



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI PSICOLOGIA GENERALE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN NEUROSCIENZE E  
RIABILITAZIONE NEUROPSICOLOGICA

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

PERCEZIONE DEL TEMPO IN PAZIENTI CON MALATTIA DI  
PARKINSON

TIME PERCEPTION IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

RELATORE

PROF.SSA GIOVANNA MIONI

LAUREANDA: VERONICA TURI

MATRICOLA: 1234221

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

## INDICE

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>4</b>
<b>1. LA MALATTIA DI PARKINSON.....</b>	<b>4</b>
1.1. Neurofisiopatologia della Malattia di Parkinson.....	8
1.2. Sintomatologia.....	10
1.3. La terapia.....	12
1.4. I deficit cognitivi e la loro valutazione neuropsicologica nella malattia di Parkinson.....	16
1.5. Modelli di spiegazione dei disturbi cognitivi nella Malattia di Parkinson.....	16
1.6. Parkinsonismi atipici .....	21
1.7. Riabilitazione della MP.....	23
<b>2. LA PERCEZIONE DEL TEMPO NELLA MALATTIA DI PARKINSON....</b>	<b>26</b>
2.1. Temporal preparation.....	26
2.1.1. Foreperiod effect.....	27
2.1.2. Effetto di orientamento temporale dell'attenzione indotto da ritmi.....	29
2.1.3. Orientamento temporale dell'attenzione (temporal orienting).....	31
2.2. Processi automatici o volontari nella temporal preparation.....	32
2.3. Basi neurali.....	35
2.4. Temporal preparation in pazienti Parkinson.....	38

2.4.1. Foreperiod effect nei pazienti Parkinson.....	39
2.4.2. Temporal orienting nei pazienti Parkinson.....	39
2.4.3. Preparazione temporale indotta da ritmi nei pazienti Parkinson.....	42
2.5. Neurofisiologia della temporal preparation in pazienti Parkinson.....	44
<b>3. L'ESPERIMENTO.....</b>	<b>46</b>
3.1. Ipotesi sperimentale.....	46
3.2. Materiale e metodo.....	48
3.2.1. Partecipanti.....	48
3.2.2. Apparato sperimentale .....	50
3.2.3. Stimoli e procedura sperimentale.....	50
3.2.4. Risultati.....	54
<b>4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....</b>	<b>59</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>63</b>

## **INTRODUZIONE**

Il presente elaborato nasce da una riflessione circa le capacità di pazienti con Malattia di Parkinson (MP) di analizzare le informazioni temporali fornite dal contesto, e manipolarle al fine di ottimizzare la capacità di percepire uno stimolo.

Con il termine Temporal Preparation si intende l'abilità cognitiva grazie alla quale è possibile anticipare il momento nel tempo, nell'ordine di secondi o millisecondi, nel quale si verificherà un evento. Grazie a questa funzione cognitiva si ottiene un vantaggio sia in termini di accuratezza che di tempi di reazione nell'identificazione di uno stimolo target (Correa, 2010; Nobre, Correa, & Coull, 2007). Dall'ambiente circostante giungono dei segnali, come per esempio cue visivi e uditivi, o regolarità ritmiche, che il sistema cognitivo sfrutta per creare una aspettativa.

La capacità di temporal preparation è stata studiata sotto diverse sfaccettature che, come verrà maggiormente chiarito lungo l'elaborato, riguardano i suoi aspetti impliciti e espliciti, piuttosto che le sue evoluzioni in corso di malattia.

Il target di interesse di questa tesi è però una popolazione ristretta, ossia i pazienti affetti da Malattia di Parkinson, e più nel dettaglio, come si modifica l'aspettativa temporale all'interno del quadro cognitivo del paziente. La MP è una malattia neurodegenerativa, a decorso lento e progressivo, che comporta rallentamento motorio, instabilità posturale e tremori. Affiancato al profilo motorio se ne delinea uno cognitivo, che mostra difficoltà mnestiche, attentive ed esecutive, che compromettono pesantemente le attività quotidiane del paziente. È tra le malattie neurodegenerative più diffuse, seconda solo alla Malattia di Alzheimer, con una prevalenza dell'1% nella popolazione di età superiore ai 60 anni (de Lau & Breteler, 2006). Vista questa sua massiccia diffusione, sono numerosi anche i tentativi di sviluppo di trattamenti sia fisioterapici che neuropsicologici volti a rallentare

il decorso della malattia e a mantenere le abilità residue, che integrino la terapia farmacologica. L'intero processo di ricerca delle modalità di percezione temporale dei pazienti MP può fornire una nuova chiave di lettura di parte dei trattamenti neuropsicologici atti a mantenere le funzioni attentive e percettive, cercando di svilupparne di sempre più specifici ed efficaci.

Come sarà chiarito più avanti, diverse ricerche si sono interessate al tema della temporal preparation in pazienti MP, riportando deficit relativi a diversi effetti della temporal preparation, quali il foreperiod effect, temporal orienting ed orientamento dell'attenzione indotto da ritmi.

L'esperimento cardine di questo elaborato si pone l'obiettivo di indagare le variazioni nella creazione dell'aspettativa temporale in pazienti MP. Per indagare questo aspetto sono stati testati 15 pazienti e 11 anziani a normale decorso cognitivo in tre diversi compiti, per esaminare gli effetti di temporal preparation sopracitati.

La presentazione della procedura e dei risultati dell'esperimento sarà anticipata da una parte introduttiva. In un primo capitolo verrà presentata la MP, le sue caratteristiche motorie, cognitive e neurali. Saranno inoltre presentati alcuni modelli di spiegazione dei deficit cognitivi dei pazienti, seguiti da una breve spiegazione dei parkinsonismi atipici, malattie afferenti alla sfera dei disturbi motori che condividono diverse caratteristiche con la MP, per terminare con dei cenni sulle attuali metodologie riabilitative.

Nel capitolo successivo sarà invece presentata la temporal preparation, i suoi principali effetti con le relative basi neurali, e le ricerche che hanno esplorato questa sfera in pazienti MP.

## **CAPITOLO 1**

### **1.LA MALATTIA DI PARKINSON**

La malattia di Parkinson (MP) è una sindrome degenerativa del sistema Nervoso Centrale, le cui caratteristiche principali sono il rallentamento motorio, la rigidità muscolare e i tremori, dovuti alla degenerazione della sostanza nigra, nella sua pars compacta.

La MP colpisce circa l'1% della popolazione di età superiore ai 60 anni, e fino al 4% della popolazione di età superiore ai 80 anni (de Lau & Bretler 2006). Si manifesta in ogni etnia (anche se con prevalenza minore nelle asiatiche e africane) e con una leggera prevalenza nei maschi piuttosto che nelle femmine (de Lau & Bretler 2006).

#### **1.1. Neurofisiopatologia della Malattia di Parkinson**

Le lesioni principali della malattia riguardano la substantia nigra, un nucleo dopaminergico del sistema extrapiramidale appartenente ai nuclei della base. La substantia nigra è suddivisa in due parti: pars compacta e pars reticolata. Nella MP è la pars compacta a risultare danneggiata. Inoltre, sono identificabili altre zone: il nucleo caudato, globo pallido, putamen e nucleo subtalamico, nuclei che permettono la coordinazione del movimento lavorando in maniera sincrona. Si ritiene siano coinvolti anche altri sistemi neurotrasmettitoriali, tra i quali il noradrenergico, serotoninergico ed acetilcolinergico, rispettivamente a livello del locus coeruleus, dei nuclei del rafe e del nucleo di Meynert (Bohnen et al., 2006; Calabresi et al., 2006).

Le afferenze ai nuclei della base (e quindi alla substantia nigra) arrivano dal talamo e dalla corteccia motoria, motoria supplementare, premotoria e somatosensoriale, giungendo allo striato e al nucleo subtalamico.

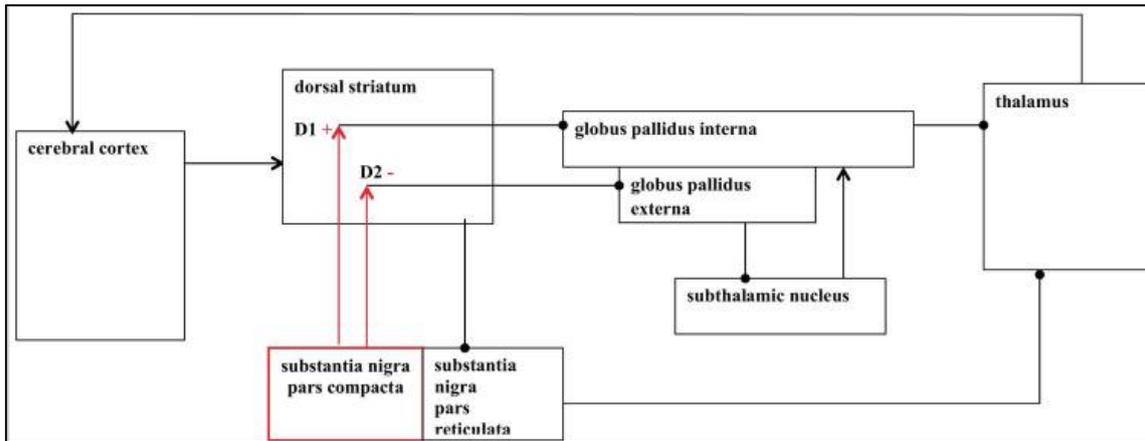


Figura 1.1: schema semplificato di un circuito cortico-basale con via dirette e indirette in partenza dallo striato dorsale. Freccie nere con punta triangolare: neuroni di proiezione eccitatoria glutammatergica. Freccie nere con punta circolare: neuroni di proiezione inibitoria GABAergica. Freccie rosse: neuroni di proiezione glutaminergica. La dopamina manda proiezioni eccitatorie allo striato dorsale tramite i recettori D1, e inibitorie tramite i recettori D2. Da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4763948/>

La causa della MP è l'assenza di inibizione lungo questa via diretta dai nuclei della base sino al talamo e corteccie motorie. Questo determina aumento dell'inibizione esercitata dal globo pallido sul talamo, che comporta riduzione di movimento ed attività cerebrale.

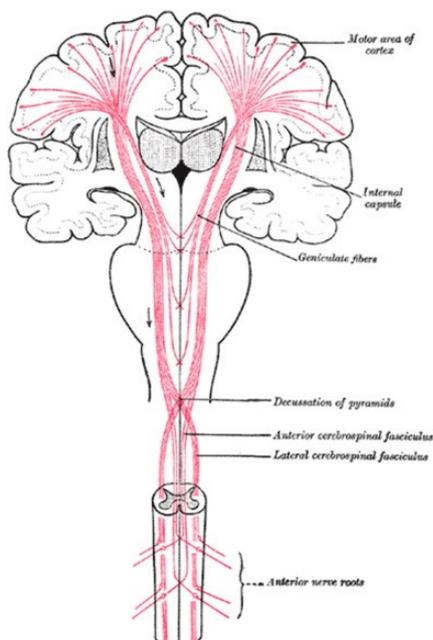


Figura 1.2: Henry Gray (1918) *Anatomy of the Human Body*: Gray's Anatomy, Plate 764

La conseguenza diretta di questo disequilibrio è la perdita delle cellule dopaminergiche. Ne deriva lo squilibrio tra i meccanismi eccitatori-inibitori: prevalgono i meccanismi eccitatori (colinergici) su quelli inibitori (dopaminergici), a livello della via nigrostriatale. Infine, ne risulta una ridotta eccitazione della corteccia motoria da parte del talamo.

Deficit dopaminergici: sono alla base della sintomatologia motoria, nonché dell'efficacia terapeutica, nella malattia. Le evidenze a favore della

rilevanza di questo deficit sono: la relazione tra la presenza di dopamina nelle aree neocorticali e la presenza di deficit cognitivi (Scatton et al., 1983), la correlazione tra la performance cognitiva e la concentrazione plasmatica di dopamina (Huber et al., 1987) e la presenza di deficit cognitivi importanti in giovani affetti da MP a seguito di intossicazione da neurotossina MPTP, una sostanza derivata dalla sintesi della meperidina, in cui è coinvolto soprattutto il sistema dopaminergico (Stern et al., 1990).

Deficit colinergici: sembrano avere ruolo fondamentale nello sviluppo dei deficit cognitivi anche alterazioni della trasmissione colinergica, ad esempio, la perdita neuronale a livello del nucleo basale del Meynert, punto di partenza sottocorticale delle vie colinergiche per l'innervazione corticale (Dubois et al., 1983; Whitehouse et al., 1983; Perry et al., 1985). Anche alterazioni corticali e sottocorticali a livello dei recettori muscarinici e nicotinici concorrono nell'indurre deficit cognitivi in pazienti affetti da MP (Dubois et al., 1987).

## **1.2. Sintomatologia**

Il profilo clinico che caratterizza la MP comporta sintomi motori, quali rigidità, ipocinesia e tremori, e sintomi non motori, di carattere neurovegetativo e psichico.

Nel dettaglio, la rigidità, meglio definita come ipertonìa plastica, è presente in circa il 90% dei casi, ed è causata dall'aumento del tono muscolare in diversi siti muscolari, sia estensori che flessori.

- La **bradicinesia**, ed acinesia, sono presenti in circa l'80% dei casi (Fahn, 1990), e consistono in difficoltà nell'iniziare ed eseguire un programma motorio volontario. Nella fase iniziale della malattia queste interessano i muscoli distali (dita, mani) e degli arti inferiori, mentre nelle fasi più avanzate si considera la totale assenza di movimento. Riguarda tutti i movimenti abituali ed automatici

che si attuano nella quotidianità. In particolare, i movimenti ripetitivi sono ridotti in ampiezza e velocità (come accade nel caso dei passi). In aggiunta si possono trovare generalmente anche ipomimia e ipofonia (rispettivamente ridotta motilità del volto e della voce). Caratteristica interessante della bradicinesia è la sua intermittenza. Il movimento sembra sbloccarsi improvvisamente, diventando rapido e fluido da un blocco acinetico.

- I **tremori** si manifestano in circa il 70% dei casi, principalmente a riposo, con una frequenza che varia dai 3 ai 6 Hz di ampiezza. È uno dei primi sintomi che compare all'esordio della malattia (Huges et al.,1993), e interessa, in questa fase, l'arto superiore, unilateralmente. Scompare durante il sonno, ed è accentuato da stati di ansia ed agitazione.
- Il sintomo probabilmente più disabilitante è l'**instabilità posturale**. La causa di questo disturbo è un insieme di fattori, quali la perdita dei riflessi posturali di raddrizzamento e delle variazioni degli aggiustamenti posturali fisiologici. Anche la rigidità e la bradicinesia contribuiscono ad aggravare questo disturbo. Sebbene la perdita dei riflessi posturali di raddrizzamento avvenga in una fase molto precoce della malattia, questo diviene disabilitante solo in una fase avanzata, quando entrano in concomitanza tutti gli altri fattori, e questo porta a numerose cadute. L'equilibrio è gravemente colpito perché controllato in parte dal sistema extrapiramidale (insieme al sistema vestibolare e propriocettivo).
- Un ultimo sintomo di notevole rilevanza è il **freezing**, l'incapacità ad iniziare e procedere il cammino, tanto che questo viene spesso interrotto (Gilardi et al, 1992). Spesso avviene quando si incontra un ostacolo, quando è necessario cambiare senso di marcia, o quando il paziente viene distratto. Al contrario,

quando la marcia inizia, questa diviene inarrestabile. Tale fenomeno viene definito ipercinesia paradossa, ed è dovuta alla liberazione degli automatismi del cammino.

