigdala, giro paraippocampale (BA 34)	D	19	4.82	18	-1	-18	18	-2	-15

Risultati del contrasto “D+N > risposta motoria”; $p < 0.05$ corretto FWE, $k \geq 10$ voxel.

BA= Area di Broadman, D= destra, S= sinistra

Tabella 4.5. Modulazione dell’attività funzionale associata alla percezione del dolore durante la produzione di un intervallo temporale.

				<i>Coordinate Spaziali</i>					
				<i>MNI</i>			<i>Tal</i>		
<i>Regioni anatomiche</i>	<i>Lato</i>	<i>k</i>	<i>Z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
Giro temporale medio e superiore (BA 21, 22)	D	70	3.99	60	-55	2	59	-53	5
			3.97	60	-43	2	59	-42	4

Risultati del contrasto “Di vs Ni”; corretto per confronti multipli, $\alpha < 0.05$ (3dClustSim: intensità a livello di voxel $p < 0.001$, $k \geq 64$ voxel).
 BA= Area di Broadman, D= destra, S= sinistra

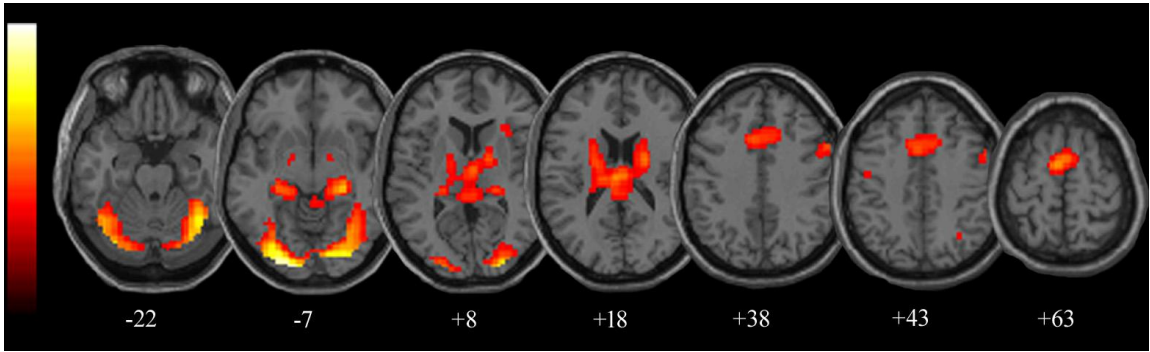


Figura 4.4: Risultati del contrasto “D+N vs risposta motoria”; le attivazioni sono visualizzate su fette assiali di un’anatomica T1 standard di SPM12 ($p < 0.05$ corretto FWE, $k \geq 10$).

4.6.2.3 Dati funzionali: PPI

3) *Connettività funzionale della SMA*

La percezione di espressioni di dolore durante un compito temporale modula la connettività funzionale della SMA con diverse regioni corticali fra cui la corteccia cingolata anteriore (ACC), il MCC, l'AI e l'IFG, il cervelletto, il giro linguale ed il giro fusiforme bilateralmente (Tabella 4.6; Figura 4.5). Nessuna correlazione negativa sopravvive invece alla soglia di correzione considerata.

4) *Connettività funzionale del MTG*

L'analisi PPI ha mostrato che, durante l'osservazione di espressioni di dolore vs. volti neutri, l'attività neurale del MTG è correlata con l'attività funzionale di un circuito di aree coinvolte nell'elaborazione temporale. In particolare, è emerso un aumento dell'attivazione delle cortecce sensorimotorie di sinistra, dell'AI e del GFI, del MCC, dell'SMA bilateralmente, del cervelletto, del putamen, del nucleo caudato e del globus pallidus. Un significativo aumento dell'attività è stato rilevato, inoltre, nel giro fusiforme e nel giro occipitale medio di entrambi gli emisferi (Tabella 4.7a; Figura 4.6).

Le regioni che mostrano invece una correlazione negativa con l'attività funzionale del MTG sono l'insula posteriore, l'ACC, le cortecce somatosensoriali primaria e secondaria, aree corticali coinvolte nella percezione del dolore (Apkarian, Bushnell, Treede, & Zubieta, 2005; Favilla et al., 2014; Lamm, Decety, & Singer, 2011) ed in aree cruciali per l'elaborazione temporale come la corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC). Il lobulo parietale superiore destro, il giro occipitale medio di sinistra, il precuneo/cingolo posteriore ed il giro frontale superiore bilaterale correlano anch'essi negativamente con il MTG (Tabella 4.7b; Figura 4.6).

Tabella 4.6. Connettività funzionale della SMA durante la percezione di espressioni di dolore e l'esecuzione di un compito temporale.

				<i>Coordinate Spaziali</i>					
				<i>MNI</i>			<i>Tal</i>		
<i>Regioni Anatomiche</i>	<i>Lato</i>	<i>k</i>	<i>Z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
Giro occipitale medio e inferiore (BA 17, 19), giro fusiforme (BA 37), cervelletto	S	761	4.65	-9	-97	2	-9	-94	7
			4.55	-12	-82	-22	-12	-80	14
			4.47	-18	-94	-2	-18	-91	3
Corteccia cingolata anteriore e media (BA 24, 32), area motoria supplementare (BA 6)	S/D	363	4.63	6	20	38	6	21	34
			4.15	6	8	66	6	11	60
			3.95	-6	2	62	-6	5	57
Insula anteriore (BA 13), giro frontale inferiore (BA 44)	D	108	3.95	36	17	10	36	17	8
			3.86	54	11	22	53	12	20
			3.42	45	14	-2	45	13	-2

I risultati sono stati corretti per confronti multipli, $\alpha < 0.05$ (3dClustSim: intensità a livello di voxel $p < 0.001$, $k \geq 69$ voxel).

