



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Triennale in Scienze Psicologiche Cognitive e
Psicobiologiche

Tesi di Laurea Triennale

**Correlati neurali delle alterazioni emotive in pazienti con
Parkinson: una meta-analisi**

*Neural correlates of emotional alterations in patients with Parkinson's
disease: a meta-analysis*

Relatore

Prof. Claudio Gentili

Laureanda: Daniela La Barba

Matricola: 1221193

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

CAPITOLO 1: Introduzione	3
1.1 La malattia di Parkinson.....	3
1.2 Sintomi non motori e psicopatologie correlate.....	4
CAPITOLO 2: Metodo	8
2.1 La ricerca bibliografica.....	8
2.2 Activation Likelihood Estimation (ALE)	11
CAPITOLO 3: Risultati.....	13
3.1 Caratteristiche degli studi inclusi nella metanalisi	13
3.2 Risultati della metanalisi.....	17
CAPITOLO 4: Discussione.....	19
4.1 I nuclei della base: le funzioni.....	19
4.2 Il Nucleo lenticolare: il ruolo nel funzionamento emotivo.....	22
4.3 La lateralizzazione a sinistra della risposta dei nuclei della base.....	24
CAPITOLO 5: Conclusioni e limiti dello studio	26
BIBLIOGRAFIA	28

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 La malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson è un disturbo neurodegenerativo prevalentemente di tipo motorio ad evoluzione lenta, classificata nell'ICD-11 (International Classification of Diseases), come un Disordine del Movimento. La prevalenza del disturbo nella popolazione sopra i 60 anni è del 1-3%, manifestandosi in due diverse forme, una a carattere idiopatico e una seconda, riguardante il 10-15% dei casi, associata alla presenza di predisposizioni genetiche. L'esordio dei sintomi avviene in media tra i 60-65 anni d'età, tuttavia sono state rilevate alcune forme con esordio giovanile, la manifestazione dei sintomi sotto i 50 anni e raramente anche sotto i 21 anni (Ball et al., 2019).

Tra i possibili fattori di rischio individuati per lo sviluppo della malattia di Parkinson sono presenti il sesso maschile, l'esposizione a pesticidi, solventi e metalli, e una storia clinica di traumi cranici e tumori. Alcuni dei fattori protettivi, i quali sembrano diminuire il rischio di insorgenza della patologia, riguardano il consumo di sostanze come la nicotina e la caffeina e lo svolgimento di attività fisica (Ascherio & Schwarzschild, 2016).

I sintomi positivi più frequenti sono tremore a riposo, rigidità muscolare e la presenza di movimenti involontari (akatesia), mentre i sintomi negativi manifestati maggiormente sono acinesia (riduzione o assenza di movimenti), bradicinesia (rallentamento dei movimenti), disturbi posturali e dell'equilibrio, difficoltà nella locomozione e nel linguaggio, il quale risulta essere monotono e lento (bradilalia) con scarsa espressività (Ambrosini, 2021).

L'insorgenza dei sintomi sopracitati è causata da alterazioni del funzionamento cerebrale, le quali riguardano la presenza di un accumulo intracellulare dei corpi di Lewy (Ambrosini, 2021) e della progressiva e cronica degenerazione dei sistemi dopaminergici nigrostriatali e mesolimbici (Péron et al., 2012); a livello della substantia nigra, infatti, è presente una perdita cellulare del 80% all'esordio dei sintomi. Questo comporta una diminuzione dell'apporto di dopamina nelle regioni dei nuclei della base (nucleo caudato, putamen, globo pallido, substantia nigra e nucleo subtalamico), fondamentali per l'esecuzione dei movimenti. La disfunzione dopaminergica agisce riducendo il funzionamento motorio inibendo la stimolazione delle vie dirette e indirette dei nuclei della base, conducendo alla diminuzione dell'effetto eccitatorio del talamo sulla corteccia motoria (Kenney, 2005). Al fine di contrastare l'impatto della carenza di dopamina in circolo, la terapia generalmente svolta si basa sulla somministrazione della Levo-dopa, ovvero un precursore della dopamina che in alcuni casi ha degli effetti anche a livello comportamentale e affettivo sui pazienti, causando delle alterazioni che saranno esposte nel seguente paragrafo.

1.2 Sintomi non motori e psicopatologie correlate

Oltre all'insorgenza dei sintomi motori precedentemente descritti, la progressiva degenerazione cerebrale causata dalla malattia di Parkinson compromette anche altri aspetti del funzionamento dei pazienti, resi manifesti dalla comparsa di sintomi di natura non motoria. Tra questi, sono molto frequenti i disturbi del sonno, i quali colpiscono i 2/3 dei pazienti con Parkinson, con la comparsa di problematiche come l'insonnia, la sindrome delle gambe senza riposo e le apnee notturne; la qualità del sonno scaduta può avere effetti sull'insorgenza dell'eccessiva sonnolenza diurna (EDS). Un altro disordine

del sonno prevalente tra i pazienti con Parkinson è il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD), il quale si manifesta con comportamenti insoliti durante il sonno sia a livello verbale, come urla e lamenti, sia a livello motorio, con movimenti degli arti talvolta di natura violenta. Queste alterazioni spesso sono dovute a sogni a contenuto altamente disturbante e vivido, il quale può non essere distinto dai pazienti dagli elementi di realtà. Da recenti studi emerge come i disturbi del sonno REM potrebbero avere ruolo predittivo nello sviluppo del Parkinson, essendo frequentemente una delle prime manifestazioni della patologia (Mutani et al., s.d.).

Ulteriori sintomi non-motori manifestati possono riguardare il progressivo decadimento delle funzioni cognitive esecutive, visuospaziali e di memoria, bradifrenia (ovvero un rallentamento globale dei processi cognitivi) e disturbi dell'umore. Tra questi, determinate alterazioni comportamentali e sintomi di natura psichiatrica in alcuni casi sono riconducibili all'assunzione della terapia dopaminergica sostitutiva, la quale ha come effetto anche la stimolazione del circuito della ricompensa. Con l'assunzione di eccessive quantità della terapia prescritta può insorgere nei pazienti la sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS), patologia comportamentale generalmente associata ad abuso di sostanze, disordini comportamentali e d'umore, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico (GAP), sindrome da shopping compulsivo e disturbi dell'alimentazione. Un'ulteriore tendenza manifestata è il "punding", ovvero il comportamento di natura compulsiva che si manifesta con lo svolgimento di compiti ripetitivi e meccanici, senza scopo. Infine, sono spesso riportati sintomi di allucinazioni prevalentemente visive, associati nella maggior parte dei casi dell'assunzione della terapia somministrata (Ring & Serra-Mestres, 2002).