In aggiunta ai sintomi motori, è possibile identificarne di secondari, che accomunano molti pazienti Parkinson. In generale la voce diviene più flebile e meno modulata, la deglutizione diviene meno automatica, bloccando la saliva in bocca, la sudorazione e la produzione di sebo viene incrementata. Inoltre, si registrano spesso aumento della frequenza di minzione e stipsi (Kupsy et al., 1987).

Parallelamente alla diagnosi di MP, in circa la metà dei pazienti vengono riscontrati sintomi d'ansia e di depressione, molto spesso correlati all'accettazione della diagnosi di una malattia cronica. Dal punto di vista chimico questo risvolto può essere associato anche alla riduzione di importanti mediatori, quale noradrenalina e serotonina (Nuti et al., 1994; McDonald et al., 2003).

### **1.3. La terapia**

Nel corso degli anni si sono susseguiti tre approcci alla terapia della MP. L'approccio **anti-colinergico**, con la funzione di ridurre l'ipereccitabilità degli interneuroni dello striato, facilitatori colinergici. Segue **l'approccio neurochirurgico**, con lo scopo di interrompere il grande eccitamento che avviene lungo i circuiti extrapiramidali, ad esempio il nucleo ventrale intermedio del talamo, il nucleo sottotalamico e la parte interna del globo pallido. Infine, il trattamento farmacologico con **levopda**, un precursore della dopamina che agisce direttamente sui suoi recettori. (Costa et Caltagirone, 2009)

La terapia con **levopda (LD)** è stata per anni la scelta unica in ambito della MP. Venne dimostrato il suo effetto per la prima volta nel 1961 dai biochimici Hornykiewicz e Briskmayer, che somministrarono basse dosi del farmaco in endovena. Solo nel 1967 il farmaco venne somministrato per via orale, ad alti dosaggi, da Cotzias. Si conoscono due tipologie di risposta alla terapia con LD: una a corto termine ed una a lungo termine (Zappia et al., 1997). La prima è una risposta immediata, che dura da minuti sino ad alcune ore, ed è la risposta che si registra subito dopo la somministrazione dei farmaci. La risposta a lunga durata è invece quella che si registra da giorni sino a settimane dopo la somministrazione, e che permane per la medesima quantità di tempo. Dal punto di vista funzionale, si ritiene che la risposta a lungo termine sia molto efficace nella fase iniziale di insorgenza della malattia, in cui i sintomi sono lievi. La risposta a corto termine è invece di maggior efficacia nelle fasi avanzate, in cui compaiono anche le problematiche motorie.

Il dosaggio della terapia nella fase iniziale della malattia varia tra i 150 a 500 mg/die. Il farmaco viene somministrato in tre/quattro dosi giornaliere, alla luce di studi che hanno indicato la necessità di mantenere costante la concentrazione dopaminergica a livello encefalico (Chase et al., 1988; Fabbrini et al., 1988; Mouradian et al., 1988). La terapia con LD è attualmente somministrata sempre insieme ad un inibitore delle DOPA-decarbossilasi, allo scopo di produrre una minore quantità di dopamina periferica, riducendo i possibili effetti collaterali (Birkmeyer, 1969).

Il **decorso clinico** della terapia prevede, talvolta, che dopo un periodo di risposta soddisfacente alla terapia, si vada incontro a complicanze di tipo motorio. Questo decorso venne evidenziato per la prima volta a 5 anni dall'inizio del trattamento, ed esposto in un articolo su Lancet nel 1977 da Marsden e Parkes. Gli autori hanno evidenziato come,

dopo questo periodo di tempo, solo 1/3 dei pazienti manteneva una buona risposta terapeutica (Marsden e Parkes, 1977). L'alterata risposta terapeutica viene definita Long Term Syndrome (LTS), e le principali manifestazioni, che possono presentarsi sia isolate che in associazione, sono: 1) fluttuazioni motorie, dovute alla riduzione a livello plasmatico della LD; 2) discinesie e distonie 3) fenomeni on-off, movimenti involontari ed imprevedibili, non dovuti alla concentrazione plasmatica della LD.

#### **1.4. I deficit cognitivi e la loro valutazione neuropsicologica nella malattia di Parkinson**

Alla base della Malattia di Parkinson si trova la disregolazione di tre sistemi di controllo dopaminergico: la via nigro-striatale, la mesocorticale e dei circuiti mesolimbici (Javoy-Agid e Agid, 1980; Kish et al., 1988).

Possono definirsi due profili cognitivi clinici differenti nel paziente Parkinson, uno di pura demenza, ed uno di alterazioni cognitive esterne alla demenza. Quest'ultimo, con accordo di molti autori, viene definito come profilo di mild cognitive impairment della MP (Mamikonyan et al, 2009), definendo così un insieme di deficit cognitivi focali, ma che non comportano una totale compromissione funzionale del paziente.

Diversi studi indicano una probabilità di sviluppo di **demenza** intorno all'80% (Buter et al., 2008; Hely et al., 2008). Sebbene non vi sia accordo su quest'ultima percentuale, è possibile individuare dei fattori di rischio per il suo esordio. Questi sono: la familiarità con la demenza, l'esordio della malattia in età avanzata (Horoupian et al., 1984; Hofman et al., 1989), sintomatologia extrapiramidale molto grave sin dall'esordio (Marder et al., 1994), predominanza di sintomi quali acinesia e rigidità (Lewis et al., 2005), la presenza (già prima la diagnosi) di lievi deficit cognitivi (Janvin et al, 2006), e la somministrazione

di levopda, con associati stati di psicosi e confusione mentale (Stern et al., 1993).

Per definire al meglio le caratteristiche della demenza nella malattia di Parkinson si è ricorso al confronto con le caratteristiche del profilo cognitivo del malato di Alzheimer (Stern, 1998; Stern et al., 1993; Dubois e Pillon, 1997; Emre, 2003; Noe et al., 2004). Ne è emerso che, nelle fasi iniziali, la demenza associata a MP mostra maggiori compromissioni a livello attentivo ed esecutivo, come la fluenza verbale. Sono invece intaccate in maniera minore la memoria dichiarativa e il forgetting (la perdita di informazione studiata precedentemente con il trascorrere del tempo). Sebbene queste differenze, non è possibile definire un quadro sintomatologico così diverso da non ritenerle ampiamente sovrapponibili.

La demenza in ambito del paziente Parkinson si identifica come una sindrome disesecutiva progressiva, con fluttuazioni dell'attenzione, incapacità di pianificare, e alterazioni a livello mnesico e visuospaziale (Emre, 2003; Caballol et al. 2007; Emre et al. 2007).

Nel caso di non conclamata demenza, nei pazienti Parkinson possono riscontrarsi delle **alterazioni cognitive selettive**, riguardanti solo delle funzioni ben distinte.

- *Funzioni esecutive*: data la prevalenza frontale di questa malattia, le funzioni esecutive risultano spesso intaccate. Il disturbo disesecutivo coinvolge funzioni attentive, la capacità di pianificazione ed individuazione di strategie, il problem solving, funzioni mnesiche ed inibizione degli impulsi. Nella vita quotidiana i pazienti faticano nella selezione del giusto piano di azione in funzione del contesto, hanno deficit di shifting del compito in base alle esigenze, ridotte capacità di memoria prospettica per intenzioni verso il futuro e ridotta flessibilità di pensiero (Lezak, 2006). A questi sintomi, si affiancano modificazioni della

personalità e del tono dell'umore. La valutazione delle funzioni esecutive viene fatta attraverso numerosi strumenti, suddivisibili principalmente in due classi: prove che valutano la capacità di set-shifting, quindi la capacità di creare delle categorie astratte e la relativa flessibilità nel cambio delle categorie in funzione della situazione, e un secondo gruppo, che valutano la capacità di utilizzare regole precise e pianificare i comportamenti in base a delle priorità. Esempi di prove che rientrano nel primo gruppo sono il Wisconsin Card Sorting Test (Grant & Berg, 1948) e il Trail Making Test (Giovagnoli et al., 1996). Un test tipicamente utilizzato per verificare le abilità di pianificazione è invece la Torre di Londra (Shallice, 1982). Infine, il Frontal Assesment Battery (FAB) (Dubois et al. 2000), una batteria che si propone di testare il maggior numero delle abilità cognitive sotto il controllo dei lobi frontali.

- *Attenzione*: si riscontra nei pazienti elevata tendenza alla distraibilità, rapida cattura dell'attenzione da parte di stimoli irrilevanti e difficoltà in compiti di dual task. La vigilanza è generalmente fluttuante e i tempi di reazione rallentati. Tutte queste componenti affettive sono gestite a livello frontale dal Sistema Attentivo Superiore (SAS) (Norman & Shallice, 1986).

Un test che permette di indagare queste funzioni è il Test di Stroop (Stroop, 1935), che valuta la capacità di inibizione delle risposte non appropriate, e il Test di cancellazione di cifre (Spinnler e Tognoni, 1987), entrambi atti a valutare l'attenzione selettiva. Spesso, nell'esecuzione di questi compiti, i pazienti perdono la consegna. Inoltre, è presente una batteria che si propone di testare l'attenzione nella vita quotidiana (Test di Attenzione Quotidiana-TAQ) (Cantagallo e Zoccoletti, 1998), andando ad indagare il maggior numero possibile di tipi di

attenzione.

- *Memoria*: le componenti di memoria maggiormente intaccate sono la dichiarativa a lungo termine e la memoria di lavoro, sia in componente verbale che visuospaziale. Quest'ultima in particolare è particolarmente compromessa, dato il legame molto stretto con le funzioni esecutive. I test maggiormente utilizzati per lo studio di questi deficit sono il Test di Span di cifre (Orsini et al., 1987) atto a valutare la componente verbale della memoria di lavoro e il Test di Corsi (Orsini et al., 1987) per la corrispettiva visuospaziale. Per la valutazione della memoria a lungo termine, il test di memoria di prosa, con anche rievocazione differita (in modo da valutare l'entità della perdita durante la prestazione). Osservando il paziente Parkinson è anche possibile trovare numerosi deficit di memoria prospettica, riguardante la capacità, per esempio, di ricordarsi di eseguire una o più azioni in *un* determinato periodo di tempo.
- *Funzioni verbali*: si evidenziano compromissioni della fluidità verbale, di comprensione e denominazione. L'impoverimento della sfera comunicativa del malato Parkinson nasce dall'incapacità di generare delle strategie (ad esempio, la formulazione di una frase). Un test efficace atto alla valutazione di questa sfera richiede la rievocazione di parole a partire da uno stimolo, ad esempio una lettera dell'alfabeto, oppure una categoria semantica.
- *Funzioni visuospaziali*: sebbene la compromissione motoria dei pazienti renda difficile la distinzione netta di deficit di carattere visuospaziale, spesso vengono riportate difficoltà sia a livello visuoperceptivo (ad esempio in compiti di giudizio percettivo, confronti di orientamenti etc.), sia a livello costruttivo (ad esempio nell'ordinare le parole durante la scrittura). Generalmente questa sfera viene

valutata con compiti che coinvolgono in maniera molto limitata la sfera motoria, quindi con compiti di copia di disegno bi e tridimensionale.

Oltre agli strumenti generalmente conosciuti, e ad uso clinico, per la specifica valutazione delle funzioni cognitive nei pazienti Parkinson, è stata sviluppata una batteria testistica ad alta sensibilità e specificità nell'individuare deficit anche lievi. La Batteria per l'Esame Neuropsicologico della Malattia di Parkinson BEN-Par (Signorini, Marchetto, 2016) è composta da 32 sub-test brevi, con tempo di somministrazione di circa 45 minuti. Ha la finalità di indagare la presenza di Mild Cognitive Impairment nella malattia di Parkinson. Alcune delle prove che la compongono sono di apprendimento verbale e visuospatiale (4 subtest), prove motorie (5 subtest), prove attentive e di resistenza all'interferenza (4 subtest), prove di memoria di lavoro e funzioni esecutive (5 subtest), la prova del test dell'orologio, prove di linguaggio (4 subtest) e un questionario sugli orientamenti spaziali, temporali e personali.

### **1.5. Modelli di spiegazione dei disturbi cognitivi nella MP**

#### IL MODELLO PARALLELO

I deficit a carico del sistema dopaminergico, colinergico, ma anche serotoninergico e noradrenergico contribuiscono alla patogenesi di diversi disturbi cognitivi. In particolare, i deficit di carattere **dopaminergico** sono stati inizialmente visti come la condizione neurochimica alla base dei disturbi cognitivi della MP (vista la loro rilevanza a livello dei disturbi motori) (Montimer et al., 1982). Successivamente si è però notato come molti disturbi cognitivi correlano in maniera più stretta con disturbi motori poco reagenti alla terapia dopaminergica (come i disturbi dell'andatura, della postura o la disartria), e questo

ha portato a pensare che vi sia una più stretta relazione con la degenerazione di sistemi non dopaminergici (Pillon et al., 1989). Le evidenze a favore della rilevanza di deficit a carico del sistema dopaminergico sono: la relazione tra la presenza di dopamina nelle aree neocorticali e la presenza di deficit cognitivi (Scatton et al., 1983), la correlazione tra la performance cognitiva e la concentrazione plasmatica di dopamina (Huber et al., 1987) e la presenza di deficit cognitivi importanti in giovani affetti da MP a seguito di intossicazione da neurotossina MPTP, una sostanza derivata dalla sintesi della meperidina, in cui è coinvolto soprattutto il sistema dopaminergico (Stern et al., 1990).

Sembrano avere ruolo fondamentale nello sviluppo dei deficit cognitivi anche alterazioni della trasmissione **colinergica**, ad esempio, la perdita neuronale a livello del nucleo basale del Meynert, punto di partenza sottocorticale delle vie colinergiche per l'innervazione corticale (Dubois et al., 1983; Whitehouse et al., 1983; Perry et al., 1985). Anche alterazioni corticali e sottocorticali a livello dei recettori muscarinici e nicotinici concorrono nell'indurre deficit cognitivi in pazienti affetti da MP (Dubois et al., 1987). A livello corticale si assiste a riduzione dell'attività della colina acetiltransferasi (Tiraboschi et al., 2000) e riduzione dei recettori nicotinici (Rinnie et al., 1991; Pimlott et al., 2004). La perdita dell'innervazione colinergica, soprattutto a livello del lobo frontale, si ritiene sia la causa dei numerosi deficit attentivi descritti nei pazienti con MP (Stam et al., 1993).

Anche il sistema noradrenergico e serotoninergico sono coinvolti nella definizione del quadro cognitivo del paziente con MP. Il locus coeruleus subisce un processo neurodegenerativo durante la MP, con conseguente deplezione noradrenergica. Questo correla con deterioramento cognitivo (Cash et al., 1987). Anche bassi livelli di norepinefrina a livello ippocampale e della neocorteccia sono stati registrati nei pazienti

affetti, correlando anche con i punteggi ottenuti ai test attentivi (Scatton et al., 1983; Stern et al., 1984). A livello serotoninergico è stata registrata una importante perdita neuronale a livello dei nuclei del raphe e minori livelli di serotonina (Scatton et al., 1983). Il modello parallelo proposto da Emre (2003), propone come ogni sistema possa contribuire a specifici deficit cognitivi. Come illustrato nella Figura 1.3, (Emre et al., 2003) le alterazioni dopaminergiche sarebbero in parte responsabili dello sviluppo di deficit esecutivi, le alterazioni colinergiche dei deficit attentivi e mnesici, le alterazioni serotoninergiche sarebbero responsabili dello sviluppo di sintomatologia depressiva, e le alterazioni noradrenergiche concorrono nei deficit attentivi.