BA= Area di Broadman, D= destra, S= sinistra

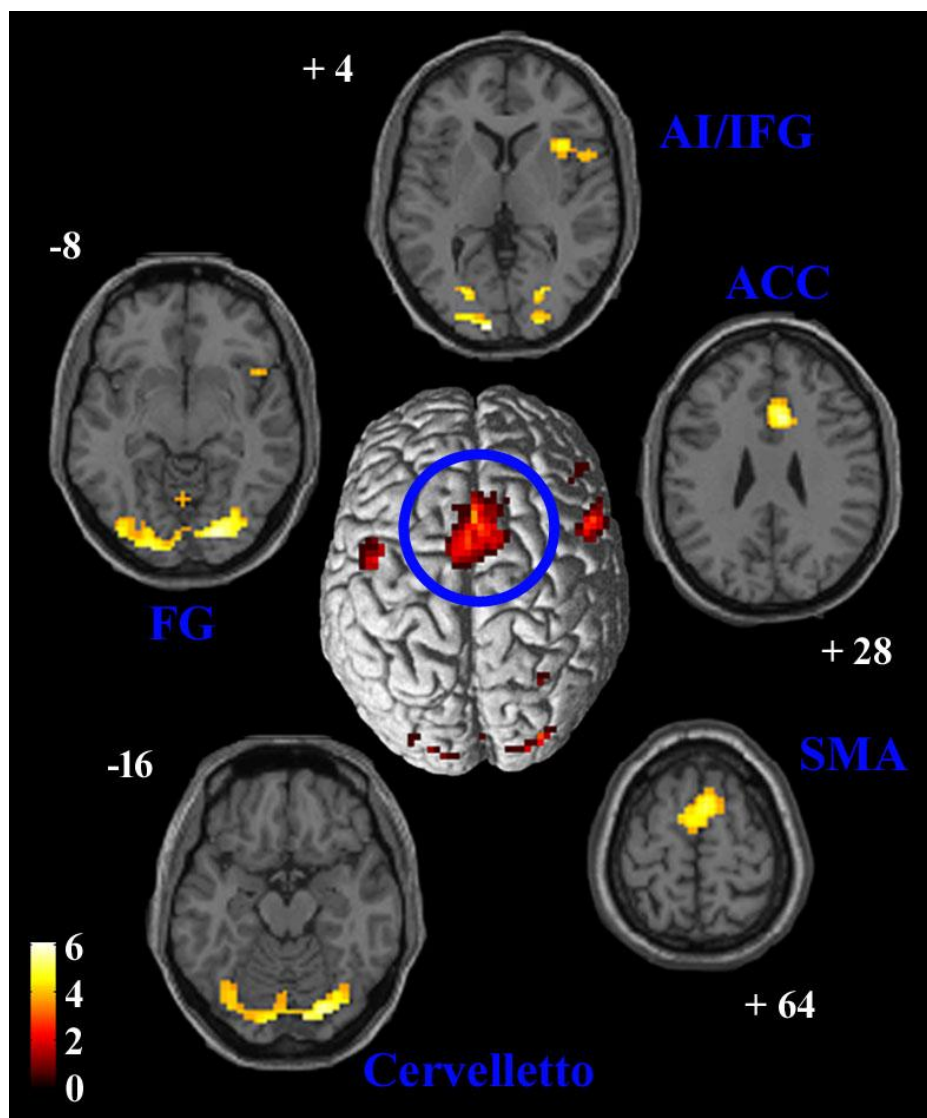


Figura 4.5: Risultati dell'analisi PPI con seme nella SMA (cerchio blu). La correzione per confronti multipli è stata eseguita considerando una soglia combinata (3dClustSim): $p < 0,001$ (non corretto), a livello del voxel, $k > 69$.

Tabella 4.7. Connettività funzionale del MTG durante la percezione di espressioni di dolore e l'esecuzione di un compito temporale.

					<i>Coordinate Spaziali</i>					
					<i>MNI</i>			<i>Tal</i>		
	<i>Regioni Anatomiche</i>	<i>Lato</i>	<i>k</i>	<i>Z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
A	Giro occipitale medio (BA 17), giro fusiforme (BA 19, 37), cervelletto	S	692	4.86	-36	-58	-18	-36	-57	-12
				4.83	-27	-85	-6	-27	-83	-1
				4.75	-15	-94	-2	-15	-91	-3
	Giro occipitale medio (BA 18), giro fusiforme (BA 19, 37), cervelletto	D	806	4.75	30	-52	-22	30	-51	-16
				4.71	42	-46	-6	42	-45	-3
				4.64	30	-85	-6	30	-83	-1
	Corteccia somatosensoriale primaria (BA 3), corteccia motoria primaria (BA 4), corteccia premotoria (BA 6)	S	205	4.63	-36	-10	62	-36	-7	57
				4.14	-51	-7	46	-50	-5	43
				3.75	-30	-25	50	-30	-22	47
	Area motoria supplementare (BA 6), corteccia del cingolo media (BA 24, 32)	S/D	339	4.52	-3	-1	62	-3	2	57
				3.74	12	20	34	12	21	30
	Putamen, globus pallidus	S	311	4.47	-21	-1	6	-21	-1	6
				4.00	-24	-13	6	-24	-12	6
				3.77	-30	-31	2	-30	-30	3
	Putamen, globus pallidus, nucleo caudato, insula anteriore (BA 13), giro frontale inferiore (BA 47)	D	434	4.34	18	5	2	18	5	2
				3.85	36	23	2	36	22	1
				3.82	48	11	22	48	12	20

B	Insula posteriore (BA 13), corteccia somatosensoriale primaria e secondaria (S I, S II), giro temporale superiore (BA 41)	D	289	4.97	48	-19	14	48	-18	14
				4.85	45	-10	14	45	-9	13
				4.30	60	-19	14	59	-18	14
	Lobulo parietale superiore (BA 5), corteccia somatosensoriale primaria (BA 3), precuneo/cingolo posteriore (BA 31)	S/D	430	4.86	21	-46	70	21	-41	67
				4.66	27	-37	70	27	-33	66
				4.11	-15	-40	38	-15	-37	37
	Corteccia cingolata anteriore (BA 24, 32), giro frontale mediale (BA 10)	D	252	4.74	3	50	2	3	49	-1
	Giro frontale medio e superiore (BA 8, 9)	S	210	4.28	-21	29	46	-21	30	41
				4.11	-24	14	58	-24	16	53
				4.09	-30	17	42	-30	18	38
	Giro frontale medio e superiore (BA 8, 9)	D	120	4.24	21	29	42	21	30	37
				3.90	30	23	46	30	24	41
	Giro occipitale medio (BA 19), giro angolare (BA 39)	S	95	4.07	-33	-79	38	-33	-75	39
				4.05	-39	-76	30	-39	-72	31
	Precuneo/cingolo posteriore (BA 23, 31)	S	103	3.90	-12	-64	22	-12	-61	23
				3.56	-12	-88	26	-12	-84	28

A) PPI positiva; B) PPI negativa.

I risultati sono stati corretti per confronti multipli, $\alpha < 0.05$ (3dClustSim: intensità a livello di voxel $p < 0.001$, $k \geq 70$ voxel).

BA= Area di Broadman, D= destra, S= sinistra

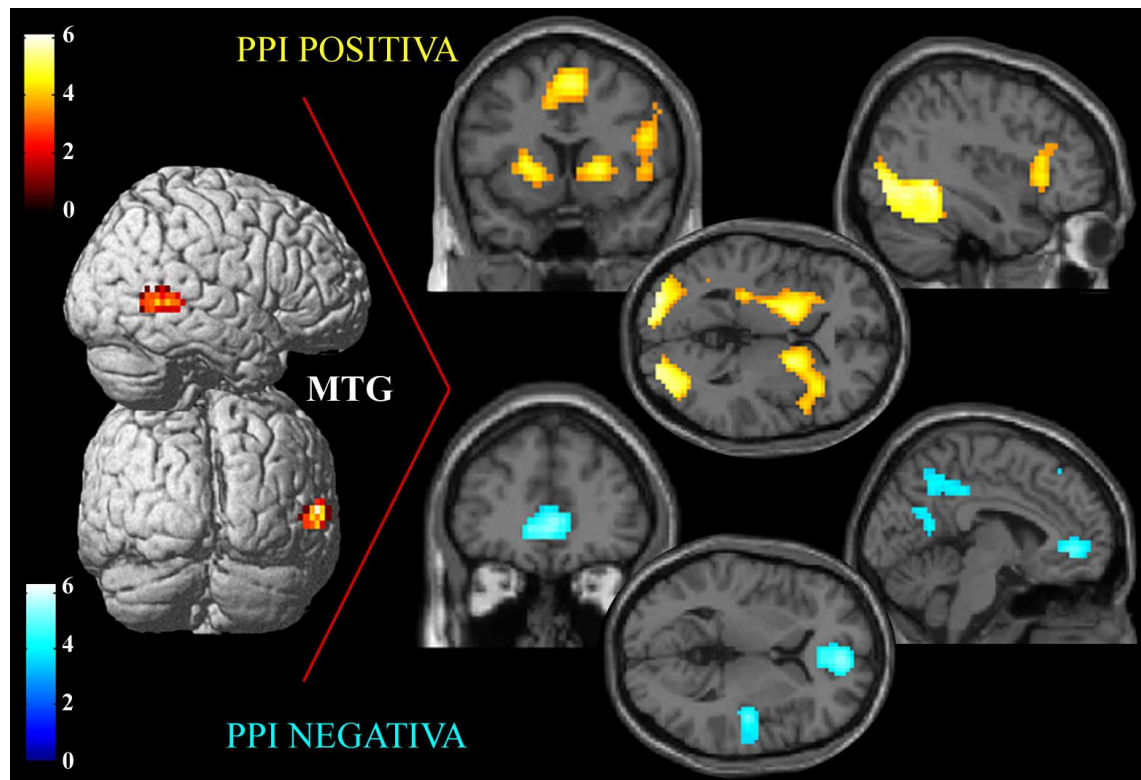


Figura 4.6: Risultati della PPI fra il segnale neurale del MTG di destra e la variabile psicologica di interesse (osservazione implicita di espressioni di dolore durante un compito di produzione temporale).

Sinistra: Attivazione di MTG dell'emisfero destro durante l'osservazione di volti D; i risultati sono visualizzati sul rendering di superficie del cervello di SPM12.