Il più comune disturbo psicopatologico rilevato nei pazienti con Parkinson è la depressione, in quanto facendo riferimento a una review di Reijnders et al., 2008 i dati mostrano come la prevalenza di sintomi depressivi clinicamente significativi sia del 35%. Nello specifico, è stata rilevata nella review una presenza del 17% di disturbo depressivo maggiore, del 22% del disturbo depressivo minore e, infine, del 13% di distimia. I sintomi depressivi sembrano essere influenti su diversi aspetti della vita dei pazienti; infatti, risultano essere associati a punteggi più bassi nelle scale di funzionamento motorio e di activities of daily living (ADL), alla presenza di sintomi cognitivi e a una generale più bassa qualità della vita. Da uno studio (Pluck, 2002) è emerso, inoltre, che il campione di pazienti con Parkinson mostra significativi livelli di apatia, i quali sembrano essere associati a deficit nelle funzioni cognitive, soprattutto esecutive. In comorbidità con i disturbi depressivi sono spesso presenti i disturbi d'ansia, con una prevalenza in questa popolazione del disturbo di panico, disturbo d'ansia generalizzata (DAG) e disturbo d'ansia sociale (Dissanayaka et al., 2010).

Un'ulteriore manifestazione dello scompenso emotivo associato a questa patologia è rappresentata dall'insorgenza dell'alessitimia, ovvero un disturbo legato all'identificazione, la descrizione e la distinzione di sentimenti ed emozioni, oltre che alla loro regolazione, con una difficoltà principalmente legata alla capacità di elaborazione cognitiva delle emozioni. La prevalenza di questo disturbo in questa popolazione clinica è tra il 21% e il 23,8%, il doppio rispetto alla frequenza di alessitimia tra pazienti senza patologie neurologiche (Assogna et al., 2016). Questo disturbo influenza negativamente anche la capacità di riconoscimento delle espressioni facciali e sembra essere associato nei pazienti con Parkinson a decadimento cognitivo, con scarse performance in compiti cognitivi (Gul & Yousaf, 2019).

Le sopracitate alterazioni emotive in questa popolazione clinica sono visibili anche dai risultati provenienti da test sperimentali. In una metanalisi (Péron et al., 2012) sono state indagate le risposte comportamentali e di attivazione fisiologica dei pazienti con Parkinson durante l'elaborazione di stimoli emotivi. I risultati mostrano come il campione clinico presenta un livello più basso di arousal fisiologico rispetto ai controlli e una minore capacità di riconoscere emozioni negative (rabbia, disgusto, paura e tristezza) rispetto a quelle positive (felicità e sorpresa). Questi deficit non sembrano essere dovuti a disabilità motorie o alla compresenza di un disturbo depressivo e per giunta, è presente anche una difficoltà nella produzione di espressioni facciali. All'interno dello stesso studio sono riportati risultati che suggeriscono come tra i meccanismi neurali alla base di questi disordini di natura emotiva ci sia una disregolazione dell'amigdala e dei nuclei della base.

Alla luce delle evidenze in letteratura che dimostrano l'impatto della malattia di Parkinson sulle componenti di funzionamento emotivo nei pazienti, è stata svolta una revisione sistematica della letteratura e una metanalisi sugli studi svolti con fMRI, al fine di esaminare la presenza di correlati neuroanatomici ai deficit sopracitati.

CAPITOLO 2

METODO

La metanalisi è stata svolta partendo da una prima fase di ricerca sistematica degli studi presenti in letteratura secondo dei criteri di selezione stabiliti e successivamente effettuando un'analisi dei dati raccolti, entrambe descritte nei seguenti paragrafi.

2.1 La ricerca bibliografica

In primo luogo, è stata effettuata una ricerca sistematica degli studi svolti con risonanza magnetica funzionale (fMRI) durante lo svolgimento di compiti di natura emotiva, in cui è presente un confronto diretto delle prestazioni di pazienti con Parkinson e controlli sani. A tal fine, la ricerca è stata svolta attraverso le piattaforme PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) e PsycInfo, inserendo la seguente stringa di ricerca:

“Parkinson and (emotion or face) and (fMRI or “functional neuroimaging” or “brain imaging” or “magnetic resonance”)”.

Nello svolgimento della ricerca non sono stati adottati filtri, prendendo in questo modo in esame tutte le pubblicazioni su riviste internazionali e libri risultanti dai due motori di ricerca, per un totale di 393 studi ottenuti in seguito alla procedura di accorpamento dei duplicati.

A questo punto sono stati, quindi, esaminati tutti gli studi risultanti da questa ricerca, attraverso il processo di screening esposto nel seguente diagramma Prisma (Figura 1).