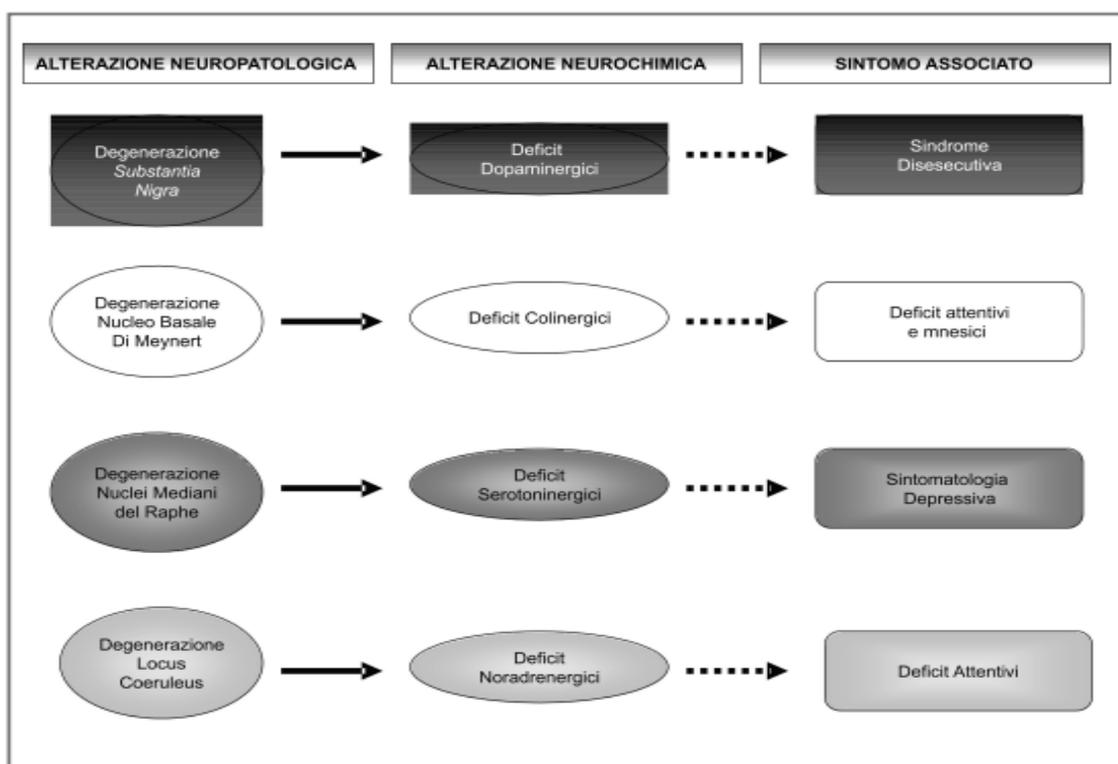


Figura 1.3: Il “modello parallelo”. Tutti i deficit neurochimici descritti in corso di MP, a carico dei sistemi dopaminergico, colinergico, noradrenergico e serotoninergico contribuiscono alla patogenesi dei disturbi cognitivi associati alla MP. In particolare il modello ipotizza che a ogni singolo deficit neurotrasmettitoriale risulti conseguentemente associato un particolare sintomo del quadro cognitivo-comportamentale

## LA PLASTICITÀ SINAPTICA IN CORSO DI PATOLOGIA E IL MODELLO CONVERGENTE

Da ricerche successive rispetto quelle riferite nel modello precedente, un ruolo essenziale nelle cause dei deficit cognitivi e motori nella MP è ricoperto dalle alterazioni della plasticità sinaptica (Calabresi et al., 2006). Esistono due tipi di plasticità sinaptica, intesa come la possibilità esercitata dall'attività neuronale generata da un'esperienza di modificare le funzioni di un circuito. Queste sono: la Long Term Potentiation (LTP) (Malenka e Bear, 2004), e la Long Term Depression (LTD), (Calabresi et al., 1992). Entrambe sono espresse a livello delle sinapsi corticostriatali, ma LTD è espressa a seguito di una stimolazione ripetitiva di entrambi i recettori dopaminergici D1 e D2 (Calabresi et al., 1992), mentre LTP è dipendente maggiormente dal recettore D1 della dopamina e richiede l'attivazione dei recettori NMDA del glutammato (Calabresi et al., 2007).

A seguito dei deficit chimici presenti nell'attività cerebrale dei pazienti Parkinson, ne risulta che entrambe le forme di plasticità cerebrale sono intaccate, andando ad influenzare la capacità del cervello di trasformare esperienze in tracce mnestiche persistenti (Morgante et al., 2006). In modelli sperimentali di MP, ottenuti tramite iniezione monolaterale di neurotossine, le sinapsi corticostriatali dimostrano di perdere la capacità di esprimere sia LTP che LTD (Calabresi et al., 2007)

La perdita di plasticità è considerata essere una delle cause dell'esordio di segni motori (impedendo infatti la formazione di "memoria motoria"). Inoltre concorre nelle alterazioni dei circuiti dei nuclei della base e dello sviluppo dei deficit motori (Morgante et al., 2006). Alla luce di tutte le evidenze ed ipotesi sulla patogenesi della malattia di Parkinson, sembra che non sia possibile associare in maniera diretta una singola

alterazione con un definito deficit, ma che piuttosto tutte queste convergano nel creare un'alterazione fisiologica che non permette ai due tipi di plasticità cerebrale di andare a consolidare e conservare le informazioni (sia motorie che non), in tracce mnestiche. Più nel dettaglio, il deficit dopaminergico inibisce LTP fisiologica a livello della corteccia prefrontale, dell'ippocampo e dell'amigdala. A livello prefrontale questa alterazione compromette l'acquisizione di abilità di pianificazione motoria e cognitiva (Koechlin et al., 2002). Anche l'attivazione dei recettori dopaminergici D1 e D2 ha un ruolo importante nei processi alla base della working memory (Castner et al., 2000; Wang et al., 2004). Anche l'acetilcolina svolge un ruolo essenziale nella neuroplasticità. L'attivazione dei recettori di tipo M1 permette l'induzione di LTP e la modulazione di LTD (Calabresi et al., 2006; Calabresi et al., 2007).

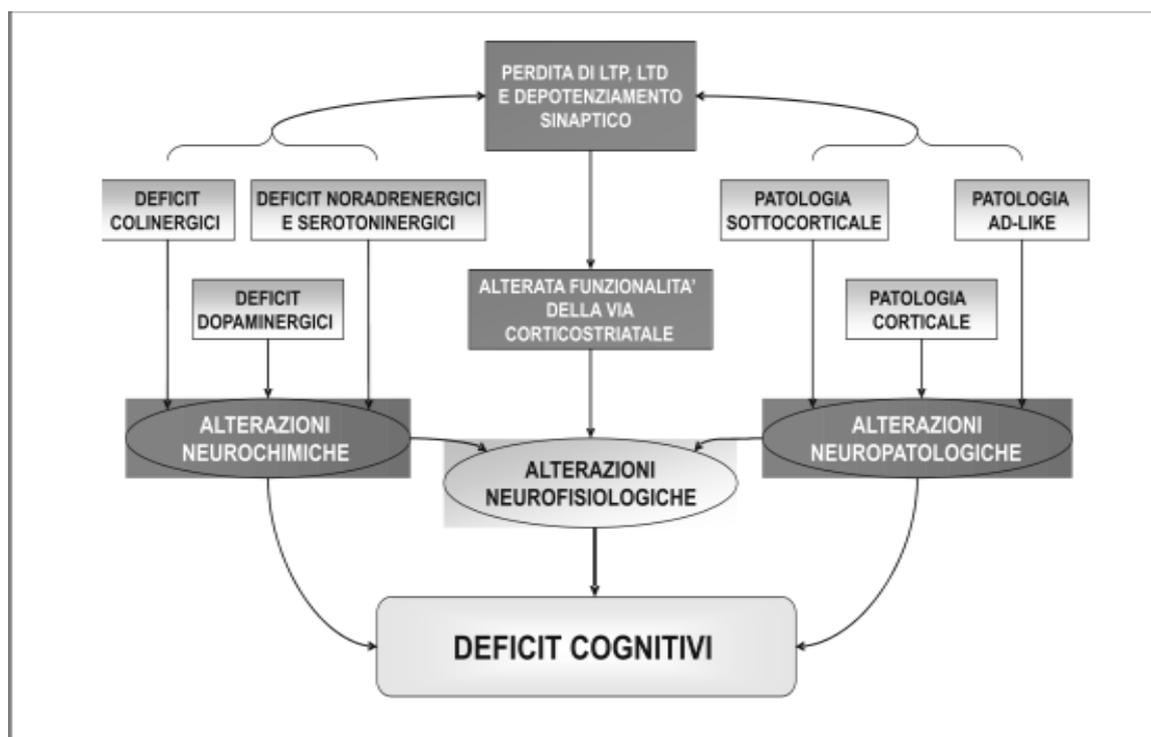


Figura 1.4: Un "modello convergente". In accordo con tutte le recenti scoperte riguardo le alterazioni neurochimiche, neuropatologiche e funzionali associate allo sviluppo di demenza in corso di MP, è possibile ipotizzare un modello patogenetico in cui le singole alterazioni non si associno a una definita alterazione cognitiva, ma convergano portando a un'alterazione della fisiologica capacità sinaptica di conservare le tracce mnestiche acquisite e quindi a deficit cognitivi clinicamente evidenti.

### 1.6. Parkinsonismi atipici

Vengono considerati parkinsonismi atipici quella serie di patologie che condividono con la Malattia di Parkinson alcuni sintomi, riguardanti la lentezza, il tremore, la rigidità ed instabilità posturale.

In genere sono meno diffusi rispetto alla MP, ma con evoluzione più rapida ed esiti più disabilitanti. (Costa et al., 2009) Tra questi i più diffusi sono la paralisi sopranucleare progressiva (Progressive supranuclear palsy-PSP), l'atrofia multisistemica (Multiple

system atrophy-MSA), la degenerazione corticobasale (Corticobasal degeneration -CBD) e la demenza con corpi di Lewy (Dementia with Lewy Body- DLB)

La PSP si manifesta generalmente dopo i 50 anni, con progressione più rapida rispetto la Malattia di Parkinson. In aggiunta ai sintomi

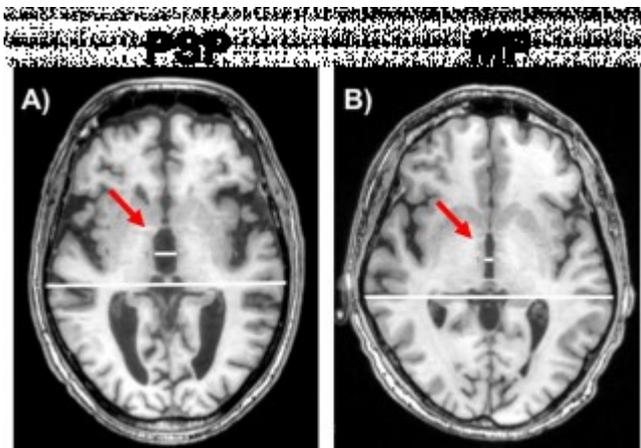


Figura 1.5: misurazione della larghezza del terzo ventricolo e del diametro intracranico in un paziente con Paralisi sopranucleare progressiva (PSP) (A) e in un paziente con Malattia di Parkinson (MP) (B). Il terzo ventricolo (indicato dalla freccia) è dilatato nel paziente con PSP e normale nel paziente con MP. Immagine presa da [medicioggi.it](http://medicioggi.it)

tipici di quest'ultima, si rileva anche un'anomalia nei movimenti degli occhi, paralisi verticale dello sguardo, che permette di rivolgere lo sguardo solo verso l'alto o verso il basso. In aggiunta sono presenti disturbi del sonno e demenza (Steele et al., 1964; Albert et al., 1974; Litvan et al., 1996). A livello cerebrale, a differenza di quanto rilevato nella MP, si rilevano accumuli di grovigli neurofibrillari contenenti la proteina tau (gli stessi che caratterizzano i malati di Alzheimer), e una lieve atrofia frontale (Dickson et al., 2007).

A livello cognitivo si registra un rallentamento nei processi di pensiero, difficoltà

esecutive (a livello della manipolazione delle informazioni acquisite), difficoltà mnestiche, ma assenza di afasia, agnosia ed aprassia (Litvan, 1994).

L'**MSA** ha un quadro sintomatologico estremamente simile a quello della Malattia di Parkinson, motivo per il quale è molto difficile da distinguere, almeno nelle fasi iniziali.

L'**MSA** interessa diversi sistemi nervosi: extrapiramidale, piramidale, cerebellare e il sistema nervoso autonomo. I sintomi che si sviluppano prima sono quelli relativi all'instabilità posturale, a causa del coinvolgimento cerebellare. Dal punto di vista cellulare si assiste alla perdita neuronale, gliosi ed inclusioni citoplasmatiche che contengono la proteina alfa-sinucleina in strutture diverse dai corpi di Lewy, dove generalmente si trovano (Wakabayashi et al., 1997).

Il declino cognitivo di questi pazienti riguarda soprattutto le funzioni esecutive, che risulta più grave rispetto a quello descritto nei pazienti con MP (Meco et al., 1996; Solivieri et al., 2000).

La **CBD** insorge generalmente tra i 60 e i 70 anni, ed è una sindrome di tipo asimmetrica (interessa solo una parte del corpo, almeno inizialmente), e comporta acinesia, rigidità, movimenti involontari di un arto, tremori e disartria (Gibb et al., 1989). A livello cognitivo: aprassia degli arti, afasia, disturbi di memoria e delle funzioni esecutive (Graham et al., 2003; Kertes et al., 2000; Leiguarda et al., 1994; Leiguarda et al., 2000). A differenza della MP, le aree cerebrali coinvolte riguardano la corteccia fronto-parietale e i gangli della base.

Infine la **DLB**, che deve il suo nome alla presenza nel cervello di inclusioni cellulari in cui si trovano accumuli di proteine fosforilate in maniera anomala ed aggregate ad alfa-sinucleina. Mentre nella MP i corpi di Lewy sono localizzati a livello trocoencefalico, in particolare nella sostanza nera, nella DLB si trovano diffusi a livello dell'amigdala, delle

strutture paralimbiche e della corteccia (McKeith, 2002; McKeith et al., 2004).

Il profilo cognitivo riporta abilità mnesiche costantemente sotto la norma (Salmon et al., 1996), un precoce deficit visuoperceptivo, che porta i pazienti con DLB ad alterata percezione sia degli oggetti che delle relazioni spaziali (Mosimann et al., 2004), e deficit attentivi, coinvolti anche nella genesi di altri disturbi neurocognitivi, quali la tendenza a fluttuazioni di coscienza e lo sviluppo di allucinazioni visive (Bradshaw et al., 2006; Doubleday et al., 2002).

### **1.7. Riabilitazione della MP**

Il quadro clinico del paziente MP, come visto precedentemente, comprende sia sintomi motori che cognitivi, impattando pesantemente sulla qualità di vita del paziente, nonché del caregiver. La riabilitazione è considerata un coadiuvante dei trattamenti farmacologici e chirurgici, andando a massimizzare le funzionalità residue. La riabilitazione si sviluppa su due fronti: la riabilitazione motoria, compiuta attraverso la fisioterapia, e la riabilitazione delle funzioni cognitive.