Destra: PPI positiva (in alto) e negativa (in basso) fra il segnale neurale estratto dal MTG e la variabile psicologica di interesse; le attivazioni sono visualizzate su fette coronali, assiali e sagittali di un'anatomica T1 standard.

I risultati sono stati corretti utilizzando una soglia combinata, $\alpha < 0,05$ (3dClustSim): intensità a livello di voxel con $p < 0,001$ (non corretto), $k > 64$ nell'analisi GLM, $k > 70$ per le analisi PPI.

5) *Correlazione fra connettività funzionale della SMA durante l'osservazione di espressioni di dolore e le mediane degli intervalli prodotti.*

La connettività funzionale fra la SMA, alcune regioni frontali bilaterali (corteccia orbito-frontale, giro frontale superiore, IFG), l'ACC e il giro angolare destro è modulata dalla lunghezza dell'intervallo prodotto quando i soggetti osservano volti che esprimono dolore (contrasto D vs N; Tabella 4.8a; Figura 4.7).

6) *Correlazione fra connettività funzionale della GTM durante l'osservazione di espressioni di dolore e la scala BIS.*

La PPI fra l'attività del MTG e la variabile psicologica di interesse (l'osservazione di espressioni di dolore durante l'elaborazione temporale) ha mostrato una modulazione dell'ACC e della corteccia prefrontale mediale se correlata con i punteggi ottenuti alla scala BIS (Tabella 4.8b; Figura 4.7).

Tabella 4.8. Correlazione fra connettività funzionale della SMA durante l'osservazione di espressioni di dolore e le mediane degli intervalli prodotti (A) e Correlazione fra connettività funzionale della MTG durante l'osservazione di espressioni di dolore e la scala BIS (B).

					<i>Coordinate Spaziali</i>					
					<i>MNI</i>			<i>Tal</i>		
	<i>Regioni Anatomiche</i>	<i>Lato</i>	<i>k</i>	<i>Z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
A	Giro frontale superiore mediale (BA 10), corteccia orbitofrontale mediale (BA 11), corteccia cingolata anteriore (BA 32)	S/D	388	4.26	6	56	26	6	55	21
				4.11	12	56	-6	12	54	-8
				4.04	-15	53	-2	-15	51	-4
	Giro frontale inferiore, corteccia prefrontale ventrolaterale (BA 47)	S	102	3.87	-39	35	-10	-39	33	-10
				3.63	-51	32	-10	-50	31	-10
				3.49	-45	44	-6	-45	42	-7
	Giro angolare (BA 39)	D	86	3.82	39	-55	30	39	-52	30
B	Corteccia cingolata anteriore (BA 32), corteccia prefrontale mediale (BA 9)	S/D	150	4,93	15	44	22	15	44	18
				4,09	-6	44	22	-6	44	18
				3,46	3	59	10	3	58	6
	Giro frontale superiore (BA 8), corteccia prefrontale mediale (BA 9)	S/D	195	4,77	12	47	42	12	47	36
				4,35	-12	29	50	-12	30	45
				4,21	-6	35	50	-6	36	44

I risultati sono stati corretti per confronti multipli, $\alpha < 0.05$ (3dClustSim): intensità a livello di voxel $p < 0.001$, $k \geq 68$ voxel (A), $k \geq 70$ (B).

BA= Area di Broadman, D= destra, S= sinistra

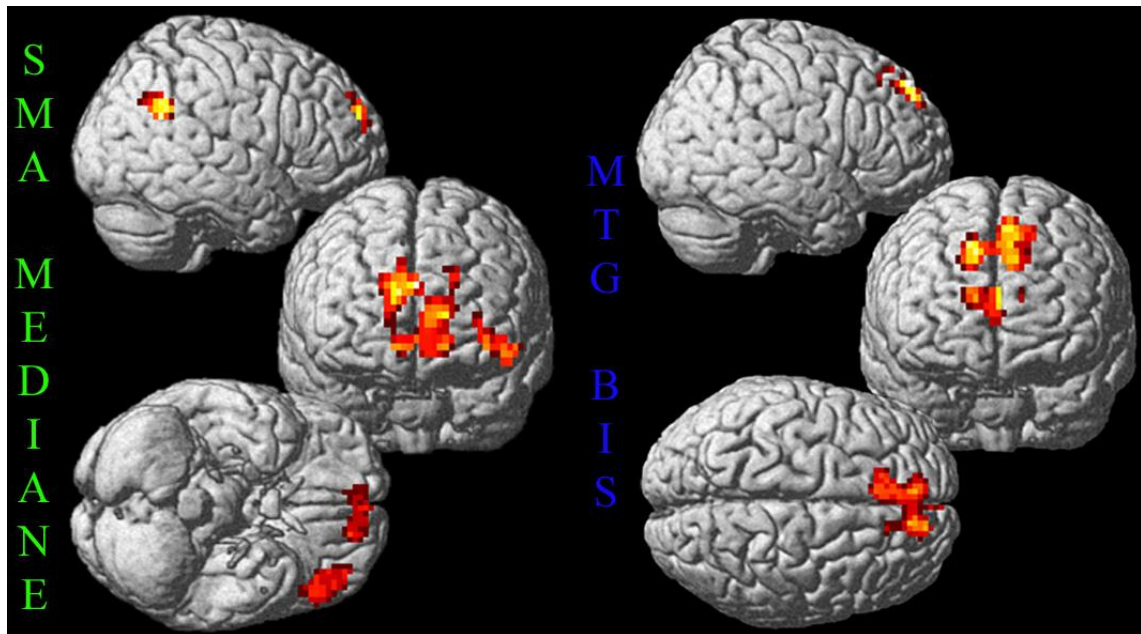


Figura 4.7: Risultati delle correlazioni fra la PPI dell'SMA e le mediane degli intervalli prodotti (a sinistra); risultati delle correlazioni fra la PPI del MTG ed il punteggio ottenuto alla scala BIS (a destra).

I risultati sono stati corretti utilizzando una soglia combinata, $\alpha < 0,05$ (3dClustSim): intensità a livello di voxel con $p < 0,001$ (non corretto), $k \geq 68$, $k \geq 70$.

4.7. DISCUSSIONE

Il nostro studio fornisce la prima dimostrazione che osservare espressioni facciali di dolore interferisce con i processi temporali sia a livello comportamentale, che neurale. Il MTG di destra sembra rivestire un ruolo chiave in questa modulazione dell'espressione di dolore sul tempo, in quanto media l'interazione funzionale fra il circuito neurale che elabora il dolore e quello che sottende il processamento delle informazioni temporali.

In particolare, i risultati degli esperimenti mostrano che a) i partecipanti producono intervalli più lunghi (sottostima) quando osservano volti che esprimono dolore rispetto a quando osservano volti neutri; b) l'osservazione implicita di espressioni di dolore durante un compito di produzione temporale modula l'attività del MTG di destra; c) la connettività funzionale fra la SMA e diverse regioni corticali correla con l'intervallo prodotto durante l'osservazione di volti che esprimono dolore; d) l'attività neurale del MTG di destra correla positivamente con l'attività di regioni che mediano i processi temporali, mentre correla negativamente con l'attività di aree coinvolte nei processi decisionali e nell'elaborazione del dolore; e) il MTG è funzionalmente connesso con regioni coinvolte nei meccanismi di controllo cognitivo se correlato con i punteggi ottenuti alla scala BIS.