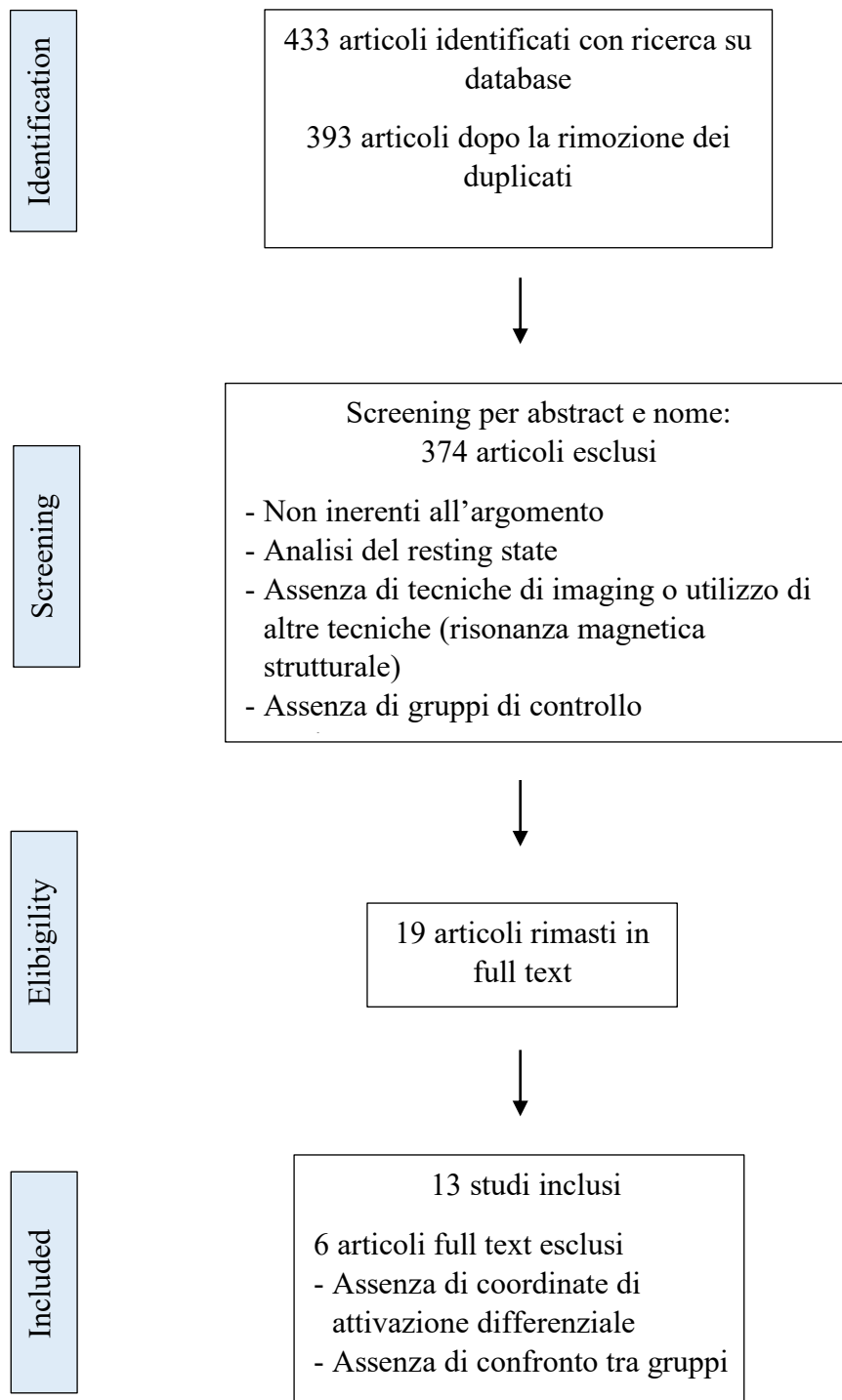


Figura 1. Prisma

Tramite le procedure di screening effettuate, sono stati selezionati tutti gli studi ritenuti idonei adottando i seguenti criteri:

- 1) È presente un confronto delle prestazioni di due campioni sperimentali, ovvero pazienti con diagnosi di malattia di Parkinson (PD) e controlli sani (HC)
- 2) Lo studio è svolto con risonanza magnetica funzionale (fMRI)
- 3) Il confronto di prestazioni riportato nello studio è relativo all'attivazione cerebrale misurata con fMRI durante lo svolgimento di un compito di natura emotiva identico tra i due gruppi
- 4) Nello studio sono presenti le coordinate di attivazione differenziale dei due gruppi in formato MNI o Talairach

Sulla base dei criteri d'inclusione stabiliti non sono stati presi in esame studi in cui la misurazione dell'attività cerebrale non avveniva in contemporanea all'esecuzione del compito, ad esempio in analisi del resting state, o che prevedevano l'impiego di altri strumenti di misurazione. Inoltre, nella selezione non è stato considerato il trattamento somministrato durante lo svolgimento del compito ai pazienti e sono stati inclusi sia studi con compiti di visione passiva di stimoli, sia compiti attivi.

Al termine di questa prima fase, sono stati individuati 13 studi, da impiegare nella metanalisi.

2.2 Activation Likelihood Estimation (ALE)

Successivamente è stata effettuata l'analisi dei dati, al fine di riassumere i risultati dei 13 studi selezionati e di indagare la presenza di circuiti neurali che mostrano una differenza di attivazione statisticamente significativa tra i due gruppi confrontati, ovvero pazienti con malattia di Parkinson e controlli sani.

L'analisi è stata svolta con l'impiego del software GingerAle 3.0.2 (<https://brainmap.org/ale/>) il quale, tramite il metodo d'analisi dell'Activation Likelihood Estimation (ALE), permette di identificare le aree la cui attivazione ha maggiore convergenza tra i risultati ottenuti da diversi studi sperimentali.

In primo luogo, sono state identificate le coordinate di attivazione differenziale riportate nei 13 studi sopracitati, in modo da compiere due analisi differenziate, a seconda della presenza di una maggiore attivazione cerebrale in gruppi di controllo rispetto ai pazienti con Parkinson (HC>PD) o dal pattern di attivazione opposto (PD>HC).

Le coordinate d'attivazione differenziale sono riportate negli studi in due diversi formati, ovvero nel formato Talairach e MNI (Montreal Neurological Institute). Al fine di renderle omogenee, è stata svolta una conversione, trasformando le coordinate riportate in Talairach in un formato MNI tramite l'impiego della funzione "Convert Foci" presente in GingerAle.

Le due analisi (PD>HC e HC>PD), sono state effettuate impostando i seguenti parametri:

- Permutazioni= 2000
- P-value < 0,001
- Cluster-level FWE= 0,01.

In ultimo, dopo lo svolgimento delle analisi statistiche, è stata ottenuta una rappresentazione grafica dei risultati, impiegando il software Mango v4.1 (<https://ric.uthscsa.edu/mango/>). Si tratta di un visualizzatore di immagini che permette la localizzazione grafica dei cluster risultanti dalle analisi.

CAPITOLO 3

RISULTATI

3.1 Caratteristiche degli studi inclusi nella metanalisi

In seguito ai processi di ricerca bibliografica e di screening degli articoli, sono stati quindi selezionati 13 studi, pubblicati nell'arco temporale tra il 2002 e il 2021. Il campione totale analizzato è di 441 soggetti, suddivisi in 213 pazienti aventi una diagnosi di malattia di Parkinson e in 228 controlli sani, con una prevalenza in entrambi i gruppi di soggetti di sesso maschile. L'età media dei soggetti inclusi nelle analisi è omogenea tra i due campioni selezionati, essendo in entrambi i casi circa di 63 anni.

La totalità degli studi prevede una batteria di test di assessment e, in alcuni casi, l'esecuzione di un primo test, senza misurazione con fMRI, al fine di valutare le abilità nel riconoscere e attribuire le emozioni a determinati stimoli. I compiti somministrati ai campioni durante la misurazione dell'attività cerebrale sono di natura eterogenea tra gli studi, prevedendo in alcuni disegni sperimentali esclusivamente la visione passiva di immagini o video a contenuto emotivo, e in altri lo svolgimento attivo di compiti.