#### **-RIABILITAZIONE MOTORIA**

Gli esercizi svolti durante le sessioni di fisioterapia permettono di accrescere la forza delle connessioni sinapatiche, e influenza l'attività neurotrasmettitoriale. Questi sono un elemento fondamentale nell'apprendimento motorio, aspetto preservato nei pazienti MP (Abruzzese et al., 2016). Esistono evidenze per cui, in pazienti in fase iniziale di malattia, esercizi di tapis-roulant portano a neuroplasticità del segnale dopaminergico portato dal recettore D2 (Fisher et al., 2013). In pazienti in fase medio-avanzata di malattia, attraverso l'uso della voxel-based morphometry, si sono evidenziati cambiamenti della sostanza grigia in relazione al miglioramento nella performance fisica, e modificazioni a livello della connettività cerebrale paragonabili alle terapie mediche. (Sehm et al., 2014).

Tuttavia, non tutti i generi di attività fisica contribuiscono a queste modificazioni cerebrali, ma vi sono delle variabili che devono essere tenute in considerazione, tra cui l'intensità, la specificità dell'esercizio e la complessità.

L'approccio riabilitativo motorio è molto eterogeneo, dalla fisioterapia generale (stretching, rinforzo muscolare, esercizio di equilibrio e postura), alla terapia occupazionale (Tomlinson et al., 2013; Tomlinson et al., 2014). Questi approcci tradizionali sono stati implementati attraverso strategie di movimento mirate all'utilizzo di attenzione e cue, il cui utilizzo è stato introdotto per compensare i difetti di generazione del segnale interno da parte dei pazienti MP. Questo facilita, infatti, l'avvio e il mantenimento dell'attività motoria, in particolare quelle di base ritmica, come l'andatura.

#### -RIABILITAZIONE COGNITIVA

Parallelamente al trattamento motorio, è indispensabile che i pazienti intraprendano una terapia di carattere cognitivo. Sebbene i programmi di riabilitazione cognitiva siano vari ed eterogenei, convergono tutte verso l'obiettivo di permettere di riacquisire, o rallentare la perdita di abilità professionali, sociali ed adattive indispensabili nella quotidianità. La riabilitazione cognitiva si serve di tecniche restitutive e compensative. Le prime si focalizzano su strategie che permettano di incrementare il funzionamento cognitivo, tra cui il richiamo differito di informazioni in un periodo di tempo sempre maggiore, miglioramento di memoria, attenzione e richiamo di eventi remoti attraverso esercizi computerizzati. Le tecniche compensative spingono ad organizzare delle informazioni per il miglioramento dell'autogestione delle strategie di apprendimento e recupero mnemonico, apprendendo comportamenti sempre più complessi ed utilizzando anche cue esterni, come promemoria e calendari per migliorare il richiamo (Schutz & Trainor, 2007).

I più comuni training utilizzati nell'ambito della demenza da Alzheimer hanno dimostrato, nei pazienti MP, miglioramenti a livello della memoria, attenzione, funzioni esecutive e problem solving (Cicerone et al., 2005).

## **CAPITOLO 2**

### **2. LA PERCEZIONE DEL TEMPO NEI PAZIENTI PARKINSON**

#### **2.1 La percezione del tempo**

Sin dalle prime decadi del novecento si sviluppò l'idea dell'esistenza di un internal clock, come capacità di stimare accuratamente intervalli temporali. Storicamente fu Marcel nel 1927 ad introdurre l'idea di un processo psicofisiologico di valutazione del tempo, che fluttuava in relazione alla temperatura corporea. I suoi studi utilizzavano il metodo della diatermia, un passaggio di cariche elettriche ad alta frequenza nel corpo, che modificava la temperatura corporea di partecipanti che svolgevano compiti di riproduzione e stima di intervalli temporali. Ne risultò che incrementi di temperatura corporea portavano alla riproduzione di intervalli più brevi, ma a giudizi di stima di intervallo più lunghi (Wearden, 2019). Qualche anno più tardi, nel 1933, Hoagland definisce questa capacità come "chemical clock" (Hoagland, 1933). Nel 1962 Creelman descrive un meccanismo neurale capace di "contare pulsazioni di input durante un intervallo temporale che deve essere giudicato" (Creelman, 1962). Ulteriori dimostrazioni a favore dell'esistenza di un orologio interno, inteso come un meccanismo fisico, si ritrovano negli studi sulla percezione temporale negli animali. È stato dimostrato infatti che le droghe che stimolano il sistema dopaminergico dei ratti modificherebbero la velocità di lavoro del pacemaker dell'orologio interno, aumentandola quando i livelli di dopamina sono elevati, diminuendola quando i livelli di dopamina sono ridotti.

Diversi studi hanno riprodotto l'accelerazione del pacemaker dell'orologio interno anche negli umani. Penton-Voak, Edward, Percival & Wearden (1996) hanno svolto quattro esperimenti volti ad analizzare l'effetto di serie di click (di 5 sec, con una frequenza compresa tra i 5 e i 25 Hz) sulla percezione soggettiva delle durate. I quattro esperimenti

comprendevano confronti, stime e produzioni di durate. In tutti gli esperimenti, anticipando l'intervallo temporale da giudicare dalla serie di click, si cambiava la percezione soggettiva della lunghezza degli intervalli temporali del 10% (Penton-Voak et al., 1996). La spiegazione è in linea con quanto sostenuto dalle teorie dell'internal clock: se le persone compiono un giudizio temporale sulla base del numero di "tic" accumulati a livello del pacemaker, presentando più "tic" per unità di tempo, allora la lunghezza temporale sarà giudicata come superiore. La serie di click che precede fa sì che il pacemaker dell'orologio interno lavori in maniera più accelerata. Questo comporta che il medesimo numero di click sia considerato di durata inferiore, perché, aumentando la velocità di elaborazione dell'informazione presentata, questa verrà processata in un tempo minore (Penton-Voak et al., 1996)

### **1.1.1. Foreperiod effect**

Le prime ricerche in ambito della preparazione temporale, risalenti agli inizi del '900, indagarono le manipolazioni del foreperiod (Woodrow, 1914). Per foreperiod (FP) si intende il periodo di tempo che intercorre tra la presentazione dello stimolo cue di allerta e la comparsa dello stimolo target. In questo frangente il soggetto si prepara temporalmente per rispondere allo stimolo. In un tipico paradigma FP vengono presentate lunghezze temporali diverse, che appaiono randomizzate tra le varie prove. Ne risulta che i tempi di reazione (RT) diminuiscono all'aumentare della durata del FP (Woodrow, 1914). Storicamente, sono state indagate quali fossero le durate ottimali per incrementare la performance di risposta. Questo quesito venne risolto solo nei primi anni ottanta del secolo scorso da due importanti studiosi del fenomeno, Niemi & Naatanen (Niemi & Naatanen, 1981). Gli sperimentatori manipolarono aspetti quali durata, regolarità e distribuzione degli FP lungo i paradigmi, controllando poi quali fossero i fattori che

influenzavano la relazione tra FP e RT.

Quando non appare alcuno stimolo target, al trascorrere del tempo durante il FP, aumenta la probabilità che questo appaia nell'intervallo di tempo successivo. Il sistema cognitivo elabora questa probabilità incrementando la prontezza nella risposta (Naaanen, 1981). Questo avviene per paradigmi di FP variabile, in cui sono presentati sia foreperiod lunghi che brevi, randomizzati nel corso della prova), mentre in paradigmi di foreperiod "fissi", dove la presentazione delle prove è bloccata (è presentato un solo tipo di foreperiod per prova), generalmente FP di breve durata portano ad RT minori. La spiegazione dei due fenomeni è la seguente:

- 1) in un paradigma di FP fisso, è possibile che i partecipanti utilizzino lo stimolo cue come riferimento per stimare con maggiore precisione il momento nel quale apparirà lo stimolo target (Klemmer, 1956, 1957; Niemi & Naatanen, 1981). All'aumentare dell'intervallo intercorso tra il cue e il target, aumenta la difficoltà di predizione del momento preciso in cui apparirà il target, incrementando di conseguenza gli RT (Gibbon, 1977);
- 2) in un paradigma di FP variabile, come anticipato prima, la probabilità condizionale che appaia lo stimolo target aumenta con il trascorrere del tempo. I partecipanti apprendono questa casualità, ed incrementano il loro livello di aspettativa temporale nei foreperiod lunghi, producendo RT inferiori (Elinthorn & Lawrence, 1955).

Durante un paradigma di FP variabile si presenta anche un ulteriore effetto, definito sequential effect, o effetto sequenza (Baumeister & Joubert, 1969; Karlin, 1959; Woodrow, 1914). Quest'ultimo riguarda l'influenza che il foreperiod precedente ha sulla preparazione temporale al foreperiod in corso. Più nel dettaglio, nel caso di un attuale FP

di breve durata, la risposta del soggetto è più rapida quando questo è preceduto da un FP breve rispetto a uno lungo, mentre nel caso di un FP attuale di lunga durata, la presenza di un FP di lunga o breve durata nel FP appena trascorso non ha influenza (Capizzi & Correa, 2018).

Le teorie classiche di spiegazione del sequential effect (Drazen, 1961; Karlin, 1959) sostengono che il partecipante crea un'aspettativa in merito al FP precedente, così che il picco di preparazione temporale avvenga in corrispondenza dello stesso FP che ha preceduto il trial attuale. Se il FP attuale è più breve rispetto al precedente, allora il picco di preparazione non verrà raggiunto, ottenendo dei RT più lenti. Quando invece l'aspettativa non è rispettata, e il FP attuale è più lungo rispetto al FP precedente, allora il partecipante riorganizza la sua attenzione verso l'arrivo del target, con un decremento dei RT.

Los e colleghi hanno proposto una spiegazione alternativa, secondo la quale, per ogni possibile FP corrisponde una forza di attivazione ad esso relativa, e, durante l'esecuzione della prova, il livello di prontezza di risposta del partecipante tiene conto di queste forze accumulate (1996; Los & Heslenfeld, 2005; Los et al., 2001; Los & Van den Heuvel, 2001). Inoltre, in ogni prova, la forza corrispondente al FP aumenta quando si verifica il medesimo FP, rimane invariata se si verifica un FP più breve, e diminuisce quando si verifica un FP maggiore rispetto al precedente.

### **2.1.2. Effetto di orientamento temporale dell'attenzione indotto da ritmi**

Un ulteriore aspetto che influenza la preparazione temporale è la presenza di ritmi. Secondo la Dynamic Attending Theory (Jones, 1976; Large & Jones, 1999; Ellis & Jones, 2015) le oscillazioni dell'attenzione a livello implicito si sincronizzano con il pattern temporale formato da eventi esterni ricorrenti. Quindi, se la comparsa dello stimolo target

coincide con il picco di queste oscillazioni di attenzione, il suo processamento sarà facilitato, incrementando sia l'accuratezza, che la velocità di risposta. L'attenzione infatti può essere catturata da ritmi esterni. Il livello di automaticità della temporal preparation indotta da ritmi è stata studiata attraverso compiti di dual task. DeLaRosa e collaboratori nel 2012 pubblicano uno studio di dual task nel quale dimostrano la resistenza della preparazione temporale indotta da ritmi all'interferenza della working memory (DeLaRosa et al., 2012). Gli autori hanno investigato questo aspetto tramite due esperimenti: nel primo hanno valutato i tempi di risposta ad uno stimolo che appariva successivamente alla presentazione di ritmi sia regolari che irregolari; nel secondo esperimento hanno aggiunto al medesimo compito una condizione di conteggio mentale, tipico esercizio di working memory. I risultati hanno dimostrato che vi è maggiore accuratezza nel rilevare la comparsa dello stimolo se questo appariva dopo un intervallo di ritmi regolari, piuttosto che irregolari. Inoltre, questa capacità permaneva anche nel secondo esperimento, dimostrando la capacità di temporal preparation anche nella condizione in cui simultaneamente i partecipanti stavano svolgendo un altro compito. A tal proposito è possibile affermare che questo tipo di preparazione temporale sia stimolo dipendente, e non richieda l'implicazione di risorse esecutive (che altrimenti avrebbero portato ad un incremento dei tempi di risposta nella condizione di dual task).

Ulteriori informazioni predittive sulla comparsa dello stimolo vengono tratte dalla velocità delle sequenze di ritmi. (Correa et al., 2014; Trivino et al., 2011). Un ritmo che si presenta con velocità sostenuta predice che lo stimolo target apparirà presto, un ritmo che si presenta con velocità rallentata predice uno stimolo che apparirà dopo un intervallo più lungo.

### **2.1.3. Orientamento temporale dell'attenzione (temporal orienting)**

I primi studi che permisero di analizzare l'orientamento temporale dell'attenzione furono svolti grazie ad una variante temporale del compito di Posner spaziale (Posner, Snyder & Davidson, 1980). Coull & Nobre per primi (1998) e successivamente Correa (2010), costruirono un compito in cui il partecipante doveva rilevare la comparsa di uno stimolo che può apparire in un breve lasso di tempo (1000 ms), o in uno lungo (3000 ms). Prima della comparsa dello stimolo target appariva un cue simbolico (es: una linea lunga o corta) che indicava se il target sarebbe comparso dopo poco o molto tempo. Si creano due condizioni: una di validità, di conseguenza lo stimolo target appare correttamente dopo il periodo di tempo indicato dal cue simbolico, e una di invalidità, nella quale il cue simbolico fornito prima della comparsa del target ha dato un'informazione sbagliata, e lo stimolo target non appare dopo quell'intervallo temporale. Queste due condizioni rappresentano rispettivamente il 75 e il 25 % delle prove. Dai risultati, in linea con quanto ottenuto in compiti di Posner spaziali, si ottengono RT minori in prove valide rispetto che invalide. Inoltre, questo risultato è ottenuto maggiormente per foreperiod brevi rispetto ai lunghi. Questo accade perché, se viene predetto che lo stimolo apparirà dopo un breve intervallo di tempo, e questo effettivamente non appare, l'attenzione del partecipante dovrà essere riorientata nel tempo per rilevare il momento effettivo della sua comparsa (Woodrow, 1914)

Rispetto a quanto trovato nel caso della preparazione temporale indotta da ritmi, l'effetto riportato in caso di orientamento temporale non è resistente a compiti interferenti. In uno studio del 2012, Capizzi, Sanabria e Correa riportano che questo effetto è interrotto mentre viene svolto contemporaneamente un compito che richiede updating della working memory. Gli autori propongono anche una raccolta di dati tramite potenziali

evento-relati (ERP) per valutare come questo fenomeno si organizza a livello neurale. Ne risulta che la temporal orienting, così come anche il sequential effect, (altro effetto della preparazione temporale analizzato tramite lo studio) modulano la variazione contingente negativa (contingent negative variation-CNV) relativa alla comparsa del cue, e l'ampiezza della componente N200, così come la latenza della componente P300 relative alla comparsa del target solo nella condizione di single-task. L'unica componente che si presentava nella condizione di dual-task è la P100, ad indicare esclusivo mantenimento dell'attenzione (Capizzi, Correa & Sanabria, 2012).

## **2.2. Processi automatici o volontari nella temporal preparation**

Lo studio appena citato di Capizzi, Sanabria e Correa (2012) si pone l'obiettivo di definire in che misura la temporal preparation sia caratterizzata da processi automatici piuttosto che volontari. Per valutare questo aspetto è stato utilizzato un compito di temporal orienting, grazie al quale è anche possibile rilevare l'influenza esercitata dal foreperiod precedente sulla prova in corso (sequential effect). Il sequential effect è stato definito nelle prime ricerche come un processo automatico, legato a processi attivati dalla sequenza di uno stimolo con quello successivo (Los, 1996; Los & Henslenfeld, 2005; Los & Van den Heuvel, 2001). Da studi neuropsicologici è emerso che pazienti lesionati prefrontalmente non mostrano danni a livello di sequential effect, ma solo nel temporal orienting. Per questo motivo è stato affermato che l'effetto di temporal orienting sia sostenuto da processi volontari, poiché dipende dalla corteccia prefrontale, che è una tipica area di controllo attentivo, mentre il sequential effect sia guidato da processi automatici, dal momento che resiste a lesioni prefrontali (Trivino, Correa, Arnedo & Lupianez, 2010).