Meccanismi alla base della sottostima temporale. Secondo la teoria dell'orologio interno l'esperienza soggettiva del tempo può essere modulata dall'attenzione e dal livello di attivazione (*arousal*). L'aumento dell'*arousal* determinerebbe un aumento della velocità di funzionamento del generatore di impulsi causando un effetto di sovrastima temporale (Cheng et al., 2016; Gibbon, 1977; Gibbon et al., 1984). L'attenzione selettiva controllerebbe invece l'interruttore dell'orologio interno: quando l'attenzione si sposta dal tempo, l'interruttore si chiude in ritardo o si apre e si chiude ritmicamente provocando la perdita di alcuni degli impulsi e, di conseguenza, una sottostima dell'intervallo (Coull, 2004; Zakay, 2005). I nostri dati suggeriscono dunque che le distorsioni temporali dovute a stimoli associati al dolore siano dovuti all'attenzione. A sostegno dell'ipotesi attenzionale, diversi studi hanno dimostrato come di fronte al dolore le risorse attentive individuali siano automaticamente re-indirizzate verso di esso, riducendone la disponibilità per le altre attività cognitive contingenti (Eccleston & Crombez, 1999). In particolare, sono stati riportati deficit attenzionali in pazienti affetti da dolore cronico

(Dick, Eccleston, & Crombez, 2002; Moriarty et al., 2011) e un peggioramento della prestazione di soggetti sani in compiti che richiedono elevate risorse attentive durante l'esposizione a stimolazioni nocicettive (Buhle & Wager, 2010). Questi dati sono stati confermati da studi sui potenziali evento-correlati (ERPs), nei quali è stata descritta una riduzione della P300, una componente strettamente associata alla distribuzione delle risorse attentive (Polich, 2012), in soggetti sani sottoposti a stimoli dolorosi (Lorenz & Bromm, 1997; Rosenfeld, 1991) ed in pazienti con dolore cronico (Alanoğlu et al., 2005) durante la somministrazione di stimoli uditivi nuovi ed inattesi (paradigma *oddball*).

Studi precedenti hanno indagato l'effetto di stimolazioni nocicettive sul tempo riportando risultati controversi (Falk & Bindra, 1954; Hare, 1963; Hellström & Carlsson, 1997; Ogden et al., 2015). È plausibile, tuttavia, pensare che le stimolazioni nocicettive reali siano maggiormente attivanti rispetto l'osservazione di espressioni facciali di dolore, soprattutto quando queste ultime sono elaborate implicitamente. L'effetto comportamentale rilevato in questo studio durante l'osservazione di espressioni di dolore potrebbe quindi non essere comparabile a quanto accade durante stimolazioni nocicettive. Sarebbe interessante, inoltre, valutare tale effetto sul tempo utilizzando compiti temporali diversi, in quanto studi precedenti hanno riportato modulazioni temporali differenti in funzione del compito utilizzato (Gil & Droit-Volet, 2011). È importante sottolineare che la nostra ipotesi di un effetto attenzionale dell'espressione di dolore sul tempo si basa esclusivamente sul dato comportamentale (sottostima), in quanto non è stato quantificato l'effetto di cattura attenzionale delle espressioni di dolore e non sono state raccolte misure, comportamentali o fisiologiche, del livello di attivazione. Una limitazione dello studio consiste, infine, nell'aver utilizzato soltanto un'espressione emotiva (dolore); non è dunque possibile dimostrare che l'effetto di cattura attenzionale sia specifico per l'espressione di dolore, poiché potrebbe essere dovuto alla maggiore intensità dell'espressione di dolore rispetto alla neutra.

Modulazione dei circuiti neurali che mediano la percezione temporale e l'elaborazione dell'espressione di dolore. I dati funzionali di questo studio hanno dimostrato che l'osservazione implicita di espressioni di dolore (vs espressioni neutre) durante un compito di produzione temporale modula l'attività del MTG di destra. Una recente metanalisi (Sabatinelli et al., 2011) ha dimostrato che questa regione temporale, insieme al giro fusiforme anteriore, al giro temporale superiore, al giro occipitale inferiore e ad alcune regioni frontali (IFG, giro frontale medio, corteccia prefrontale

mediale e ventro-mediale), si attiva in modo specifico durante l'elaborazione di volti emotivi. Budell et al. (2015) si sono occupati, inoltre, di identificare quali siano le aree cerebrali che elaborano selettivamente la componente emotiva rispetto alle caratteristiche motorie dell'espressione facciale di dolore. Il protocollo fMRI adottato dagli autori richiedeva ai soggetti di imitare i movimenti facciali osservati in un video o di esprimere con il proprio volto il dolore osservato. I risultati hanno mostrato che l'IFG, il MTG e il solco temporale superiore/giro temporale superiore, una regione corticale implicata nell'analisi del movimento biologico (Grosbras et al., 2012; Grossman et al., 2005), erano attive quando il soggetto prestava attenzione al significato dell'espressione facciale, mentre l'attivazione del lobulo parietale inferiore era maggiormente associata al movimento del soggetto.

Due precedenti studi fMRI hanno valutato l'effetto delle emozioni sulla percezione temporale ed hanno riscontrato una modulazione dell'attività funzionale all'interno del network tipicamente associato al timing (Dirnberger et al., 2012; Tipples et al., 2015). Il primo studio ha mostrato che quando immagini negative venivano erroneamente giudicate come più lunghe rispetto ad immagini neutre vi era una modulazione dell'attività neurale dell'amigdala, del putamen e dell'insula (Dirnberger et al., 2012). Tipples et al. (2015), invece, hanno confermato la tendenza dei soggetti a classificare come più lunghi gli intervalli temporali in cui venivano presentati volti emotivi (rabbia e paura) rispetto a volti neutri oltre ad aver individuato una modulazione dell'attivazione della SMA e dell'AI/IFG. In entrambi gli studi i dati funzionali sono stati analizzati utilizzando regioni di interesse selezionate a priori appartenenti al circuito del tempo e non quindi indagando l'intero cervello.

Le distorsioni temporali soggettive riscontrate durante l'osservazione di volti che esprimono dolore potrebbero, dunque, dipendere dall'interazione fra i substrati neurali dell'elaborazione dell'espressione di dolore ed il circuito del tempo. I risultati della prima analisi PPI suggeriscono che il MTG possa essere una regione chiave nella modulazione della relazione fra questi due sistemi neurali.

Come atteso, l'attività funzionale del MTG è positivamente correlata con l'attività neurale di regioni cruciali per l'elaborazione delle informazioni temporali, in particolare nella fase dell'orologio (Lewis & Miall, 2003; Macar et al., 2002; Morillon et al., 2009; Rao, Mayer, & Harrington, 2001; Wiener et al., 2010); fra queste aree troviamo: a) il putamen, il nucleo caudato ed il globus pallidus bilateralmente, coinvolti nella formulazione delle rappresentazioni temporali; b) l'AI, l'IFG ed il cervelletto, che

mediano l'accumulazione degli impulsi; c) la corteccia sensorimotoria primaria, comunemente attiva durante compiti di produzione temporale; d) l'SMA bilaterale. Secondo una recente metanalisi la SMA, che rappresenta la regione di maggior sovrapposizione fra gli studi considerati, potrebbe rappresentare il substrato neurale dell'accumulatore dell'orologio interno (Wiener et al., 2010). I nostri dati mostrano che l'attività di questa regione è principalmente connessa i) con quella dell'IFG/AI di destra e del cervelletto durante l'elaborazione implicita di espressioni di dolore e ii) con l'attivazione della corteccia orbitofrontale bilaterale, del giro frontale superiore mediale, della corteccia ventrolaterale dell'emisfero sinistro, dell'ACC e del giro angolare di destra, se correlata alla durata dell'intervallo prodotto.

L'analisi PPI ha evidenziato inoltre una correlazione negativa fra l'attività neurale del MTG di destra e la dlPFC bilaterale, una regione che sembra coinvolta nei processi decisionali: nelle situazioni in cui viene richiesta una valutazione della durata temporale, l'attivazione di quest'area prefrontale media il confronto fra l'intervallo stimato e l'intervallo temporale astratto di riferimento, consentendo la selezione della risposta (Rao et al., 2001). I dati funzionali mostrano, infine, che un aumento dell'attivazione del MTG è associata ad un decremento dell'attivazione in regioni corticali coinvolte nella percezione del dolore, come l'insula posteriore, l'ACC e la corteccia somatosensoriale primaria e secondaria (Favilla et al., 2014; Vogt, 2005; Wager et al., 2013). Studi sull'empatia suggeriscono che le regioni cerebrali che elaborano l'esperienza del proprio dolore siano coinvolte anche durante l'osservazione di stimolazioni nocicettive ed espressioni di dolore (Avenanti, Buetti, Galati, & Aglioti, 2005; Botvinick et al., 2005; Budell et al., 2015; Bufalari, Aprile, Avenanti, Di Russo, & Aglioti, 2007; Lamm et al., 2011; Simon et al., 2006; Singer, 2004).