Le caratteristiche demografiche dei campioni esaminati e la tipologia di task somministrato negli studi sono espone nella Tabella 1.

Tabella 1. Lista degli studi inclusi nella metanalisi

<i>Studio</i>	<i>Pazienti</i>			<i>Controlli</i>			<i>Task</i>
	<i>N</i>	<i>M/F</i>	<i>Età</i>	<i>N</i>	<i>M/F</i>	<i>Età</i>	
Bell et al., 2019	13	11/2	66,31 ± 5,9	12	3/9	66,5 ± 6,9	Affective Go- NoGo
Cardoso et al., 2010	16	16/0	62,5±6,5	18	18/0	59,5 ± 6,4	Visione di espressioni facciali e gender discrimination task
Dan et al., 2019	25	15/10	64,7 ± 8,3	32	15/17	63,3 ± 7,7	Emotional face matching task: selezione dell'espressione facciale corrispondente al volto target
Delaveau et al., 2010	14	11/3	61 ± 8,3	13	7/6	56 ± 8,9	Emotional face matching task: Selezione dell'espressione facciale

							corrispondente al volto target
Heller et al., 2018	25	12/13	62,4 ± 10,9	31	17/14	61,5 ± 10,2	Visione di video di espressioni facciali e categorizzazione delle emozioni
Lotze et al., 2009	9	8/1	65,7 ± 3,8	9	6/3	62,7 ± 4,8	Visione passiva di video con gesti a valenza emotiva
Moonen et al., 2017	19	13/6	60,2 ± 9,6	19	13/6	60,8 ± 9,9	Visione passiva di immagini a contenuto emotivo
Pohl et al., 2017	13	8/5	68	13	7/6	65	Visione passiva di video con espressioni facciali e riproduzione

Ramírez- Ruiz et al., 2008	10	4/6	$72,5 \pm 1,9$	10	4/6	$71,6 \pm 1,6$	Detection task con volti: identificazione di stimoli identici
Sarasso et al., 2021	24	17/7	$66,5 \pm 8,1$	18	9/9	$65,5 \pm 8,3$	FoG observation task
Schienze et al., 2015	17	9/8	$55,2 \pm 9,4$	22	11/11	$51,8 \pm 9,8$	Visione passiva di immagini
Tessitore et al., 2002	10	7/3	$59 \pm 3,2$	10	7/3	$61 \pm 3,5$	Selezione dell'espressione facciale corrispondente al volto target
Wabnegger et al., 2015	17	9/8	$55,2 \pm 9,4$	22	11/11	$51,8 \pm 9,8$	Visione di espressioni facciali e gender discrimination task

3.2 Risultati della metanalisi

Dalle due metanalisi svolte (PD>HC e HC>PD) sono stati ottenuti i seguenti risultati.

Dalla prima analisi effettuata (PD>HC), composta dai dati di 195 soggetti provenienti da 6 esperimenti, per un totale di 11 foci, non è risultato alcun cluster di attivazione; quindi, non sono emersi dati statisticamente significativi sulla differenza di attivazione cerebrale tra i due gruppi.

Nella seconda analisi effettuata (HC>PD) sono stati esaminati un totale di 330 soggetti, per un numero di 10 esperimenti e 75 foci, ed è emerso un cluster di attivazione relativo alle aree dei nuclei della base, nelle quali risulta essere presente una maggiore attività nei controlli sani rispetto ai pazienti con malattia di Parkinson. La differenza di attivazione rilevata presenta una lateralizzazione nell'emisfero sinistro del 100%, per un volume complessivo di 1072 mm³ e due picchi d'attivazione ravvicinati tra loro (Tabella 2).

Tabella 2. Cluster di attivazione risultante nell'analisi

Contrast	Emisfero	Regione	Center of mass		
			x	y	z
HC>PD	L	Nucleo	-23,9	-7,3	9,3
		Lenticolare			

Peak			ALE value at peak	Volume
x	y	z		
-22	-6	10	0,0174	1072 mm ³
-30	-10	6		

Le aree in cui è evidenziata una differenza di attività sono relative per il 94.9% la regione del nucleo lenticolare e per il 5.1% del talamo. Nello specifico, il cluster riguarda esclusivamente la sostanza grigia, con una distribuzione che per l'86,1% è relativa alle cellule del putamen, per l'8.9% al globo pallido laterale (anche chiamato globo pallido esterno) e per il restante 2.5% al nucleo ventrale laterale del talamo.

Con l'impiego del software Mango, è stata ottenuta la visualizzazione grafica dei risultati ottenuti dalla metanalisi, riportata nelle tre sezioni assiale (Figura 2a), coronale (Figura 2b) e sagittale (Figura 2c).

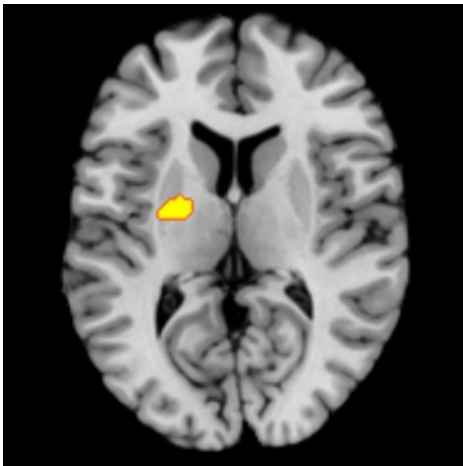


Figura 2a

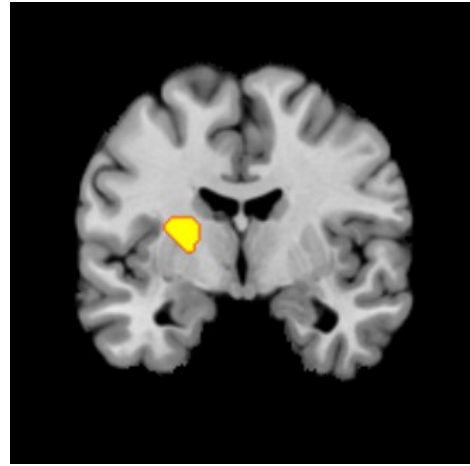


Figura 2b

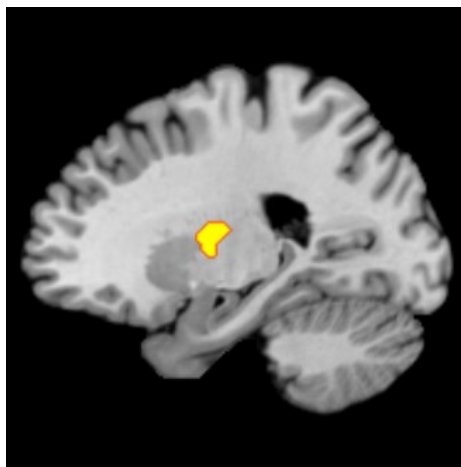


Figura 2c

CAPITOLO 4

DISCUSSIONE

Prendendo in esame i dati in letteratura, i seguenti paragrafi si propongono di spiegare gli effetti che la diminuita attività dei nuclei della base ha sul funzionamento dei pazienti con Parkinson.