Gli autori attraverso uno studio che comprende prove di single-task e dual-task ipotizzano che se l'effetto di temporal orienting fosse stato sostenuto da processi volontari, allora questo sarebbe stato diminuito dall'aggiunta di un secondo compito da svolgere contemporaneamente. Allo stesso modo, se il sequential effect fosse stato sostenuto da processi automatici di successione tra uno stimolo e l'altro, allora non sarebbe stato intaccato da un compito aggiuntivo. Queste ipotesi sono state testate attraverso tre esperimenti:

- Esperimento 1: veniva proposto un compito di riconoscimento dove venivano registrati i tempi di reazione, ed un compito aggiuntivo che richiedeva di aggiornare costantemente il numero dei colori che venivano presentati, per poi riferirlo alla fine della prova. I risultati mostrano che il compito di dual-task aumenta i tempi di reazione dei partecipanti al compito primario. In questo caso, a differenza di quanto ipotizzato dagli autori, sia il temporal orienting che il sequential effect si dimostrano sensibili all'effetto del doppio compito.
- Esperimento 2: per dare una spiegazione ai risultati del primo esperimento è stato manipolato l'ordine di presentazione dei trial della prova precedente, per verificare se l'effetto di temporal orienting fosse contaminato dalla presenza di sequential effect. Per verificare questo hanno fatto in modo che il cue simbolico fosse manipolato ad ogni presentazione, e non ad ogni blocco di prova, valutando poi se la creazione di una nuova aspettativa ogni trial richiedesse di reclutare un numero maggiore di processi controllati, andando ad intaccare l'efficacia nel compito. Ne risulta un effetto significativo sul temporal orienting in condizioni di dual task, con aumento dei tempi di reazione. Questo effetto però può essere riferito al fatto che il partecipante sia maggiormente concentrato

sull'aggiornamento dei colori mostrati (secondo compito), perdendo in efficienza nel compito primario. Per ovviare a questa possibilità viene svolto un ulteriore compito.

- Esperimento 3: viene proposto lo stesso schema dell'esperimento 2, ma non viene richiesta la conta dei colori del cue temporale mostrato prima del target. Questo appariva sempre nello stesso colore (in modo da non essere un'ulteriore variabile confondente). I risultati di questo ultimo esperimento mostrano che il sequential effect non viene intaccato dalla presenza di un secondo compito, aspetto che sostiene la loro natura automatica. Al contrario si rileva interferenza del secondo compito con il temporal orienting.

Questi ultimi risultati dimostrano che non è possibile però individuare una condizione ben dissociata tra processi automatici e processi volontari nella temporal preparation. Piuttosto, questa si pone lungo un continuum, dove diversi fattori, come il modo in cui viene fornito il cue temporale, possono influenzare quanto peso hanno aspetti automatici e controllati.

Già precedentemente, Vallesi et al., nel 2007, attraverso l'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica (transcranical magnetic stimulation- TMS), avevano contribuito a chiarificare il ruolo della corteccia prefrontale dorsolaterale in compiti di preparazione temporale implicita. Attraverso un compito di foreperiod variabile, hanno dimostrato che l'effetto FP era significativamente ridotto quando veniva applicata la TMS sulla corteccia prefrontale dorsolaterale destra, mentre non si evidenziava in caso di stimolazione della controlaterale sinistra. Invece, la TMS non aveva conseguenze sul sequential effect. (Vallesi et al., 2007) Questo sostiene ulteriormente la dissociazione tra aspetti impliciti ed espliciti nell'elaborazione

temporale, in quanto sostenuti anche da aree della corteccia differenti.

### **2.3. Basi neurali**

La comprensione di come il tempo venga codificato a livello cerebrale è ancora limitata. Esistono studi che sostengono che questa avvenga tramite dei circuiti dedicati esclusivamente alla codifica temporale (Merchant et al., 2013), altri invece sostengono l'idea secondo cui le proprietà spaziali siano distribuite nei vari circuiti neurali (Goel & Buonomano, 2014).

Più nello specifico, i cue temporali interessano principalmente la corteccia parietale inferiore sinistra e la corteccia premotoria a livello prefrontale (Wiener et al., 2010; Nobre & Rohenkohl, 2014), mentre i cue ritmici interessano la corteccia parietale inferiore sinistra (Bolger et al., 2014). Sembra inoltre che vi sia un maggiore coinvolgimento dell'emisfero sinistro nel controllo dell'attenzione temporale.

Studi recenti hanno riscontrato a livello ippocampale la presenza di cellule adibite al riconoscimento di intervalli temporali, analoghe alle cellule di posizione (place cells), con le quali condividono le proprietà plastiche (Eichbaum, 2014).

Nel 2007, Vallesi et al, chiarivano la centralità della corteccia prefrontale in relazione all'effetto FP (Vallesi et al., 2007). Gli autori partirono dalle evidenze secondo le quali, in pazienti con lesioni alla corteccia prefrontale destra, non si manifesta un tipico effetto FP (Stuss et al., 2005). Per replicare queste evidenze, gli autori hanno studiato pazienti con tumore cerebrale prima e dopo l'asportazione della corteccia cerebrale prefrontale o parietale. Attraverso un paradigma di FP variabile, è stata dimostrata una significativa riduzione dell'effetto FP dopo l'asportazione di tumori

nella corteccia prefrontale destra. Grazie a questo tipo di paradigma, è stato possibile evidenziare anche un'importante riduzione del sequential effect dopo la rimozione chirurgica a livello della corteccia premotoria sinistra, nonostante si registrasse un normale effetto foreperiod (Vallesi et al., 2007).

Per lo studio della temporal preparation diverse ricerche si sono servite di tecniche di registrazione e stimolazione dell'attività corticale. Tramite l'utilizzo della TMS, Van Elswijk e colleghi, nel 2007, hanno dimostrato che, dopo la comparsa di un cue preparatorio, il potenziale motorio evocato, che stimola la corrispondente area motoria primaria in corteccia, è significativamente maggiore nel momento in cui dovrebbe apparire lo stimolo (per quanto predetto dal cue), rispetto che negli altri intervalli temporali. Inoltre il potenziale motorio aumenta in seguito alla "non comparsa del target" e fino alla comparsa dello stesso, in accordo con l'incremento della probabilità che questo appaia più probabilmente allo scorrere del tempo (Van Elswijk et al., 2004).

Inoltre, nella fase preparatoria alla comparsa dello stimolo si assiste a modulazione dell'attività delle onde cerebrali. In particolare, vi è una attenuazione dell'attività delle onde alpha (8-12 Hz) e beta (15-30 Hz) durante la fase di preparazione temporale a livello di cortecce motorie e somatosensoriali (Jensen & Mazaheri, 2010; Jenkinson e Brown, 2011). L'attenuazione delle onde alpha nelle aree visive avviene in maniera più rapida quando segue un foreperiod breve piuttosto che uno lungo (Zanto et al., 2011). Inoltre, vi è attenuazione delle onde alpha e beta a livello delle aree somatosensoriali durante l'anticipazione di eventi somatosensoriali (van Ede et al., 2011).

A livello delle onde delta (1-4 Hz) avvengono delle modulazioni in particolare durante

le stimolazioni ritmiche. Infatti, i picchi di oscillazione di queste onde si allineano con il tempismo mantenuto dalla sequenza ritmica, fenomeno definito come “entrainment” (trascinamento) (Frohlich & McCormick, 2010; Schroeder & Lakatos, 2009; Lampl & Yarom, 1993). Lakatos e colleghi, nel 2009, presentano uno studio con primati ai quali venivano proposti stimoli ritmici, sia visivi che uditivi. In questo caso le oscillazioni delta a bassa frequenza rilevate in corteccia visiva e uditiva erano risultate in corrispondenza dell’evento atteso, per quanto anticipato dal ritmo stesso.

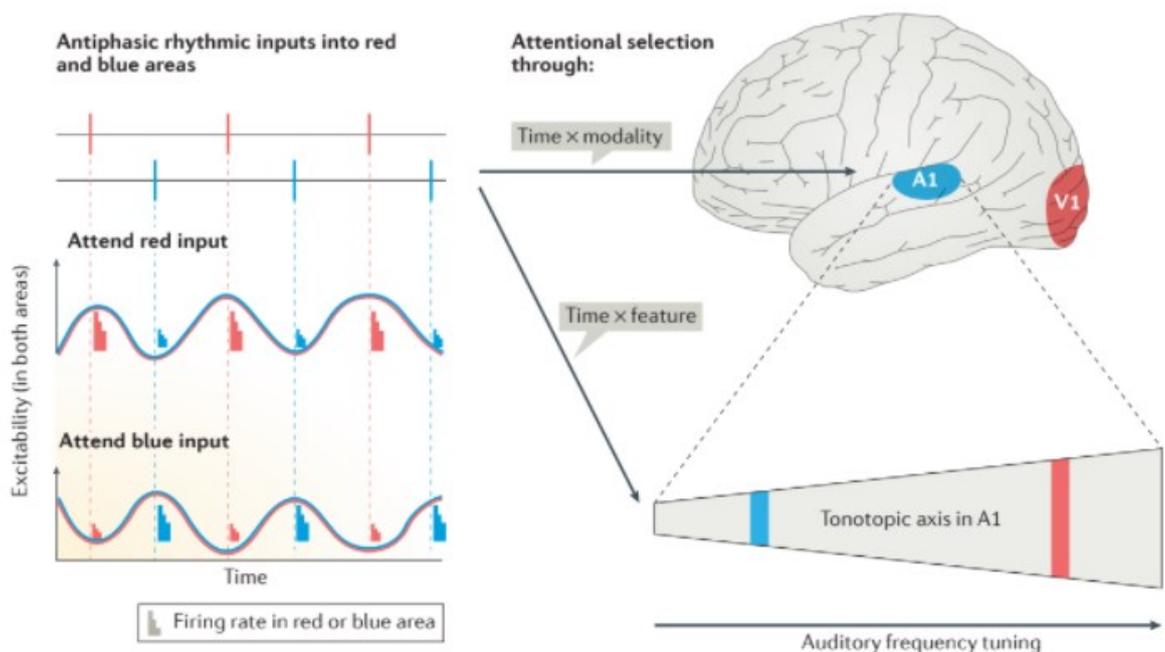


Figura 2.1 : in questo esperimento vengono presentati due stimoli ritmici in antifase. Ognuno è processato da diverse popolazioni neuronali, in questo caso la corteccia uditiva primaria A1 (blu) e la corteccia visiva primaria V1 (rossa). Quando l’attenzione è catturata da entrambi i ritmi, le oscillazioni neurali della corteccia nello strato granulare di entrambe le aree si allineano facendo coincidere il momento di massima eccitabilità. Nella popolazione che ha preso parte a questo studio, questo allineamento si traduce in un miglioramento del ritmo di scarica.

Questo allineamento delle bande delta è stato riscontrato anche in studi su umani tramite l’uso di elettroencefalogramma (EEG) e magnetoencefalogramma (MEG) (Stefanics et al., 2010; Henry et al., 2014).

## 2.4. Temporal preparation in pazienti Parkinson

Tra i diversi deficit che interessano il profilo del paziente Parkinson, quello centrale è sicuramente la perdita dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra, che implica la perdita di funzionalità della via nigrostriatale (Alberico et al., 2017) e nell'area tegmentale ventrale, andando ad inficiare l'efficacia della via mesocorticale a livello della corteccia prefrontale (Parker et al., 2015; Kim et al., 2017). Data la centralità del ruolo dei neuroni dopaminergici nel processamento temporale dell'informazione, la loro deplezione nei pazienti PD comporta deficit in diversi compiti di natura temporale (Jones e Jahanshahi, 2014).

Sono stati utilizzati varie tipologie di compiti per investigare la competenza dei pazienti nella percezione del tempo. Tra questi, compiti di discriminazione di durata, stima di durata, produzione e riproduzione di durata, e compiti derivanti da studi di percezione temporale negli animali, tra i quali la bisezione temporale (temporal bisection) (Jones e Jahanshahi, 2014).

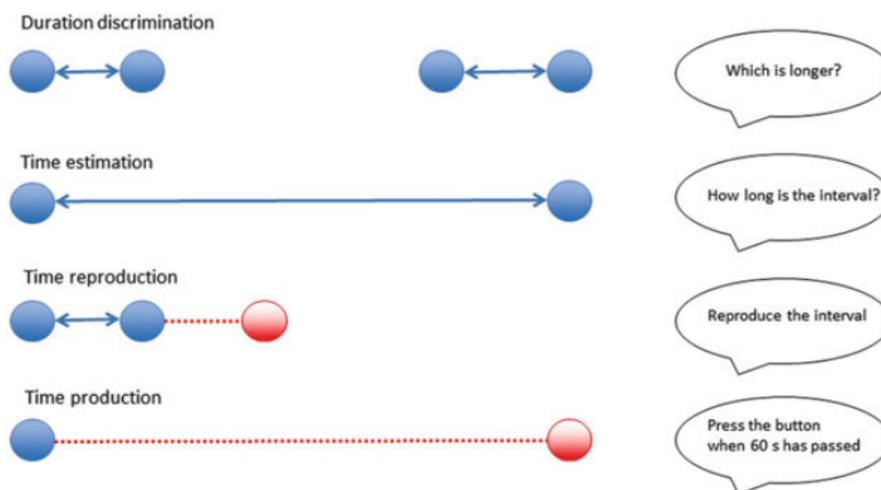


Figura 2.2: illustrazione dei quattro compiti più utilizzati per lo studio della preparazione temporale nei pazienti MP (Jones e Jahanshahi, 2014)

In una revisione proposta da Jones e Jahanshahi (2014), viene proposto un confronto dei risultati ottenuti da pazienti nelle varie tipologie di compito. In compiti di discriminazione di durata, il 60% degli studi riporta una performance compromessa in pazienti PD. Dimostrano anche difficoltà nel distinguere le velocità categorizzandole come lente o veloci. Gli stessi pazienti erano però in grado di definire in quale preciso momento una pallina in movimento sarebbe sparita al lato dello schermo, dimostrando intatte capacità di predizione temporale (Beudel et al., 2008, Bares et al., 2010). In compiti di bisezione temporale si raccolgono dati contrastanti. Merchant et al., trovano che in compiti di questo tipo le difficoltà dei pazienti emergono quando questi sono testati nella fase di “non efficacia” della terapia dopaminergica, e solo per durate comprese tra 100-800 ms (Merchant et al. 2008). Al contrario, Smith et al., trovano dei deficit nel medesimo compito in fase di “efficacia” della terapia, e solo per durate comprese nell’intervallo 1-5 s, non per durate inferiori. (Smith et al, 2007).

Un compito che comporta notevoli difficoltà al gruppo di pazienti MP è quello di riproduzione temporale, che risulta intaccato in 8 ricerche su 12, sebbene con caratteristiche e gravità differenti. Questi riportano che intervalli lunghi vengono sottovalutati, mentre intervalli corti sono sopravvalutati (Koch et al., 2004; Koch et al., 2005; Koch et al., 2008). Quest’ultimo compito, tuttavia, richiede un grande contributo motorio, il quale potrebbe incidere sui risultati ottenuti. (Jones e Jahanshahi, 2014). Lange et al.(1995), e Pastor et al.(1992), trovano un andamento generale di sottostima dell’intervallo temporale quando questo deve essere stimato, e di sovrastima quando questo deve essere prodotto (coerentemente con un rallentamento dell’internal clock) (Lange et al., 1995; Pastor et al., 1992).