L'attività neurale del MTG correla, infine, con l'attività dell'ACC e della corteccia prefrontale mediale se si considerano i punteggi ottenuti alla scala BIS. Quest'ultima misura il funzionamento del *Behavioral Inhibition System*, un sistema di rilevazione, monitoraggio e risoluzione del conflitto che agisce valutando il contesto per selezionare la risposta comportamentale adeguata di fronte a situazioni potenzialmente minacciose per l'individuo (Bunford, Roberts, Kennedy, & Klumpp, 2017). Numerosi studi hanno dimostrato che l'ACC, la corteccia prefrontale mediale e prefrontale dorsolaterale, regioni coinvolte nel controllo cognitivo, si attivano in situazioni conflittuali, ovvero quando due diversi processi competono per l'utilizzo di risorse cognitive (Bishop, Duncan, Brett, & Lawrence, 2004; Duncan & Owen, 2000;

Macdonald, Cohen, Stenger, & Carter, 2010). Bunford et al. (2017) hanno dimostrato che l'attività neurale di queste regioni è modulata dalla sensibilità individuale del BIS; in particolare, soggetti con elevata sensibilità mostrano una maggiore attivazione di queste regioni di fronte a volti con espressioni emotive di rabbia e paura (vs. neutre) utilizzate come distrattori.

In conclusione, i nostri dati dimostrano che l'attivazione di una regione che media l'elaborazione del significato emotivo (MTG posteriore) correla positivamente con regioni corticali attive durante la fase dell'orologio, mentre correla negativamente con aree che mediano i processi decisionali ed elaborano informazioni sul dolore. È possibile, dunque, ipotizzare che all'inizio dell'intervallo, l'attenzione del soggetto sia automaticamente catturata dall'espressione di dolore; la conseguente riduzione delle risorse attentive a disposizione per l'elaborazione temporale interferisce con la chiusura dell'interruttore provocando la perdita di alcuni degli impulsi. La risultante sottostima temporale sarebbe dovuta al coinvolgimento contingente di regioni cerebrali che mediano l'elaborazione implicita del dolore ed aree che sottendono l'emissione e l'accumulazione degli impulsi ed i processi decisionali sul tempo. Tale effetto dell'espressione di dolore sarebbe inoltre influenzato dalla sensibilità individuale del BIS, in quanto quest'ultima modula la correlazione fra l'attività neurale del MTG e quella di regioni coinvolte nel controllo cognitivo durante l'elaborazione implicita dell'espressione di dolore.

BIBLIOGRAFIA

- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 12, 169–177. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(02\)00301-X](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00301-X)
- Alanoğlu, E., Ulaş, U., Özdağ, F., Odabaşı, Z., Çakıcı, A., & Vural, O. (2005). Auditory event-related brain potentials in fibromyalgia syndrome. *Rheumatology International*, 25(5), 345–349. <https://doi.org/10.1007/s00296-004-0443-3>
- Allan, L. (1979). The perception of time. *Perception & Psychophysics*, 26(5), 340–354. <https://doi.org/10.3758/BF03204158>
- Allan, L. (2002). Are the referents remembered in temporal bisection? *Learning and Motivation*, 33, 10–31.
- Angrilli, A., Cherubini, P., Pavese, A., & Manfredini, S. (1997). The influence of affective factors on time perception. *Perception & Psychophysics*, 59(6), 972–982. <https://doi.org/10.3758/BF03205512>
- Apkarian, A., Bushnell, M., Treede, R., & Zubieta, J. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain (London, England)*, 9(4), 463–484. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>
- Artieda, J., Pastor, M., Lacruz, F., & Obeso, J. (1992). Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease. *Brain*, 115(1), 199–210. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/brain/115.1.199>
- Avenanti, A., Buetti, D., Galati, G., & Aglioti, S. (2005). Transcranial magnetic stimulation highlights the sensorimotor side of empathy for pain. *Nature Neuroscience*, 8(7), 955–960. <https://doi.org/10.1038/nn1481>
- Batty, M., & Taylor, M. (2003). Early processing of the six basic facial emotional expressions. *Cognitive Brain Research*, 17(3), 613–620. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(03\)00174-5](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(03)00174-5)
- Bishop, S., Duncan, J., Brett, M., & Lawrence, A. (2004). Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nature Neuroscience*, 7(2), 184–188. <https://doi.org/10.1038/nn1173>
- Blair, R., Morris, J., Frith, C., Perrett, D., & Dolan, R. (1999). Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*, 122(5), 883–893. <https://doi.org/10.1093/brain/122.5.883>
- Botvinick, M., Jha, A., Bylsma, L., Fabian, S., Solomon, P., & Prkachin, K. (2005).

- Viewing facial expressions of pain engages cortical areas involved in the direct experience of pain. *NeuroImage*, 25(1), 312–319.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.043>
- Bradley, M., & Lang, P. (1999). *International affective digitized sounds (IADS): Stimuli, instruction manual and affective ratings (Tech. Rep. No. B-2)*. Gainesville, FL.
- Budell, L., Jackson, P., & Rainville, P. (2010). Brain responses to facial expressions of pain: Emotional or motor mirroring? *NeuroImage*, 53(1), 355–363.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.037>
- Budell, L., Kunz, M., Jackson, P., & Rainville, P. (2015). Mirroring pain in the brain: Emotional expression versus motor imitation. *PLoS ONE*, 10(2), 1–20.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107526>
- Bufalari, I., Aprile, T., Avenanti, A., Di Russo, F., & Aglioti, S. (2007). Empathy for pain and touch in the human somatosensory cortex. *Cerebral Cortex*, 17(11), 2553–2561.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhl161>
- Buhle, J., & Wager, T. (2010). Performance-dependent inhibition of pain by an executive working memory task. *Pain*, 149(1), 19–26.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.10.027>
- Bunford, N., Roberts, J., Kennedy, A., & Klumpp, H. (2017). Neurofunctional correlates of behavioral inhibition system sensitivity during attentional control are modulated by perceptual load. *Biological Psychology*, 127, 10–17.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2017.04.015>
- Burle, B., & Casini, L. (2001). Dissociation between activation and attention effects in time estimation: implications for internal clock models. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 27(1), 195–205.
<https://doi.org/10.1037/0096-1523.27.1.195>
- Calder, A., Ewbank, M., & Passamonti, L. (2011). Personality influences the neural responses to viewing facial expressions of emotion. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1571), 1684–1701.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0362>
- Carver, C., & White, T. (1994). Behavioral Inhibition, Behavioral Activation, and Affective Responses to Impending Reward and Punishment: The BIS/BAS Scale. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67(2), 319–333.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.67.2.319>
- Casini, L., & Ivry, R. (1999). Effects of divided attention on temporal processing in

- patients with lesions of the cerebellum or frontal lobe. *Neuropsychology*, 13(1), 10–21. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.13.1.10>
- Cavada, C., & Goldman-Rakic, P. (1991). Topographic segregation of corticostriatal projections from the posterior parietal subdivisions in the macaque monkey. *Neuroscience*, 42, 683–696. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90037-O](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90037-O)
- Cheng, R., Ali, Y., & Meck, W. (2007). Ketamine “unlocks” the reduced clock-speed effects of cocaine following extended training: Evidence for dopamine-glutamate interactions in timing and time perception. *Neurobiology of Learning and Memory*, 88(2), 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.04.005>
- Cheng, R., MacDonald, C., & Meck, W. (2006). Differential effects of cocaine and ketamine on time estimation: Implications for neurobiological models of interval timing. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 85(1), 114–122. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.07.019>
- Cheng, R., Tipples, J., Narayanan, N., & Meck, W. (2016). Clock speed as a window into dopaminergic control of emotion and time perception. *Timing & Time Perception*, 4, 99–122. <https://doi.org/10.1163/22134468-00002064>
- Church, R., & Deluty, M. (1977). Bisection of temporal intervals. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, 3(3), 216–228. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.3.3.216>
- Coull, J. (2004). Functional Anatomy of the Attentional Modulation of Time Estimation. *Science*, 303(5663), 1506–1508. <https://doi.org/10.1126/science.1091573>
- Coull, J., Cheng, R., & Meck, W. (2011). Neuroanatomical and Neurochemical Substrates of Timing. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 3–25. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.113>
- Craig, A. (2009). Emotional moments across time: a possible neural basis for time perception in the anterior insula. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1525), 1933–1942. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0008>
- Critchley, H., Wiens, S., Rotshtein, P., Öhman, A., & Dolan, R. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, 7(2), 189–195. <https://doi.org/10.1038/nn1176>
- Davis, M. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. *JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology*, 10.
- Decety, J. (2004). The Functional Architecture of Human Empathy. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3(2), 71–100.