4.1 I nuclei della base: le funzioni

Con nuclei della base o gangli della base si definiscono un insieme di diverse strutture sottocorticali: nucleo caudato, putamen, globo pallido, nucleo subtalamico e substantia nigra (Bear et al., 2016). Nonostante la funzione a loro principalmente attribuita sia la programmazione e l'esecuzione del movimento, recenti evidenze testimoniano come abbiano anche un ruolo nel comportamento cognitivo complesso, regolando l'apprendimento motorio, la memoria procedurale, il controllo e la regolazione del comportamento appreso. Sono inoltre coinvolti nel sistema della ricompensa, nei processi motivazionali, emotivi e nel meccanismo di condizionamento operante (Begliomini, 2021).

Al fine di interpretare i risultati ottenuti (Capitolo 3), sarà di seguito esposto il ruolo dei nuclei della base nella regolazione del movimento, in modo da comprendere la sintomatologia della malattia di Parkinson.

La regolazione del movimento avviene tramite la connessione dei nuclei della base con le aree motorie. La comunicazione tra queste strutture avviene attraverso due vie: una via diretta, la quale contribuisce alla selezione di azioni motorie e alla facilitazione dell'inizio

dei movimenti, e una via indiretta, che contemporaneamente sopprime i programmi motori inappropriati e in competizione (Figura 3).

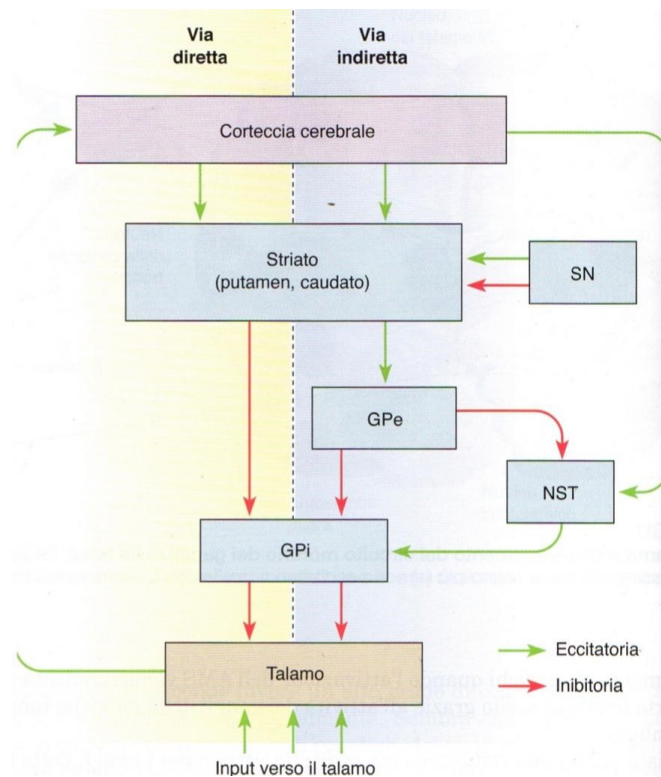


Figura 3. Via motoria diretta e indiretta dei nuclei della base (Bear et al., 2016)

La comunicazione tramite la via diretta avviene con la stimolazione da parte della corteccia della regione dello striato (formata dal putamen e il nucleo caudato). L'eccitazione dello striato ha un'azione inibitoria sul globo pallido interno o mediale (GPi), determinando la cessazione dell'attività inibitoria esercitata dal GPi sulle cellule del nucleo del talamo ventrale (VLo). La disinibizione del VLo ha come effetto finale l'aumento dell'attività dell'area motoria supplementare (SMA). La via indiretta coinvolge altre strutture nella conduzione degli input sinaptici, ovvero il segmento esterno del globo pallido (GPe) e il nucleo subtalamico. Nella malattia di Parkinson la degenerazione della substantia nigra e la conseguente alterazione degli input inviati allo striato comportano un'eccessiva inibizione del talamo da parte dei nuclei della base.

In condizioni non patologiche, infatti, la dopamina potenzia gli input della via diretta agendo con l'attivazione delle cellule del putamen, il quale libera quindi VLo dall'inibizione di GPi (Bear et al., 2016). La minore attivazione rispetto ai controlli sani rilevata anche da quest'analisi svolta, relativa alle aree del putamen, del globo pallido esterno e del nucleo ventrale laterale del talamo, può quindi essere compresa alla luce della fisiologica degenerazione delle funzioni dei nuclei della base legata al progredire della malattia di Parkinson.

In una recente review (Pierce & Péron, 2020) è stata indagata l'organizzazione delle connessioni dei nuclei della base con le altre aree cerebrali. Dallo studio si evince come i nuclei della base formano network con diverse aree del cervello, ricevendo input organizzati topograficamente dalla corteccia cerebrale, i quali sono inviati quindi per domini di funzionamento, con una suddivisione tra input di natura sensomotoria, associativa e limbica (Figura 4).