Le ricerche si dividono dunque tra quante ritrovano che il deficit a livello dopaminergico contribuisca ad alterare la percezione temporale, così come rallentare il pacemaker regolatore dell'internal clock (Coull et al., 2012), e quelle che sostengono il coinvolgimento di altri sistemi cognitivi, come quelli mnemonici ed attentivi (Malapani et al., 1998, Koch et al., 2008).

#### **2.4.1. Foreperiod effect nei pazienti Parkinson**

Studi che hanno utilizzato il paradigma di foreperiod riportano risultati discordanti circa l'integrità dell'effetto in pazienti MP. Alcuni autori riscontrano una diminuzione dell'effetto (Zahn et al., 1963; Brown & Robinson, 1991), altri non riscontrano una riduzione (Rafal, 1984), altri ancora sostengono che questo possa essere riscontrato solo in alcuni compiti, più di natura riflessa, piuttosto che volontaria (Jurkowski et al., 2005). In particolare, nello studio di Jurkowski et al., l'effetto foreperiod viene investigato attraverso due compiti: uno di startle, dove viene misurato il riflesso di ammiccamento, e uno volontario, di presa con la mano. Nel compito di ammiccamento non risulta alcuna alterazione dell'effetto foreperiod, mantenendo tempi di reazione minori per foreperiod lunghi piuttosto che brevi, dimostrando che l'analisi temporale svolta a livello automatico risulta invariata nei pazienti MP. Al contrario, nel secondo compito non rilevano un effetto foreperiod nella popolazione di pazienti, indice di deficit a livello di elaborazione temporale esplicita. (Jurkowski et al., 2005).

#### **2.4.2. Temporal orienting nei pazienti Parkinson**

Tra le ricerche che testano l'abilità dei pazienti Parkinson di beneficiare di cue temporali per ottimizzare i tempi di risposta e l'identificazione del target si trova un lavoro di Zokaei et al.,. Nella ricerca gli autori si pongono l'obiettivo di analizzare il temporal orienting

attraverso la discriminazione percettiva di stimoli. In un primo compito i partecipanti erano istruiti a rispondere nella maniera più rapida possibile alla comparsa di un target al centro dello schermo (condizione speeded), o a trovare un target (una lettera), nascosto in una serie di altri distrattori (condizione non-speeded). Rispettivamente i due compiti permettono di analizzare il contributo del temporal orienting sulla risposta motoria e sulla risposta percettiva.

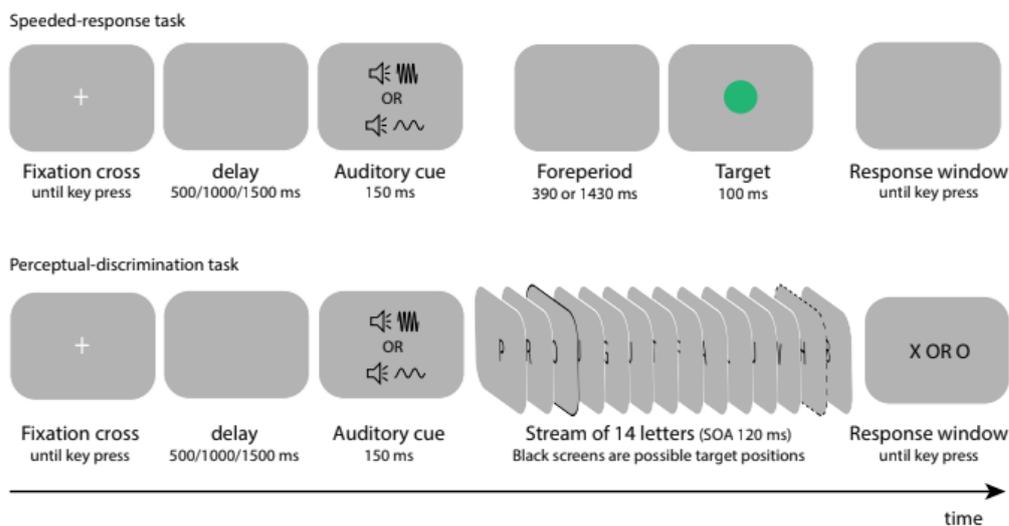


Figura 2.3: rappresentazione schematica della procedura sperimentale del compito speeded (Motorio) e non-speeded (Percettivo) (Zokaei et al., 2020)

Ne risulta che, nella condizione non-speeded, il contributo fornito dal cue temporale alla preparazione della risposta è compromesso. Gli autori suggeriscono che possa esistere una dissociazione tra i meccanismi che sostengono i due compiti, così che, a livello motorio, nonostante la compromissione a livello dopaminergico e dei gangli della base tipica della PD, la presenza di un cue temporale ad anticipare la comparsa del target possa ugualmente essere utilizzata per accelerare la risposta motoria (e quindi fornire la risposta alla comparsa del target) (Zokaei et al., 2020). La presenza di deficit nel compito di percezione dimostra che probabilmente possa essere solo quest'ultima ad essere strettamente dipendente dalla via nigrostriatale dopaminergica, compromessa nei pazienti

PD. Tuttavia, nel compito percettivo veniva richiesta anche l'inibizione di distrattori (altre lettere che apparivano in serie prima della comparsa del target). I gangli della base hanno un ruolo importante nei processi inibitori, anche non motori (Jenkinson & Brown, 2011), e i deficit dei pazienti a livello di queste strutture possono aver ulteriormente impedito l'abilità di beneficiare di cue temporali per orientare l'attenzione.

#### **2.4.3. Preparazione temporale indotta da ritmi nei pazienti Parkinson**

È stato dimostrato come i gangli della base siano attivati durante la percezione di ritmi regolari (Grahn & Brett, 2007). In uno studio di Grahn & Brett (2009) sono stati testati pazienti MP in un compito di discriminazione di ritmi, per determinare se disfunzioni a livello dei gangli della base portassero ad un peggioramento nella performance di processamento di ritmi sincroni. I soggetti ascoltavano per due volte un ritmo, ed indicavano poi se il terzo che veniva loro presentato fosse uguale o diverso. È stato scelto questo compito per assicurare che non vi fosse richiesta motoria, e le difficoltà in questo ambito riscontrate dai pazienti non influenzassero la performance. I risultati hanno mostrato che, nel gruppo di controllo, si evidenziava un vantaggio notevole per la discriminazione di ritmi sincroni rispetto ad asincroni, mentre nei pazienti MP questo vantaggio non era riscontrato. Gli autori hanno osservato, attraverso dati fMRI, che in gangli della base sono attivati durante compiti di discriminazione di ritmi sincroni in soggetti sani. Concludono dunque che le differenze di performance dei due gruppi nella discriminazione di ritmi siano causate dal malfunzionamento dei gangli della base nei pazienti MP (Grahn & Brett, 2009).

Un lavoro di Breska et al., (2018) suggerisce come si manifesti questo fenomeno nella malattia di Parkinson. Lo studio originariamente si poneva l'obiettivo di indagare il ruolo dei gangli della base e del cervelletto nel processamento di informazioni temporali. Per

questo motivo sono stati confrontati due gruppi in rappresentanza dei deficit alle due strutture, uno di pazienti PD e uno di pazienti con degenerazione cerebellare. I partecipanti svolgevano un compito di riconoscimento di uno stimolo nascosto tra distrattori. Questo era proposto in tre condizioni: una “ritmica”, in cui il target si ripeteva sempre nello stesso intervallo di tempo, una “singola”, in cui il target appariva appaiato ad un altro stimolo, in modo da poter definire un intervallo entro in quale sarebbe comparso uno stimolo successivo (compito di temporal orienting, ed una casuale, nella quale lo stimolo appariva in una situazione nella quale non erano forniti indizi per anticipare la sua comparsa. Viene trovata una dissociazione tra la condizione ritmica e la condizione singola, ad indicare l’esistenza di due meccanismi distinti a sostegno delle due

modalità di predizione temporale. Dai risultati infatti emerge che i pazienti con degenerazione cerebellare ottengono benefici dalla condizione ritmata piuttosto che singola, mentre i pazienti PD non ottengono benefici dalla condizione ritmata. Di conseguenza, anche il contributo da parte dei gangli della base e del cervelletto a questi due

meccanismi è dissociato. I gangli della base hanno un coinvolgimento a livello dell’orientamento temporale svolto da cue singolo, mentre il cervelletto ha un

ruolo nell’orientamento temporale da parte dei ritmi. (Berska & Ivry, 2018).

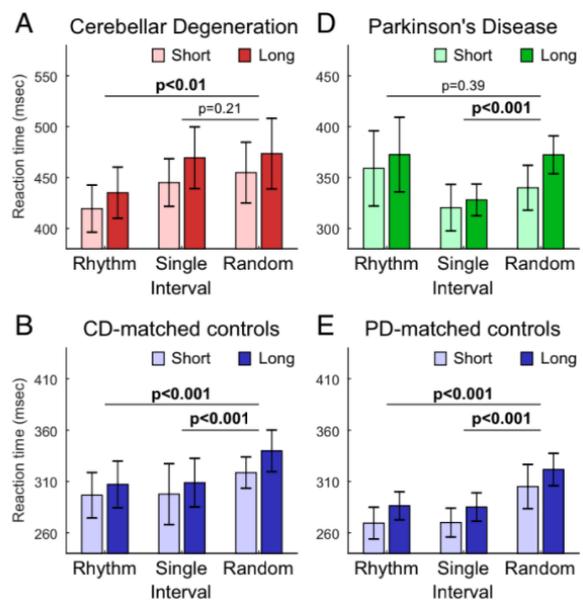


Figura 2.4: rappresentazione grafica dei risultati ai tre compiti di Berska & Ivry, 2018, in figura A la performance dei pazienti con degenerazione cerebellare (CD), dimostrando beneficio a livello della condizione ritmata. In figura B i risultati dei controlli al gruppo CD, dimostrando beneficio da entrambe le condizioni di anticipazione temporale. In figura C la performance dei pazienti Parkinson, con beneficio solo nella condizione singola e non ritmata. In figura E i risultati del gruppo di controllo appaiato ai pazienti MP, dimostrando beneficio da entrambe le condizioni ritmata e singola.

## 2.5. Neurofisiologia della percezione temporale nei Parkinson

Attraverso l'utilizzo dell'elettroencefalogramma è stato possibile studiare i cambiamenti nelle oscillazioni cerebrali durante la fase di preparazione temporale in gruppi di controllo sani (e.g. Praamstra et al., 2006). Ne è risultato un aggiustamento in base alle caratteristiche temporali del compito della componente CNV, e la desincronizzazione dell'attività beta cerebrale (Alegre et al., 2003). Utilizzando i medesimi parametri, Praamstra e Pope hanno analizzato se un simile aggiustamento temporale avvenisse anche nei pazienti Parkinson. I pazienti mostravano una quasi totale assenza di CNV nella fase preparatoria. Inoltre, dove nei controlli la

CNV relativa a SOA (Stimulus onset asynchrony) lunghi ha incremento più lento rispetto a SOA brevi, nei pazienti risulta di uguale ampiezza e significativamente minore. Le variazioni di CNV in funzione del compito permettono al soggetto di prepararsi temporalmente alla comparsa dello stimolo, e di ottimizzare la prontezza della risposta. I pazienti MP non mostrano questa onda preparatoria nelle regioni motorie della corteccia, ad indicare che non vi è aggiustamento temporale. (Praamstra & Pope, 2007).

La perdita di preparazione temporale avviene anche a livello dell'attività oscillatoria delle bande Beta. Questa non variava nella sua modulazione e nemmeno nella distribuzione a livello dello scalpo, ma variava nella sua componente ERD di desincronizzazione che

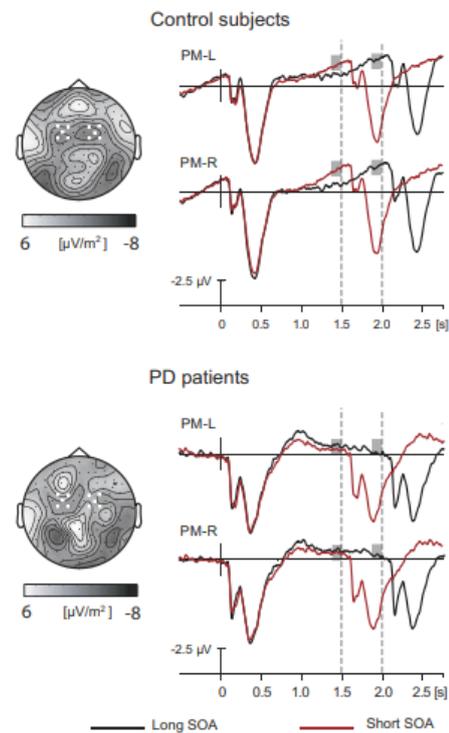


Figura 2.5.: CNV in condizione di SOA breve e lungo, divisa per risposte fornite da mano destra o sinistra. La forma d'onda rappresentata è registrata tramite elettrodi posti sulla corteccia premotoria destra (PM-R) e sinistra (PM-L). da: Praamstra & Pope, 2007

risulta più profonda, e nel picco ERS di sincronizzazione, di ampiezza minore. Queste variazioni, come affermato da ricerche precedenti, si assocerebbero a un deteriorato funzionamento della corteccia motoria, che comporta, come output, le problematiche motorie dei pazienti(Labyt et al. 2005; Pfurtscheller et al. 1998).

## CAPITOLO 3

### 3. COMPITO DI TEMPORAL PREDICTION IN PAZIENTI PARKINSON

#### 3.1. Ipotesi sperimentale

L'esperimento che verrà di seguito proposto ha lo scopo di esaminare le caratteristiche di risposta dei pazienti MP a diversi compiti di preparazione temporale. In particolare, è stato scelto di analizzare le tre tipologie di compiti precedentemente citati: compito di temporal preparation con ritmi sincroni e asincroni, compito di foreperiod e compito di temporal orienting.

L'esperimento si propone di indagare la risposta dei pazienti MP a questi compiti, e di evidenziarne le differenze rispetto alla prestazione dei soggetti anziani con normale declino cognitivo. Inoltre, si pone l'obiettivo di contribuire a chiarire un aspetto ancora poco chiaro riguardo i deficit di elaborazione temporale nei pazienti: la dissociazione tra aspetti di natura implicita ed esplicita.

In merito, uno studio recente ha indagato questa dissociazione nei pazienti MP (Mioni et al., 2018). Gli autori hanno utilizzato un compito di bisezione temporale per indagare le caratteristiche esplicite dell'elaborazione temporale (Mioni et al., 2016, 2017), e un compito di foreperiod per la componente implicita (Vallesi et al., 2014), grazie al quale è anche stato possibile osservare le variazioni del sequential effect nei pazienti MP.

Nel compito di bisezione temporale (tempo esplicito) i partecipanti dovevano memorizzare due durate temporali di 400 e 1600 ms (rappresentate da un cerchio che appariva al centro dello schermo). Successivamente dovevano giudicare la durata di un nuovo intervallo temporale, decidendo a quale dei due appresi in precedenza fosse più simile. Nel compito di foreperiod (elaborazione temporale implicita) i partecipanti

vedevano comparire una doppia XX al centro dello schermo, accompagnato da un segnale sonoro. Questa rimaneva sullo schermo per 1000 o 3000 ms, in funzione del foreperiod rappresentato in ogni prova. Successivamente appariva lo stimolo target sullo schermo, che il partecipante doveva riconoscere premendo un tasto.