- <https://doi.org/10.1177/1534582304267187>
- Dick, B., Eccleston, C., & Crombez, G. (2002). Attentional Functioning in Fibromyalgia , Rheumatoid Arthritis , and Musculoskeletal Pain Patients. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*, 47(6), 639–644. <https://doi.org/10.1002/art.10800>
- Dimberg, U. (1990). Facial electromyography and emotional reactions. *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1990.tb01962.x>
- Dirnberger, G., Hesselmann, G., Roiser, J., Preminger, S., Jahanshahi, M., & Paz, R. (2012). Give it time: Neural evidence for distorted time perception and enhanced memory encoding in emotional situations. *NeuroImage*, 63(1), 591–599. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.041>
- Doi, H., & Shinohara, K. (2009). The perceived duration of emotional face is influenced by the gaze direction. *Neuroscience Letters*, 457(2), 97–100. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.04.004>
- Droit-Volet, S. (2013). Time perception, emotions and mood disorders. *Journal of Physiology Paris*, 107, 255–264. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.03.005>
- Droit-Volet, S., Brunot, S., & Niedenthal, P. (2004). Perception of the duration of emotional events. *Cognition and Emotion*, 18(6), 849–858. <https://doi.org/10.1080/02699930341000194>
- Droit-Volet, S., Fayolle, S., & Gil, S. (2011). Emotion and Time Perception: Effects of Film-Induced Mood. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 5(33), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00033>
- Droit-Volet, S., Fayolle, S., & Gil, S. (2016). Emotion and Time Perception in Children and Adults: The Effect of Task Difficulty. *Timing & Time Perception*, 4(1), 7–29. <https://doi.org/10.1163/22134468-03002055>
- Droit-Volet, S., Fayolle, S., Lamotte, M., & Gil, S. (2013). Time, emotion and the embodiment of timing. *Timing & Time Perception*, 1(1), 99–126. <https://doi.org/10.1163/22134468-00002004>
- Droit-Volet, S., & Gil, S. (2009). The time-emotion paradox. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1525), 1943–1953. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0013>
- Droit-Volet, S., & Meck, W. (2007). How emotions colour our perception of time. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(12), 504–513. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.09.008>
- Droit-Volet, S., Mermillod, M., Cocenas-Silva, R., & Gil, S. (2010). The effect of expectancy of a threatening event on time perception in human adults. *Emotion*,

- 10(6), 908–914. <https://doi.org/10.1037/a0020258>
- Duncan, J., & Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neurosciences*, 23(10), 475–483. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01633-7](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01633-7)
- Eccleston, C., & Crombez, G. (1999). Pain demands attention: A cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychological Bulletin*, 125(3), 356–366. <https://doi.org/10.1037//0033-2909.125.3.356>
- Effron, D., Niedenthal, P., Gil, S., & Droit-violet, S. (2006). Embodied temporal perception of emotion. *Emotion*, 6(1), 1–9. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.6.1.1>
- Ekman, P. (1993). 1992 Award Addresses Facial Expression and Emotion. *American Psychologist*, 48(4), 384–392. <https://doi.org/10.1002/adma.201001760>
- Ekman, P., Levenson, R., & Friesen, W. (1983). Autonomic Nervous System Activity Distinguishes Among Emotions. *Science*, 221, 1208–1210. <https://doi.org/10.1126/science.6612338>
- Falk, J., & Bindra, D. (1954). Judgment of time as a function of serial position and stress. *Journal of Experimental Psychology*, 47(4), 279–282. <https://doi.org/10.1037/h0061946>
- Favilla, S., Huber, A., Pagnoni, G., Lui, F., Facchin, P., Cocchi, M., ... Porro, C. (2014). Ranking brain areas encoding the perceived level of pain from fMRI data. *NeuroImage*, 90, 153–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.001>
- Fierro, B., Palermo, A., Puma, A., Francolini, M., Panetta, M., Daniele, O., & Brighina, F. (2007). Role of the cerebellum in time perception: A TMS study in normal subjects. *Journal of the Neurological Sciences*, 263(1–2), 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.06.033>
- Forgiarini, M., Gallucci, M., & Maravita, A. (2011). Racism and the empathy for pain on our skin. *Frontiers in Psychology*, 2(108), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00108>
- Fox, E. (2002). Processing emotional facial expressions: the role of anxiety and awareness. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 2(1), 52–63. <https://doi.org/10.1080/02699930143000527>
- Friston, K., Buechel, C., Fink, G., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R. (1997). Psychophysiological and Modulatory Interactions in Neuroimaging. *NeuroImage*, 6(3), 218–229. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0291>
- Gallese, V. (2003). The roots of empathy: The shared manifold hypothesis and the neural

- basis of intersubjectivity. *Psychopathology*, 36, 171–180.
<https://doi.org/10.1159/000072786>
- Gibbon, J. (1977). Scalar Expectancy Theory and Weber's Law in Animal Timing. *Psychological Review*, 84(3), 279–325. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.3.279>
- Gibbon, J., Church, R., & Meck, W. (1984). Scalar timing in memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 423(1), 52–77. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23417.x>
- Gibbon, J., Malapani, C., Dale, C., & Gallistel, C. (1997). Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 170–184. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(97\)80005-0](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(97)80005-0)
- Gil, S., & Droit-violet, S. (2011). How do emotional facial expressions influence our perception of time ? In S. Masmoudi, D. Yan Dai, & A. Naceur (Eds.), *Attention, Representation, and Human Performance: Integration of Cognition, Emotion and Motivation* (Psychology, pp. 1–12). London: Taylor & Francis.
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Gil, S., & Droit-Volet, S. (2011). “Time flies in the presence of angry faces”... depending on the temporal task used! *Acta Psychologica*, 136(3), 354–362.
<https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2010.12.010>
- Gil, S., & Droit-Volet, S. (2012). Emotional time distortions: the fundamental role of arousal. *Cognition and Emotion*, 26(5), 847–862.
<https://doi.org/10.1080/02699931.2011.625401>
- Gil, S., Niedenthal, P., & Droit-Volet, S. (2007). Anger and time perception in children. *Emotion*, 7, 219–225. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/1528-3542.7.1.219>
- Gil, S., Rousset, S., & Droit-Volet, S. (2009). How liked and disliked foods affect time perception. *Emotion*, 9(4), 457–463.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/a0015751>
- Gitelman, D., Penny, W., Ashburner, J., & Friston, K. (2003). Modeling regional and psychophysiologic interactions in fMRI: The importance of hemodynamic deconvolution. *NeuroImage*, 19(1), 200–207. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00058-2](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00058-2)
- Goubert, L., Craig, K., Vervoort, T., Morley, S., Sullivan, M., Williams, A., ... Crombez, G. (2005). Facing others in pain: The effects of empathy. *Pain*, 118(3), 285–288.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.10.025>
- Grommet, E., Droit-Volet, S., Gil, S., Hemmes, N., Baker, A., & Brown, B. (2011). Time