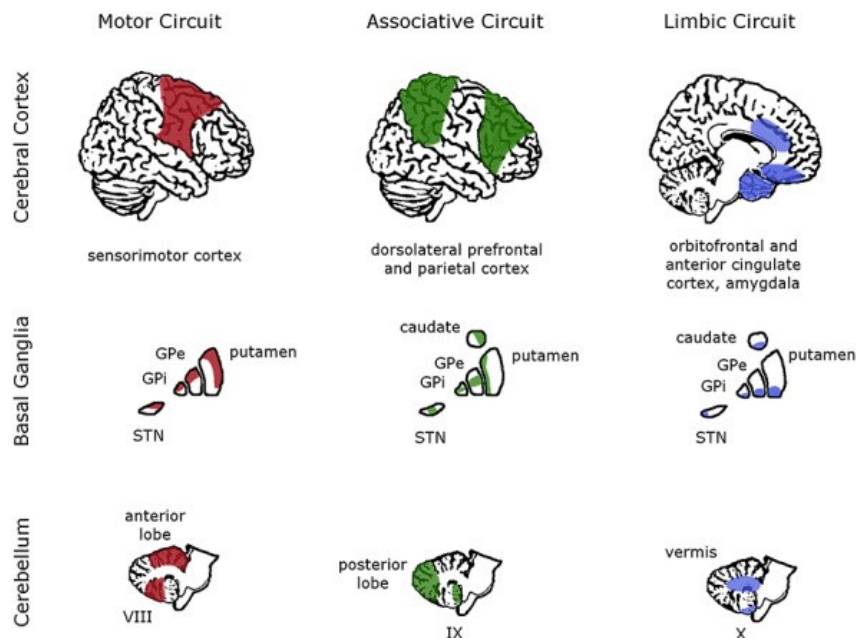


Figura 4. Loop di natura motoria, associativa e limbica che coinvolgono le aree della corteccia cerebrale, i nuclei della base e il cervelletto (Pierce & Péron, 2020)

La connessione tra le aree della corteccia cerebrale e i nuclei della base è stata definita in uno studio di Redgrave et al., 2010 come una serie di proiezioni in parallelo segregate per natura dell'input. Tra queste i network che collegano i nuclei della base e le aree limbiche, come la corteccia orbitofrontale e l'amigdala, suggeriscono un'influenza nelle componenti emotive e affettive di funzionamento; quindi, gli effetti della loro progressiva degenerazione possono manifestarsi con diversi sintomi e disfunzioni.

A supporto di queste considerazioni, nella review già citata precedentemente gli autori Pierce & Péron, 2020 mostrano come le aree limbiche sono supportate nello svolgimento di compiti sperimentali a contenuto affettivo dai nuclei della base e che lesioni in queste regioni possono rappresentare un ostacolo nel riconoscimento delle emozioni. Il ruolo di queste strutture nel funzionamento emotivo sarà approfondito nei seguenti paragrafi.

4.2 Il Nucleo lenticolare: il ruolo nel funzionamento emotivo

Dai risultati ottenuti da questa metanalisi si evince una principale differenza di attivazione tra i due campioni nel nucleo lenticolare, il quale è formato dalle strutture del putamen e del globo pallido. Evidenze nella letteratura (Geng et al., 2006) mostrano come la struttura del putamen risulta essere di volume ridotto in pazienti con Parkinson rispetto ai controlli, e soggetta ad una progressiva atrofia.

Nonostante storicamente sia attribuita al putamen una funzione di regolazione motoria, è noto anche il ruolo di questa struttura nel controllo del comportamento emotivo e cognitivo (Moonen et al., 2017). In primo luogo, risultati sperimentali suggeriscono un coinvolgimento del putamen nel riconoscimento di espressioni facciali. In uno studio redatto da Cheung et al., 2006 in cui sono studiate le prestazioni di un gruppo di soggetti

con danni ai nuclei della base in un compito di identificazione e riconoscimento di espressioni facciali, i risultati mostrano deficit rispetto ai controlli relativamente al riconoscimento dell'emozioni di rabbia, disgusto e paura. In secondo luogo, dai risultati presenti in letteratura si evince come l'attivazione del putamen sia correlata anche a stati emotivi complessi. In due diversi compiti sperimentali in cui sono elicitati sentimenti d'odio (Zeki & Romaya, 2008) e sentimenti d'amore (Bartels & Zeki, 2000) tramite stimoli di volti noti ai partecipanti, il putamen risulta essere attivo in entrambi i tipi di compiti, facendo supporre l'esistenza di correlati neurali comuni a questi due sentimenti in opposizione.

Nei pazienti un fattore molto influente nel funzionamento del putamen è la carenza di dopamina, la quale è determinata dal fisiologico progredire della malattia di Parkinson. Una ricerca svolta da Lotze et al., 2009 evidenzia, infatti, una correlazione tra riduzione della disponibilità dei trasportatori di dopamina nel putamen sinistro e gli errori dei pazienti in un compito di riconoscimento dei gesti a valenza emotiva.

In conclusione, possiamo affermare che i dati presi in esame indicano come una disfunzione in questa regione cerebrale possa compromettere parte del funzionamento emotivo di chi ne è colpito, fornendo una prospettiva di comprensione dei risultati ottenuti.

4.3 La lateralizzazione a sinistra della risposta dei nuclei della base

Prendendo in analisi i risultati ottenuti dalla metanalisi svolta è evidente come le aree dei nuclei della base risultanti meno attive in pazienti con Parkinson siano relative esclusivamente all'emisfero sinistro.

Il fenomeno della lateralizzazione dell'attivazione dei nuclei della base durante lo svolgimento di compiti è stato indagato in una metanalisi di Arsalidou et al., 2013, in cui sono stati presi in esame studi svolti con fMRI su soggetti sani. Da quest'analisi emerge come il pattern di attivazione dei nuclei della base sia dipendente dal tipo di compito e di stimoli somministrati, mostrando una differenziazione dell'attivazione tra emisferi, con una prevalenza di attivazione di nuclei della base dell'emisfero sinistro durante compiti legati a processi emotivi e di ricompensa. Nello specifico, gli autori hanno individuato come la testa del nucleo caudato sia attivata differentemente in base alla tipologia di stimoli impiegati nei compiti sperimentali, mostrando come in compiti di ricompensa ci sia una maggiore attivazione nell'emisfero sinistro, mentre in compiti che coinvolgono le funzioni esecutive una maggiore attivazione nell'emisfero destro. Inoltre, nello stesso studio metanalitico è stata identificata una lateralizzazione anche nell'attivazione del putamen in processi emotivi, i quali coinvolgono maggiormente il putamen sinistro rispetto al destro.

I risultati ottenuti dagli autori sono stati rappresentati nel seguente grafico (Figura 5), dov'è possibile osservare che la differenza di attivazione rilevata è relativa alla natura del compito somministrato ai soggetti. Sono qui riportati i livelli di attivazione della testa e del corpo del nucleo caudato, delle strutture del putamen e del globo pallido esterno e interno.