I risultati mostrano che i pazienti MP, rispetto ai controlli falliscono in compiti di timing esplicito (compito di bisezione), a parità di risparmio della componente implicita (compito di foreperiod). Riguardo al timing esplicito, infatti, i pazienti mostrano un'alterata percezione del tempo, e in particolare sottostimavano gli intervalli temporali ed erano più variabili rispetto ai controlli. Nei compiti di foreperiod i pazienti mostrano tempi di reazione in linea con quanto registrato nel gruppo di controllo, mantenendo anche il tipico effetto sequenza (Los & Heslenfeld, 2005; Los et al., 2001; Los & Van den Heuvel, 2001).

Il presente elaborato si concentra sullo studio delle abilità di tempo implicito ed esplicito in MP per cercare di meglio comprendere le residue abilità temporali. Alla luce delle precedenti ricerche è possibile sviluppare quattro ipotesi sperimentali per l'esperimento che verrà ora esposto:

- 1) per compiti che utilizzano ritmi sincroni o asincroni prima della comparsa di uno stimolo target, ci aspettiamo che ritmi sincroni aiutino il partecipante ad incrementare l'accuratezza nella preparazione alla detezione dello stimolo target, diminuendo i tempi di reazione alla sua comparsa. In linea con Berska & Ivry (2018) ci aspettiamo che il vantaggio indotto dalla presentazione di un ritmo regolare prima del target sia ridotto in pazienti MP.
- 2) In compiti di foreperiod, in cui il tempo che intercorre tra la comparsa dello stimolo cue e la comparsa dello stimolo target è variabile, è possibile ipotizzare

che all'aumentare dell'intervallo inter-stimolo, diminuiscono i tempi di reazione. Questo perché, se non è ancora comparso lo stimolo target, aumenta la probabilità che questo compaia successivamente; in questo caso ci aspettiamo che i pazienti MP abbiano prestazioni simili a quelle dei partecipanti di controllo.

- 3) In compiti di temporal orienting, in cui i partecipanti possono, oppure no, essere a conoscenza del tempo che intercorre tra la comparsa dello stimolo cue e dello stimolo target, ipotizziamo che, nella condizione di informazione, il partecipante potrà prepararsi in maniera più efficace alla comparsa dello stimolo da rilevare, riportando tempi di reazione minori. In questo caso ci aspettiamo che la prestazione dei pazienti MP sia compromessa (Zoakei et al., 2020).

## **3.2. Materiale e metodo**

### **3.2.1. Partecipanti**

Studio pilota. Quindici giovani di età compresa tra i 23 e i 29 anni (5 maschi, 10 femmine,  $M=24.3$ ,  $DS=1.44$ ) hanno svolto le prove prima della somministrazione del test ai pazienti, permettendoci di valutare la corretta registrazione delle risposte, la chiarezza delle istruzioni e la durata della procedura sperimentale. Sei pazienti con MP (3 maschi, 3 femmine,  $M=78$ ,  $DS=5.29$ ) sono stati successivamente testati per valutare la fattibilità del compito e della procedura sperimentale da pazienti. Alcuni aggiustamenti si sono resi necessari per ottenere un compito che avesse un adeguato livello di difficoltà e mettesse in evidenza le abilità temporali dei nostri partecipanti. In particolare abbiamo aumentato la dimensione degli stimoli ed aumentato il tempo del SOA da 100ms a 150MS.

Il campione sperimentale include due gruppi: 11 anziani sani di età compresa tra i 66 e i 87 anni (3 maschi, 8 femmine,  $M= 76.9$ ,  $SD= 6.44$ ), e 15 pazienti Parkinson di età compresa tra i 64 e i 83 anni (11 maschi, 2 femmine,  $M= 75.1$ ,  $DS= 5.73$ ). I partecipanti con MP sono stati testati presso il reparto dedicato alla riabilitazione neuropsicologica dell'istituto GVDR- Centro Fisioterapico Padovano e Riabilitazione Scrovegni sito a Cadoneghe (PD). I partecipanti di controllo e gli anziani erano volontari della comunità locale (Padova). Tutti i partecipanti MP avevano ricevuto la diagnosi di malattia da un neurologo specializzato in disturbi del movimento (Diagnosis and Treatment of Parkinson's disease: Italian Guidelines. Health Care Institute and Italian League for Parkinson's disease, Extrapiramidal Syndrome and Dementia, 2015).

Per la selezione del campione di pazienti con MP si è ricorso alla consultazione delle cartelle cliniche dei pazienti e la somministrazione dei test neuropsicologici Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005) e Mini Mental State Examination (MMSE) (Folsteine et al., 1975). I criteri di inclusione dei partecipanti alla ricerca prevedevano come cut-off alla testistica sopracitata, un punteggio di 24 per entrambe i test, e l'individuazione di almeno la metà degli stimoli presentati per ogni compito.

Tutti i partecipanti presentavano vista normale o corretta sino alla norma attraverso occhiali o lenti. Nessun partecipante era informato circa l'ipotesi sperimentale. Ad ogni soggetto era presentato l'apparato sperimentale e il consenso informato. Al termine della raccolta dati, ogni partecipante veniva informato circa lo scopo e la procedura della ricerca.

### **3.2.2. Apparato sperimentale**

Tutti i dati sono stati raccolti su un notebook ASUS X555QG di frequenza 2.40 GHz, con risoluzione 1366 x 768 pixels. Per la programmazione e la riproduzione del compito è stato utilizzato il programma OpenSesame 3.3.9 (Mathôt et al., 2012). I partecipanti hanno svolto il compito in una stanza adiacente al reparto in presenza dell'esaminatore, che supervisionava il corretto svolgimento del compito e ne forniva chiare istruzioni nella fase iniziale.

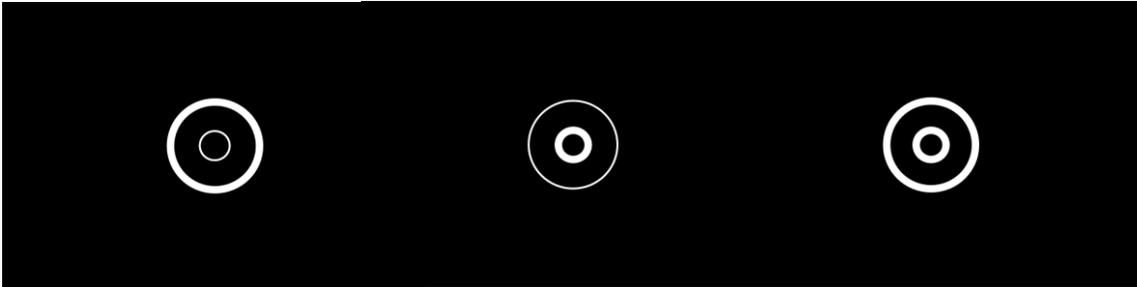
### **3.2.3. Stimoli e procedura sperimentale**

Il compito prevedeva che il partecipante rispondesse nel modo più veloce ed accurato possibile alla comparsa di uno stimolo target. La sua comparsa era preceduta da una serie di suoni o da stimoli visivi. Gli stimoli apparivano al centro dello schermo, con colore bianco su sfondo nero. L'accuratezza veniva stimata in termini di tempi di reazione alla comparsa dello stimolo target.

All'inizio del compito era prevista una fase di prova, durante la quale il partecipante apprendeva l'intera procedura sperimentale e prendeva familiarità con i diversi stimoli. Il partecipante riceveva un feedback riguardo l'adeguatezza o meno del suo compito, che corrispondeva alla scritta "Bene!" oppure "prova ancora..." dopo aver individuato lo stimolo target. Per i pazienti MP era previsto che, in caso di ripetute difficoltà nella comprensione della procedura sperimentale, la sessione di prova venisse ripetuta due volte. Successivamente si proseguiva con la sessione sperimentale vera e propria, composta da quattro blocchi di prove, intervallati da una pausa. Durante questa fase il partecipante non riceveva alcun feedback circa la sua performance.

Lo stimolo cue usato era, in un caso una serie di suoni ripetuti, che creavano due tipi di ritmi, uno sincrono e uno asincrono, in un secondo caso un doppio cerchio. Quest'ultimo

si presentava in tre possibili condizioni, indicative del tempo che intercorreva tra la comparsa dello stimolo cue e la comparsa dello stimolo target (Figura 3.1).



*Figura 3.1: i tre stimoli visivi parte del compito*

Nel primo caso solo il cerchio esterno era evidenziato, e questo indicava che lo stimolo da riconoscere sarebbe comparso dopo un intervallo di tempo più lungo (1600 msec). Nel secondo caso il cerchio evidenziato era quello interno, indice che l'asterisco sarebbe comparso dopo un breve intervallo di tempo (400 msec). Nell'ultimo caso entrambi i cerchi erano evidenziati. Qui il partecipante non aveva informazioni temporali circa la comparsa dello stimolo target, e lo stimolo poteva apparire dopo 400, 800, 1200 o 1600 msec. Al partecipante veniva richiesto di utilizzare queste informazioni per fornire una risposta più accurata alla comparsa dello stimolo target.

Il secondo tipo di stimoli, sonori, erano ripetizioni di suoni che creavano dei ritmi regolari (ripetizione del suono ogni 500 msec), o irregolari (ripetizioni randomiche del suono ogni 100, 700, 500 e 900 msec).

I quattro blocchi che costituivano la sessione sperimentale corrispondevano a 4 diversi compiti:

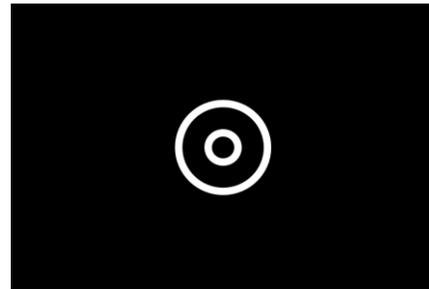
#### *-COMPITO 1*

Al partecipante era richiesto di individuare la comparsa del target dopo aver sentito dei ritmi regolari o irregolari. Il compito prevedeva la presentazione di 32 ripetizioni di

stimoli, controbilanciate tra ritmi regolari e non. Come anticipato prima, è stato ipotizzato che ritmi regolari facilitino l'individuazione dello stimolo target, producendo performance migliori in termini di tempi di reazione (minori).

#### *-COMPITO 2*

Al partecipante era richiesto di individuare la comparsa del target dopo aver visto la comparsa di uno stimolo visivo (il doppio cerchio nel quale erano evidenziati entrambi, e che quindi non forniva informazioni temporali circa la lunghezza del tempo



*Figura 3.2: stimolo visivo mostrato durante il compito.*

che intercorreva prima della comparsa dell'asterisco) (Figura 3.2). Lo stimolo target poteva comparire dopo 400,800,1200 o 1600 msec. Erano previste 12 ripetizioni dello stimolo per ogni durata, per un totale di 48 ripetizioni. In accordo con i risultati relativi ai compiti di foreperiod (Niemi and Naatanen, 1981; Mento et al; 2015), è stato ipotizzato che ad un intervallo temporale maggiore, prima della comparsa del target, corrispondesse una maggiore accuratezza.

#### *-COMPITO 3 E 4*

Questi ultimi sono due compiti di temporal orienting. Al partecipante viene chiesto di individuare lo stimolo target che appare dopo degli stimoli visivi (Fig 3.1). In uno dei due compiti il partecipante poteva utilizzare le informazioni temporali che erano state apprese in fase di prova, perché gli stimoli presentati erano esclusivamente cerchi evidenziati internamente o esternamente. Nell'altro compito era invece utilizzato lo stesso stimolo presente nel compito 2, con la sola differenza di ridurre a due i possibili intervalli temporali di presentazione (400 e 1600 msec). È stato ipotizzato che i partecipanti utilizzino queste informazioni temporali per preparare al meglio la risposta

da fornire, incrementando l'accuratezza nella detezione del target nella condizione in cui erano informati della distanza temporale a cui poteva apparire rispetto a quando non lo erano.

Lo stimolo target, come anticipato, era un asterisco bianco che compariva al centro dello schermo per 150 msec. La risposta veniva fornita e registrata attraverso l'uso del tasto sinistro di un mouse esterno.

Una rappresentazione schematica della procedura sperimentale è rappresentata in figura 3.3, 3.4, 3.5.

La procedura sperimentale ha previsto, all'inizio della raccolta dati con pazienti MP, una breve fase pilota, nella quale sono stati testati 7 pazienti. Dai risultati di questa prima fase è la necessità di aggiustare la grandezza degli stimoli e la durata complessiva del compito, che ha ridotto il numero delle ripetizioni del compito da 6 a 4. L'intera raccolta di dati è stata svolta in accordo alla Dichiarazione di Helsinki (59th WMA General Assembly, Seoul, 2008).

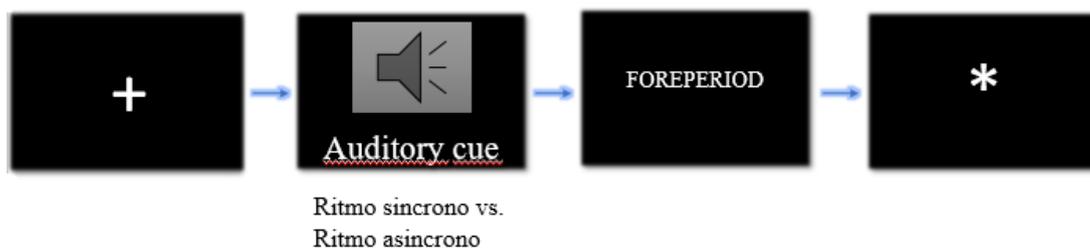


Figura 3.3: rappresentazione grafica della procedura sperimentale del compito 1 con Ritmi sincroni e asincroni

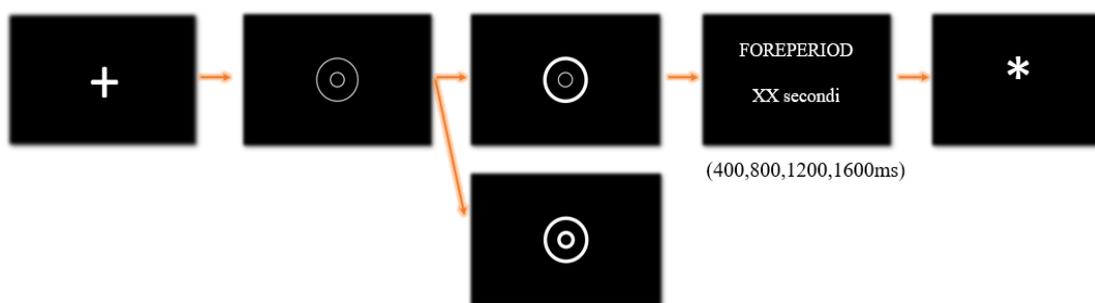


Figura 3.4: rappresentazione grafica della procedura sperimentale del compito 2 di Foreperiod

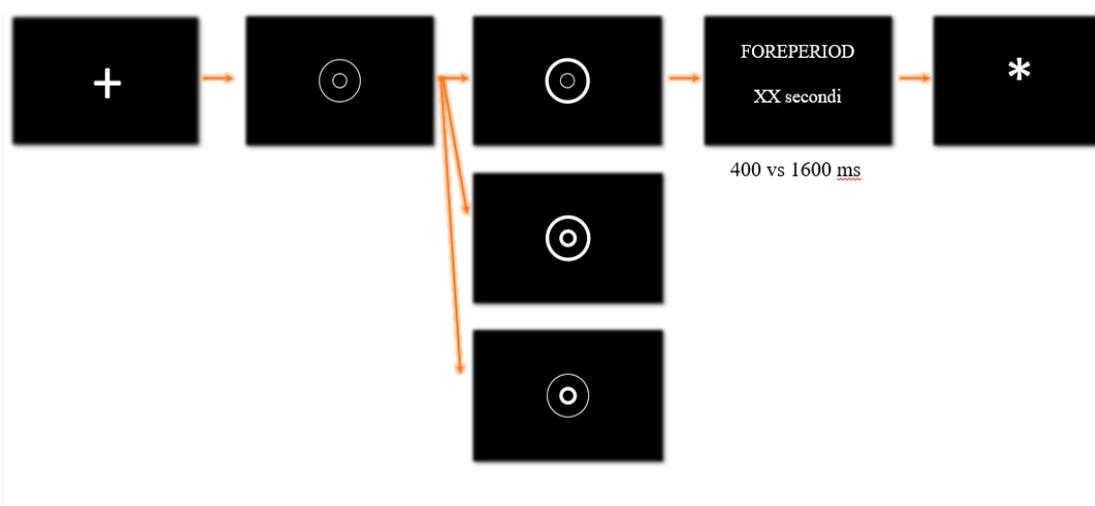


Figura 3.5: rappresentazione grafica della procedura sperimentale del compito 3 di Temporal Orienting

### 3.2.4. Risultati

Le analisi statistiche sono state prodotte attraverso il software Jamovi (versione 2.2; The jamovi project, 2021). È stato svolto un T-Test a campioni indipendenti per valutare le differenze tra i gruppi in termini di età, scolarità e valutazione neuropsicologica (MMSE). Il fattore età non è risultato significativo ( $t(24) = 0.769$ ,  $p = 0.449$ ), così come la valutazione neuropsicologica ( $t(24) = 1.352$ ,  $p = 0.189$ ). La scolarità risulta essere superiore nei MP rispetto che negli anziani sani ( $t(24) = -2.067$ ,  $p = 0.050$ )

Una sintesi delle statistiche descrittive dei due gruppi divise per età, scolarità e risultato al test MMSE è riportata in Tabella 1.