- estimation of fear cues in human observers. *Behavioural Processes*, 86(1), 88–93.
<https://doi.org/10.1016/j.beproc.2010.10.003>
- Hare, R. (1963). The estimation of short temporal intervals terminated by shock. *Journal of Clinical Psychology*, 19(3), 378–380. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(196307\)19:3<378::AID-JCLP2270190340>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1097-4679(196307)19:3<378::AID-JCLP2270190340>3.0.CO;2-F)
- Harrington, D., Haaland, K., & Hermanowicz, N. (1998). Temporal processing in the basal ganglia. *Neuropsychology*, 12(1), 3–12.
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.02.121>
- Hellström, C., & Carlsson, S. (1997). Busy with pain: Disorganization in subjective time in experimental pain. *European Journal of Pain*, 1(2), 133–139.
[https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(97\)90071-9](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(97)90071-9)
- Hodes, R., Cook, E., & Lang, P. (1985). Individual differences in autonomic response: conditioned association or conditioned fear? *Psychophysiology*, 22(5), 545–560.
- Isler, H., Solomon, S., Spielman, A., & Wittlieb-Verpoort, E. (1987). Impaired Time Perception in Patients with Chronic Headache. *The Journal of Head and Face Pain*, 27(5), 261–265. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1987.hed2705261.x>
- Ivry, R. (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)
- Ivry, R., Keele, S., & Diener, H. (1988). Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Experimental Brain Research*, 73(1), 167–80. <https://doi.org/10.1007/BF00279670>
- Jones, C., Rosenkranz, K., Rothwell, J., & Jahanshahi, M. (2004). The right dorsolateral prefrontal cortex is essential in time reproduction: An investigation with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 158(3), 366–372.
<https://doi.org/10.1007/s00221-004-1912-3>
- Kleck, R., Vaughan, R., Cartwright-Smith, J., Vaughan, K., Colby, C., & Lanzetta, J. (1976). Effects of being observed on expressive, subjective, and physiological responses to painful stimuli. *Journal of Personality and Social Psychology*, 34(6), 1211–1218. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.34.6.1211>
- Koch, G., Oliveri, M., & Carlesimo, G. (2002). Selective deficit of time perception in a patient with right prefrontal cortex lesion. *Neurology*, 59(10), 1658–1659.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000032504.45792.8F>
- Koch, G., Oliveri, M., Torriero, S., Salerno, S., Lo Gerfo, E., & Caltagirone, C. (2007).

- Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing. *Experimental Brain Research*, 179(2), 291–299. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0791-1>
- Laird, J. (1974). Self-attribution of emotion: the effects of expressive behavior on the quality of emotional experience. *Journal of Personality and Social Psychology*, 29(4), 475–486. <https://doi.org/10.1037/h0036125>
- Laird, J., Wagener, J., Halal, M., & Szegda, M. (1982). Remember- ing what you feel: The effects of emotion on memory. *Journal of Personality and Social Psychology*, 42, 646–657.
- Lake, J., LaBar, K., & Meck, W. (2016). Emotional modulation of interval timing and time perception. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 64, 403–420. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.003>
- Lake, J., & Meck, W. (2013). Differential effects of amphetamine and haloperidol on temporal reproduction: Dopaminergic regulation of attention and clock speed. *Neuropsychologia*, 51(2), 284–292. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.014>
- Lamm, C., Decety, J., & Singer, T. (2011). NeuroImage Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage*, 54(3), 2492–2502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.014>
- Lang B, M.M., & Cuthbert, B.N., P. J. (2008). *International affective picture system\r(IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8. Technical Report A-8*. Gainesville, FL.
- Lanzetta, J., Cartwright-Smith, J., & Kleck, R. (1976). Effects of nonverbal dissimulation on emotional experience and autonomic arousal. *Journal of Personality and Social Psychology*, 33(3), 354–370. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.33.3.354>
- LeDoux, J. (2000). Emotion Circuits in the Brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23(1), 155–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>
- Lee, K., Egleston, P., Brown, W., Gregory, A., Barker, A., & Woodruff, P. (2007). The role of the cerebellum in subsecond time perception: evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(1), 147–57. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.1.147>
- Lejeune, H. (1998). Switching or gating? The attentional challenge in cognitive models of

- psychological time. *Behavioural Processes*, 44(2), 127–145.
[https://doi.org/10.1016/S0376-6357\(98\)00045-X](https://doi.org/10.1016/S0376-6357(98)00045-X)
- Lewis, P., & Miall, R. (2003). Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: Evidence from neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(2), 250–255. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(03\)00036-9](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(03)00036-9)
- Lorenz, J., & Bromm, B. (1997). Event-related potential correlates of interference between cognitive performance and tonic experimental pain. *Psychophysiology*, 34, 436–445. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02387.x>
- Lui, M., Penney, T., & Schirmer, A. (2011). Emotion effects on timing: Attention versus pacemaker accounts. *PLoS ONE*, 6(7), 1–9.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021829>
- Macar, F., Lejeune, H., Bonnet, M., Ferrara, A., Pouthas, V., Vidal, F., & Maquet, P. (2002). Activation of the supplementary motor area and of attentional networks during temporal processing. *Experimental Brain Research*, 142, 475–485.
<https://doi.org/10.1007/s00221-001-0953-0>
- Macdonald, A., Cohen, J., Stenger, V., & Carter, C. (2010). Dissociating the Role of the Dorsolateral Prefrontal and Anterior Cingulate Cortex in Cognitive Control. *Science*, 288(5472), 1835–1838. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1835>
- Malapani, C., Dubois, B., Rancurel, G., & Gibbon, J. (1998). Cerebellar dysfunctions of temporal processing in the seconds range in humans. *NeuroReport*, 9(17), 3907–12.
- Mangels, J., Ivry, R., & Shimizu, N. (1998). Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 7(1), 15–39. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(98\)00005-6](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(98)00005-6)
- Maricq, A., & Church, R. (1983). The differential effects of haloperidol and methamphetamine on time estimation in the rat. *Psychopharmacology*, 79(1), 10–15.
<https://doi.org/10.1007/BF00433008>
- Matell, M., & Meck, W. (2000). Neuropsychological mechanisms of interval timing behavior. *BioEssays*, 22(1), 94–103. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-1878\(200001\)22:1<94::AID-BIES14>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(200001)22:1<94::AID-BIES14>3.0.CO;2-E)
- Matell, M., & Meck, W. (2004). Cortico-striatal circuits and interval timing: Coincidence detection of oscillatory processes. *Cognitive Brain Research*, 21(2), 139–170.
<https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.06.012>
- Mauk, M., & Buonomano, D. (2004). The Neural Basis of Temporal Processing. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 307–340.

- <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144247>
- McIntosh, D. (1996). Facial feedback hypotheses: Evidence, implications, and directions. *Motivation and Emotion*, 20(2), 121–147. <https://doi.org/10.1007/BF02253868>
- Meck, W. (1983). Selective adjustment of the speed of the internal clock and memory processes. *Journal of Experimental Psychology Animal Behaviour Processes*, 9, 171–201. <https://doi.org/10.1037//0097-7403.9.2.171>
- Meck, W. (1984). Attentional Bias between Modalities: Effect on the Internal Clock, Memory, and Decision Stages Used in Animal Time Discrimination. *Annals of New York Academy of Sciences*, 423, 528–541. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23457.x>
- Meck, W. (1986). Affinity for the dopamine D2 receptor predicts neuroleptic potency in decreasing the speed of an internal clock. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 25, 1185–1189. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(86\)90109-7](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90109-7)
- Meck, W. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. *Cognitive*, 3, 227–242.
- Meck, W., & Benson, A. (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>
- Meck, W., Penney, T., & Pouthas, V. (2008). Cortico-striatal representation of time in animals and humans. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.08.002>
- Moriarty, O., McGuire, B., & Finn, D. (2011). The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research. *Progress in Neurobiology*, 93(3), 385–404. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.002>
- Morillon, B., Kell, C., & Giraud, A. (2009). Three Stages and Four Neural Systems in Time Estimation. *Journal of Neuroscience*, 29(47), 14803–14811. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3222-09.2009>
- Nachev, P., Kennard, C., & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(11), 856–869. <https://doi.org/10.1038/nrn2478>
- Nichelli, P. F. (1996). Time perception measurements in neuropsychology. In M. Pastor & J. Artieda (Eds.), *Time, Clocks and Movements* (pp. 187–204). Elsevier B.V.
- Noulhiane, M., Mella, N., Samson, S., Ragot, R., & Pouthas, V. (2007). How emotional auditory stimuli modulate time perception. *Emotion*, 7(4), 697–704.