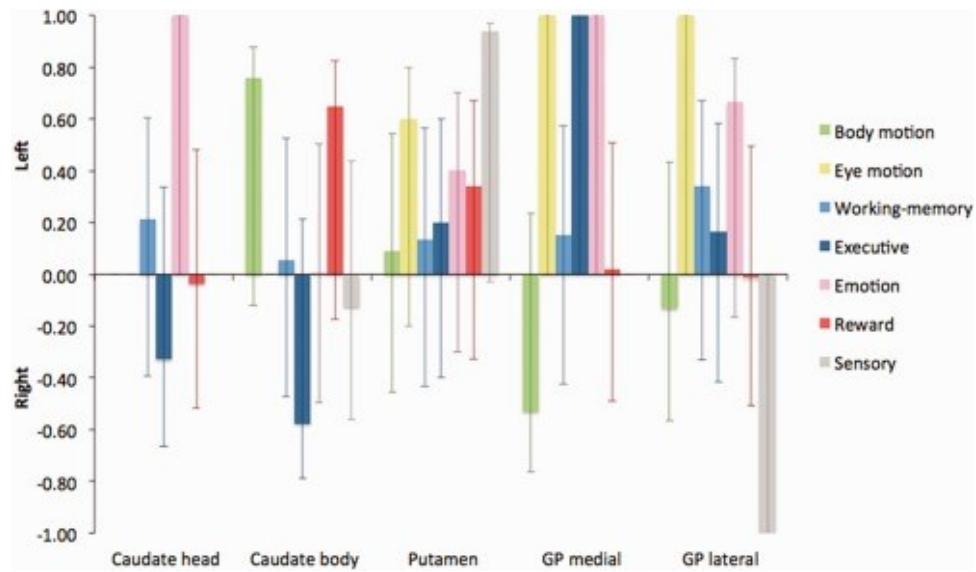


Figura 3. Pattern di attivazione risultante dallo studio di Arsalidou et al., 2013

CAPITOLO 5

CONCLUSIONI E LIMITI DELLO STUDIO

Lo studio descritto nei precedenti capitoli è stato svolto con lo scopo di indagare la presenza di correlati neurali alle alterazioni emotive riscontrate in pazienti con malattia di Parkinson. Saranno di seguito esposte le conclusioni che si possono trarre dai risultati ottenuti e i limiti della ricerca.

I dati risultanti dalla metanalisi suggeriscono come la degenerazione e la minore attivazione delle aree dei nuclei della base, dovuta al progredire della malattia di Parkinson, sia associata non solo a sintomi di natura motoria, dovuti alla compromissione della trasmissione dopaminergica negli input e output motori, ma anche a espressioni di alterazione delle funzioni emotive, tra cui la capacità di riconoscimento di espressioni facciali. La minore attivazione trovata è relativa ai nuclei della base dell'emisfero sinistro, la quale è stata letta alla luce dei risultati sperimentali in letteratura che attribuiscono una lateralizzazione a sinistra alla risposta affettiva.

Infine, sono stati considerati dei limiti dello studio che potrebbero minarne la validità. Un primo limite individuato potrebbe riguardare il numero basso di studi inclusi nell'analisi, ovvero 13, dovuto alla scarsa presenza di studi in letteratura reputati idonei sulla base dei criteri di selezione adottati nella ricerca. La diretta conseguenza è stata un numero ridotto di dati fruibili nell'esecuzione dell'analisi effettuata con GingerAle. Un possibile secondo limite è legato all'eterogeneità dei trattamenti somministrati ai pazienti durante lo svolgimento degli studi e della rilevazione con fMRI, generalmente relativi alla somministrazione di Levo-dopa. Infatti, in alcuni degli studi è prevista la sospensione della terapia dopaminergica almeno 12 ore prima della misurazione con

fMRI, mentre in altri la somministrazione è stata continuativa. L'azione della dopamina sull'attività neurale potrebbe essere un'altra variabile influente da considerare.

In ultima analisi, possiamo affermare che la letteratura riguardante il coinvolgimento dei nuclei della base in compiti emotivi e nella regolazione affettiva è in progressiva espansione. Ulteriori evidenze sperimentali potrebbero condurre a una migliore comprensione dei meccanismi legati alle alterazioni emotive correlate alla malattia di Parkinson, al fine di permettere un aumento della qualità di vita dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- Ambrosini, E. (2021). *Neurodegenerazione – Altre forme di demenza e altre malattie neurodegenerative*, Slides del corso di Neuropsicologia, Università degli Studi di Padova.
- Arsalidou, M., Duerden, E. G., & Taylor, M. J. (2013). The centre of the brain: Topographical model of motor, cognitive, affective, and somatosensory functions of the basal ganglia. *Human Brain Mapping*, 34(11), 3031–3054.
<https://doi.org/10.1002/hbm.22124>
- Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: Risk factors and prevention. *The Lancet. Neurology*, 15(12), 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
- Assogna, F., Cravello, L., Orfei, M. D., Cellupica, N., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2016). Alexithymia in Parkinson's disease: A systematic review of the literature. *Parkinsonism & Related Disorders*, 28, 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.03.021>
- Ball, N., Teo, W.-P., Chandra, S., & Chapman, J. (2019). Parkinson's Disease and the Environment. *Frontiers in Neurology*, 10.
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.00218>
- Bartels, A., & Zeki, S. (2000). The neural basis of romantic love. *NeuroReport*, 11(17), 3829–3834.
- Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A., (2016) *Neuroscienze. Esplorando il cervello*. Milano: Edra.
- Begliomini, C. (2021) *Il Controllo Del Movimento. Gangli Della Base*. Slides del corso di Neurofisiologia. Università degli Studi di Padova.