- <https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.4.697>
- Obeso, J., Rodriguez, M., & DeLong, M. (1997). Basal ganglia pathophysiology. A critical review. *Advances in Neurology*, 74, 3–18.
- Ogden, R., Moore, D., Redfern, L., & McGlone, F. (2015). The effect of pain and the anticipation of pain on temporal perception: A role for attention and arousal. *Cognition and Emotion*, 29(5), 910–922.
<https://doi.org/10.1080/02699931.2014.954529>
- Penney, T., Holder, M., & Meck, W. (1996). Clonidine-induced antagonism of norepinephrine modulates the attentional processes involved in peak-interval timing. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 4(1), 82–92.
<https://doi.org/10.1037/1064-1297.4.1.82>
- Penton-Voak, I., Edwards, H., Percival, A., & Wearden, J. (1996). Speeding up an internal clock in humans? Effects of click trains on subjective duration. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, 22(3), 307–320.
<https://doi.org/10.1037/0097-7403.22.3.307>
- Polich, J. (2012). Neuropsychology of P300. In S. J. Luck & E. S. Kappenman (Eds.), *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components* (pp. 159–188). Oxford. <https://doi.org/10.1093/oxfordhnb/9780195374148.001.0001>
- Rao, S., Mayer, A., & Harrington, D. (2001). The evolution of brain activation during temporal processing. *Nature Neuroscience*, 4(3), 317–323.
<https://doi.org/10.1038/85191>
- Rosenfeld, J. P. (1991). Ongoing Pain as a Mental Workload Indexed by P300 Depression: Discrimination of Real and Feigned Pain Conditions. *Psychophysiology*, 28(3), 336–343. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1991.tb02203.x>
- Rozin, P., & Fallon, A. (1987). A perspective on disgust. *Psychological Review*, 94(1), 23–41. <https://doi.org/10.1037//0033-295X.94.1.23>
- Sabatinelli, D., Fortune, E., Li, Q., Siddiqui, A., Krafft, C., Oliver, W., ... Jeffries, J. (2011). Emotional perception: Meta-analyses of face and natural scene processing. *NeuroImage*, 54(3), 2524–2533. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.011>
- Simon, D., Craig, K., Miltner, W., & Rainville, P. (2006). Brain responses to dynamic facial expressions of pain. *Pain*, 126(1–3), 309–318.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.08.033>
- Singer, T. (2004). Empathy for Pain Involves the Affective but not Sensory Components of Pain. *Science*, 303(5661), 1157–1162. <https://doi.org/10.1126/science.1093535>

- Smith, J., Harper, D., Gittings, D., & Abernethy, D. (2007). The effect of Parkinson ' s disease on time estimation as a function of stimulus duration range and modality of stimulus duration range and modality. *Brain and Cognition*, 64, 130–143.
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.01.005>
- Strack, F., Martin, L., & Stepper, S. (1988). Inhibiting and facilitating conditions of the human smile: A nonobtrusive test of the facial feedback hypothesis. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(5), 768–777. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.5.768>
- Sullivan, M., Bishop, S., & Pivik, J. (1995). The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological Assessment*, 7(4), 524–532.
<https://doi.org/10.1037/1040-3590.7.4.524>
- Sun, Y., Wang, Y., Wang, J., & Luo, F. (2015). Emotional mimicry signals pain empathy as evidenced by facial electromyography. *Scientific Reports*, 5(16988), 1–10.
<https://doi.org/10.1038/srep16988>
- Talairach, J., & Tour-noux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. New York: Thieme Medical Publisher, Inc.
- Thorn, B., & Hansell, P. (1993). Goals for Coping with Pain Mitigate Time Distortion. *The American Journal of Psychology*, 106(2), 211–225.
<https://doi.org/10.2307/1423168>
- Tipples, J. (2008). Negative emotionality influences the effects of emotion on time perception. *Emotion*, 8(1), 127–131. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.8.1.127>
- Tipples, J., Brattan, V., & Johnston, P. (2015). Facial emotion modulates the neural mechanisms responsible for short interval time perception. *Brain Topography*, 28(1), 104–112. <https://doi.org/10.1007/s10548-013-0350-6>
- Treisman, M., & Brogan, D. (1992). Time perception and the internal clock: Effects of visual flicker on the temporal oscillator. *European Journal of Cognitive Psychology*, 4(1), 41–70. <https://doi.org/10.1080/09541449208406242>
- Troche, S., Houlihan, M., Connolly, J., Dick, B., McGrath, P., Finley, G., & Stroink, G. (2015). The effect of pain on involuntary and voluntary capture of attention. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 19(3), 350–357.
<https://doi.org/10.1002/ejp.553>
- Vicario, C., Gulisano, M., Martino, D., & Rizzo, R. (2014). The perception of time in childhood migraine. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 34(7), 548–553.

- Vogt, B. (2005). Pain and Emotion Interactions in Subregions of the Cingulate Gyrus. *Physiology*, 6(7), 533–544. <https://doi.org/10.1038/nrn1704.Pain>
- Vuilleumier, P. (2005). How brains beware: Neural mechanisms of emotional attention. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(12), 585–594. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.10.011>
- Vuilleumier, P., & Schwartz, S. (2001). Emotional facial expressions capture attention. *Neurology*, 56(2), 153–158. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.2.153>
- Wager, T., Atlas, L., Lindquist, M., Roy, M., Woo, C., & Kross, E. (2013). An fMRI-Based Neurologic Signature of Physical Pain. *The New England Journal of Medicine*, 368(15), 1388–1397. <https://doi.org/10.1007/s11103-011-9767-z.Plastid>
- Wearden, J. (1991). Do humans possess an internal clock with scalar timing properties? *Learning and Motivation*, 22, 59–83. [https://doi.org/10.1016/0023-9690\(91\)90017-3](https://doi.org/10.1016/0023-9690(91)90017-3)
- Wearden, J., Norton, R., Martin, S., & Montford-Bebb, O. (2007). Internal clock processes and the filled-duration illusion. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 33(3), 716–729. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.33.3.716>
- Wearden, J., O'Rourke, S., Matchwick, C., Min, Z., & Maeers, S. (2010). Task switching and subjective duration. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 63(3), 531–543. <https://doi.org/10.1080/17470210903024768>
- Wearden, J., & Penton-Voak, I. (1995). Feeling the heat: Body temperature and the rate of subjective time revisited. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 48(2), 129–141. <https://doi.org/10.1080/14640749508401443>
- Wiener, M., Turkeltaub, P., & Coslett, H. (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>
- Williams, A. (2002). Facial expression of pain: an evolutionary account. *The Behavioral and Brain Sciences*, 25(4), 439–488. <https://doi.org/10.1017/S0140525X02000080>
- Wittmann, M., & van Wassenhove, V. (2009). The experience of time: neural mechanisms and the interplay of emotion, cognition and embodiment. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1525), 1809–1813. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0025>
- Yamada, Y., & Kawabe, T. (2011). Emotion colors time perception unconsciously. *Consciousness and Cognition*, 20(4), 1835–1841. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2011.06.016>

- Zakay, D. (2005). Attention et jugement temporel. *Psychologie Francaise*, 50(1), 65–79.
<https://doi.org/10.1016/j.psfr.2004.10.004>
- Zakay, D., & Block, R. (2004). Prospective and retrospective duration judgments: An executive-control perspective. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 64(3), 319–328.
- Zhang, J., Wang, G., Jiang, Y., Dong, W., Tian, Y., & Wang, K. (2012). The study of time perception in migraineurs. *Headache*, 52(10), 1483–1498.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02222.x>
- Zuckerman, M., Klorman, R., Larrance, D., & Spiegel, N. (1981). Facial, autonomic, and subjective components of emotion: the facial feedback hypothesis versus externalizer-internalizer distinction. *Journal of Personality and Social Psychology*, 41(5), 929–944. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.41.5.929> ·