- Bell, P. T., Gilat, M., Shine, J. M., McMahon, K. L., Lewis, S. J. G., & Copland, D. A. (2019). Neural correlates of emotional valence processing in Parkinson's disease: Dysfunction in the subcortex. *Brain Imaging and Behavior*, 13(1), 189–199. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9754-3>
- Cardoso, E. F., Fregni, F., Maia, F. M., Melo, L. M., Sato, J. R., Cruz, A. C., Bianchi, E. T., Fernandes, D. B., Monteiro, M. L. R., Barbosa, E. R., & Amaro, E. (2010). Abnormal visual activation in Parkinson's disease patients. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(11), 1590–1596. <https://doi.org/10.1002/mds.23101>
- Cheung, C. C. Y., Lee, T. M. C., Yip, J. T. H., King, K. E., & Li, L. S. W. (2006). The differential effects of thalamus and basal ganglia on facial emotion recognition. *Brain and Cognition*, 61(3), 262–268. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.01.008>
- Dan, R., Růžicka, F., Bezdicek, O., Roth, J., Růžicka, E., Vymazal, J., Goelman, G., & Jech, R. (2019). Impact of dopamine and cognitive impairment on neural reactivity to facial emotion in Parkinson's disease. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 29(11), 1258–1272. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.09.003>
- Delaveau, P., Salgado-Pineda, P., Fossati, P., Witjas, T., Azulay, J.-P., & Blin, O. (2010). Dopaminergic modulation of the default mode network in Parkinson's disease. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 20(11), 784–792. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.07.001>

- Dissanayaka, N. N. W., Sellbach, A., Matheson, S., O'Sullivan, J. D., Silburn, P. A., Byrne, G. J., Marsh, R., & Mellick, G. D. (2010). Anxiety disorders in Parkinson's disease: Prevalence and risk factors. *Movement Disorders*, 25(7), 838–845. <https://doi.org/10.1002/mds.22833>
- Geng, D.-Y., Li, Y.-X., & Zee, C.-S. (2006). Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's disease. *Neurosurgery*, 58(2), 256–262; discussion 256-262. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000194845.19462.7B>
- Gul, A., & Yousaf, J. (2019). ALEXITHYMIA PREDICTS COGNITIVE DEFICITS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 31(1), 21–25.
- Heller, J., Mirzazade, S., Romanzetti, S., Habel, U., Derntl, B., Freitag, N. M., Schulz, J. B., Dogan, I., & Reetz, K. (2018). Impact of gender and genetics on emotion processing in Parkinson's disease—A multimodal study. *NeuroImage. Clinical*, 18, 305–314. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.034>
- Kenney, N., & Gonzalez, E. (2005). *A Review of the Pathophysiology of Psychological Disorders in*. 9.
- Lotze, M., Reimold, M., Heymans, U., Laihinen, A., Patt, M., & Halsband, U. (2009). Reduced ventrolateral fMRI response during observation of emotional gestures related to the degree of dopaminergic impairment in Parkinson disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(7), 1321–1331. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21087>
- Moonen, A. J. H., Weiss, P. H., Wiesing, M., Weidner, R., Fink, G. R., Reijnders, J. S. A. M., Weber, W. M., & Leentjens, A. F. G. (2017). An fMRI study into

- emotional processing in Parkinson's disease: Does increased medial prefrontal activation compensate for striatal dysfunction? *PloS One*, 12(5), e0177085.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177085>
- Mutani, R., Tribolo, A., Terreni, A., & Cicolin, A. (s.d.). *I DISTURBI DEL SONNO*. 7.
- Péron, J., Dondaine, T., Le Jeune, F., Grandjean, D., & Vérin, M. (2012). Emotional processing in Parkinson's disease: A systematic review. *Movement Disorders*, 27(2), 186–199. <https://doi.org/10.1002/mds.24025>
- Pierce, J. E., & Péron, J. (2020). The basal ganglia and the cerebellum in human emotion. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 15(5), 599–613.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsaa076>
- Pluck, G. C. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(6), 636–642.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.73.6.636>
- Pohl, A., Anders, S., Chen, H., Patel, H. J., Heller, J., Reetz, K., Mathiak, K., & Binkofski, F. (2017). Impaired Emotional Mirroring in Parkinson's Disease-A Study on Brain Activation during Processing of Facial Expressions. *Frontiers in Neurology*, 8, 682. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00682>
- Ramírez-Ruiz, B., Martí, M.-J., Tolosa, E., Falcón, C., Bargalló, N., Valldeoriola, F., & Junqué, C. (2008). Brain response to complex visual stimuli in Parkinson's patients with hallucinations: A functional magnetic resonance imaging study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(16), 2335–2343. <https://doi.org/10.1002/mds.22258>
- Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M. C., Lehericy, S., Bergman, H., Agid, Y., DeLong, M. R., & Obeso, J. A. (2010). Goal-directed and habitual

- control in the basal ganglia: Implications for Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(11), 760–772. <https://doi.org/10.1038/nrn2915>
- Reijnders, J. S. A. M., Ehrt, U., Weber, W. E. J., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. G. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(2), 183–189. <https://doi.org/10.1002/mds.21803>
- Ring, H. A., & Serra-Mestres, J. (2002). Neuropsychiatry of the basal ganglia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72(1), 12–21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.1.12>
- Sarasso, E., Agosta, F., Piramide, N., Canu, E., Volontè, M. A., & Filippi, M. (2021). Brain activity of the emotional circuit in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *NeuroImage. Clinical*, 30, 102649. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102649>
- Schienle, A., Ille, R., & Wabnegger, A. (2015). Experience of negative emotions in Parkinson's disease: An fMRI investigation. *Neuroscience Letters*, 609, 142–146. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.10.046>
- Tessitore, A., Hariri, A. R., Fera, F., Smith, W. G., Chase, T. N., Hyde, T. M., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2002). Dopamine modulates the response of the human amygdala: A study in Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(20), 9099–9103.
- Wabnegger, A., Ille, R., Schwingenschuh, P., Katschnig-Winter, P., Kögl-Wallner, M., Wenzel, K., & Schienle, A. (2015). Facial Emotion Recognition in Parkinson's

Disease: An fMRI Investigation. *PloS One*, 10(8), e0136110.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136110>

World Health Organization. *International statistical classification of disease and health related problems. ICD-11* (2018). Disponibile all'URL <https://icd.who.int/en>.

Zeki, S., & Romaya, J. P. (2008). Neural Correlates of Hate. *PLoS ONE*, 3(10), e3556.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003556>

RINGRAZIAMENTI

Arrivando al termine di questo percorso, vorrei ringraziare tutte le persone che hanno contribuito al raggiungimento di questo traguardo.

Ringrazio innanzitutto il mio relatore, il professor Claudio Gentili, per avermi seguito e guidato nella stesura di questa tesi. Le conoscenze che mi ha permesso di acquisire in questi mesi sul mondo della ricerca in psicologia mi saranno d'aiuto nel mio futuro accademico e lavorativo.

Infine, vorrei ringraziare i miei genitori, Samuele e i miei amici per la fiducia e il sostegno che ho ricevuto in tutte le tappe del mio percorso e per la forza che mi hanno trasmesso in ogni occasione.