Tabella1: Statistiche descrittive

	<b>Gruppo</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
Età	Anziani	11	76.91	6.44	66	87
	Parkinson	15	75.07	5.73	64	83
Scolarità	Anziani	11	7.09	3.56	2	16
	Parkinson	15	9.87	3.25	5	13
MMSE	Anziani	11	28.36	2.50	22	30
	Parkinson	15	26.67	3.56	18	30

Per ognuno dei tre compiti è poi stata svolta un test ANOVA a misure ripetute. La variabile dipendente di ciascuna prova è il tempo di reazione delle risposte accurate.

#### -COMPITO 1

È stata condotta un'ANOVA a misure ripetute con fattore within Ritmo (sincrono, asincrono) e fattore between Gruppo (Pazienti, Controlli).

Il fattore Ritmo (sincrono, asincrono) che è risultato significativo ( $F(1,24) = 7.125, p=0.013$ ), indicando che vi è una differenza significativa tra la condizione di ritmo sincrono, a cui corrisponde un vantaggio in termini di RT, e la condizione di ritmo asincrono.

Il fattore Gruppo (Pazienti, Controlli) non è risultato significativo ( $F(1,24) = 0.131, p=0.721$ ), ad indicare che il gruppo di pazienti non ha una differenza significativa rispetto alla prestazione compiuta dai controlli, di conseguenza anche i pazienti riescono ad utilizzare il ritmo per preparare la loro risposta alla comparsa dello stimolo target.

Non è risultata significativa l'interazione tra Ritmo e Gruppo ( $F(1,24) = 0.894, p = 0.354$ ), ad indicare che non vi è effetto del gruppo di appartenenza sulla prestazione nel compito.

Una rappresentazione grafica della prestazione dei due gruppi in funzione del compito svolto è rappresentata in Figura 3.6.

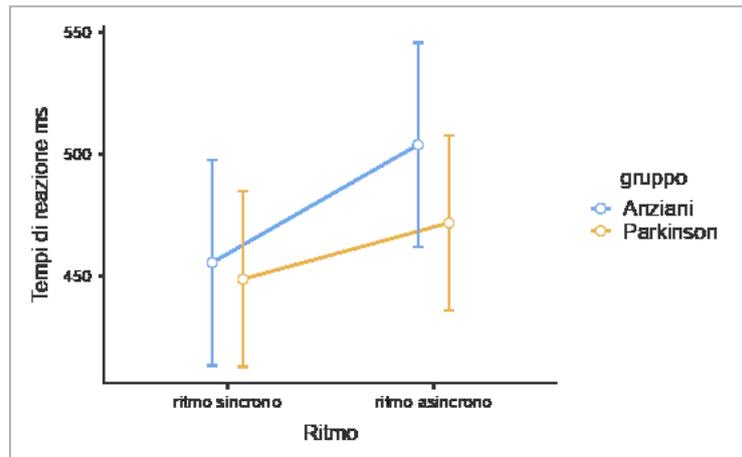


Figura 3.6 media dei tempi di reazione (MS) in relazione al ritmo (sincrono/asincrono) e al gruppo di appartenenza (Anziani/Parkinson)

## -COMPITO 2

È stata condotta un'ANOVA a misure ripetute con fattore within Foreperiod (400,800,1200 e 1600 ms) e fattore between Gruppo (Pazienti, Controlli).

Il fattore Foreperiod (400,800,1200 e 1600 ms) è risultato significativo ( $F(3,72) = 6.254, p < .001$ ), indicando che vi è un classico effetto di facilitazione per foreperiod di durata superiore rispetto a foreperiod di durata ridotta.

Il fattore Gruppo (Pazienti, Controlli) non è risultato significativo ( $F(1,24) = 0.003, p = 0.958$ ), di conseguenza non vi sono differenze di prestazione tra i pazienti e i controlli.

Non è risultata significativa l'interazione tra Foreperiod e Gruppo ( $F(3,72) = 0.936$ ,  $p=0.428$ ) ad indicare che non vi sono variazioni significative nella prestazione nel compito in relazione al

gruppo di appartenenza.

Anche i pazienti MP diventano più veloci all'aumentare della durata del foreperiod.

Una rappresentazione grafica della prestazione dei

due gruppi in funzione del compito svolto è

rappresentata in Figura 3.7.

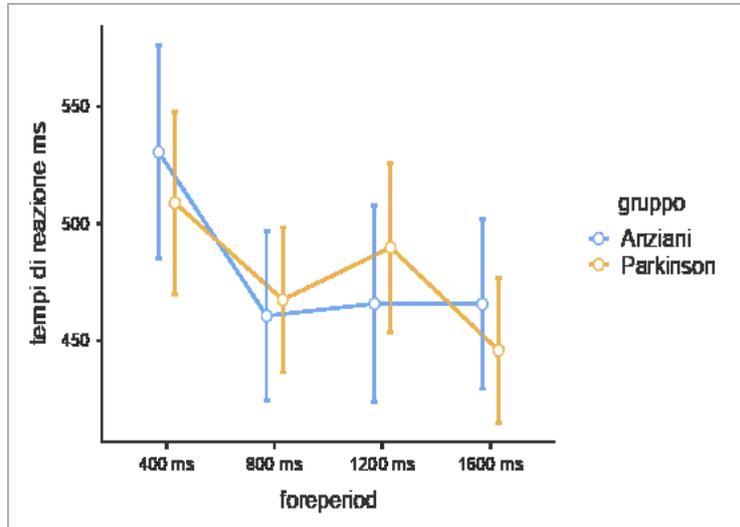


Figura 3.7 media dei tempi di reazione (ms) in relazione al foreperiod (400,800,1200,1600 ms) e al gruppo di appartenenza (Anziani/Parkinson)

### -COMPITO 3

È stata condotta un'ANOVA a misure ripetute con fattore within Temporal Orienting (con cue temporale o in assenza di cue temporale) e il fattore Durata (400 e 1600 ms), e fattore between Gruppo (Pazienti, Controlli)

Non risulta significativo il fattore Temporal Orienting ( $F(1,24) = 1.875$ ,  $p= 0,184$ ), indicando che non vi è vantaggio temporale nella condizione in cui i partecipanti sono informati circa la durata del tempo che intercorrerà prima della comparsa del target.

Il fattore Durata è risultato significativo ( $F(1,24) =18.580$ ,  $p=<.001$ ), ad indicare un classico effetto di vantaggio per foreperiod di durata superiore

Il fattore Gruppo (Pazienti, Controlli) non è risultato significativo ( $F(1,24) = 0.254$ ,  $p=$

0.619), dimostrando che non vi sono differenze di prestazione in funzione del gruppo di appartenenza.

L'interazione tra Temporal Orienting e Gruppo non è risultata significativa ( $F(1,24) = 0.151, p=0.701$ ), così come non lo è l'interazione tra Durata e Gruppo ( $F(1,24) = 0.394, p=0.536$ ), ad indicare che le due caratteristiche non sono influenzate dall'appartenenza al gruppo di controllo o pazienti.

Infine non sono risultate significative le interazioni tra Temporal Orienting e Durata ( $F(1,24) = 3.061, p=0.093$ ) e l'interazione tra Temporal Orienting, Durata e Gruppo ( $F(1,24) = 1.506, p=0.232$ ).

Una rappresentazione grafica della prestazione dei due gruppi in funzione del compito svolto è rappresentata in Figura 3.8.

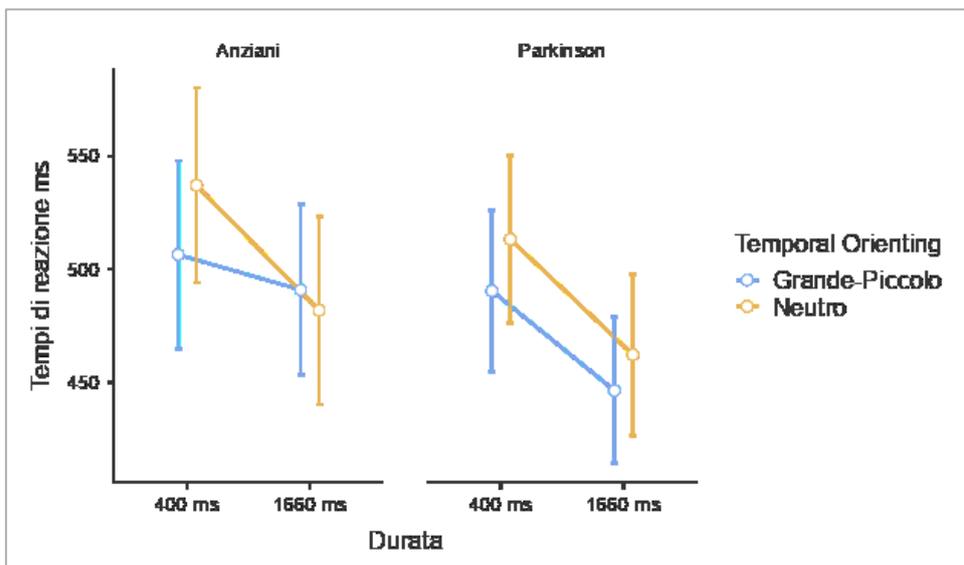


Figura 3.8 media dei tempi di reazione (ms) in relazione alle durate (400 o 1600 ms) e al gruppo di appartenenza (Anziani/Parkinson) per le due condizioni di temporal orienting (con indicazione tramite cerchio Grande o Piccolo illuminato e senza indicazione-Neutro)

## CAPITOLO 4

### 4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

#### *-Risultati del compito con ritmi*

Come citato in precedenza, diverse ricerche hanno analizzato l'effetto di orientamento temporale dell'attenzione indotto da ritmi. (Jones, 1976; Large & Jones, 1999; Ellis & Jones 2015), tuttavia, questo effetto risulta deficitario nei pazienti MP, che dimostrano di non trarre beneficio dall'ascolto di serie di ritmi sincroni sulla preparazione temporale (Breska & Ivry, 2018) Nel compito esposto in precedenza il partecipante doveva rilevare la comparsa di uno stimolo target (un asterisco), dopo avere ascoltato una sequenza sonora, che alternativamente poteva riprodurre un ritmo sincrono o asincrono. Dai risultati ottenuti emerge un effetto principale del ritmo, infatti, in entrambi i gruppi, si assiste a un miglioramento nei tempi di reazione nella condizione in cui si è sottoposti a ritmo sincrono. Inoltre, non emergono differenze significative tra le prestazioni dei due gruppi, ad indicare che anche i pazienti MP sono in grado di usufruire dell'informazione ritmica fornita allo stesso modo dei partecipanti anziani sani. Questi dati sono in disaccordo con quanto proposto da Breska & Ivry, (2018), che invece mostrano come questa abilità sia deficitaria nei pazienti. Le differenze relative a questo risultato possono essere dovute a diversi fattori, tra cui le differenze nei compiti o le caratteristiche dei partecipanti. Infatti, il compito proposto da Breska proponeva stimoli e procedura differenti, infatti, il ritmo sincrono in questo caso non era creato da stimoli uditivi, ma visivi, attraverso la successione di croci a determinate distanze temporali. È possibile che la differenza nei risultati derivi dalla natura dello stimolo utilizzato.

Inoltre, in una revisione di Ashoori et al. (2015), si discute circa la possibilità di sfruttare

la preparazione temporale ritmica per la riabilitazione dei pazienti MP. Più nel dettaglio, gli autori sostengono che, l'utilizzo di stimoli uditivi ritmati (come l'ascolto di musica ritmata), possa apportare un beneficio ai disturbi tipici dell'andatura dei Parkinson, tra i quali il freezing, nonché disturbi di timing sia motorio che percettivo. Questo dato è a favore dell'abilità dei pazienti MP di sfruttare, in generale, l'informazione ritmica.

*- Risultati del compito di foreperiod*

Il secondo compito prevedeva l'individuazione della comparsa dello stimolo target dopo la comparsa di un cue, rappresentato dal doppio cerchio. Il target appariva dopo quattro diversi intervalli temporali, indicativi dei quattro foreperiod. I risultati riportano un effetto foreperiod significativo, ovvero, che in entrambi i gruppi è presente un vantaggio nei tempi di reazione per foreperiod lunghi rispetto che brevi. Inoltre non sono presenti differenze significative tra la prestazione degli anziani sani e la prestazione dei pazienti, indicando che i pazienti hanno una prestazione paragonabile a quella degli anziani sani. I risultati sono in accordo con i dati presenti in letteratura circa la dissociazione di processi impliciti ed espliciti nell'elaborazione temporale (Vallesi et al., 2007; Capizzi et al., 2012; Mioni et al., 2018). Questi sostengono che l'elaborazione automatica degli stimoli temporali non è intaccata nei pazienti. Poiché l'effetto foreperiod è sostenuto da processi automatici, allora questo aspetto permane (Jurowski et al., 2005; Mioni et al., 2018).

*- Risultati del compito di orientamento temporale dell'attenzione (temporal orienting)*

Nei compiti di temporal orienting il partecipante doveva individuare lo stimolo target apparso dopo un cue, che appariva in due condizioni, una "informativa", in cui il cue indicava se il target sarebbe apparso dopo un intervallo breve o lungo, e una "neutra", in cui il partecipante non riceveva informazioni circa quanto tempo sarebbe trascorso prima

della comparsa dello stimolo. I risultati mostrano un effetto significativo della durata dell'intervallo trascorso tra cue e target, manifestando il classico effetto foreperiod (Woodrow, 1914). Inoltre, non sono presenti differenze significative tra le prestazioni dei due gruppi, ad indicare nuovamente che i pazienti riescono a trarre lo stesso beneficio in termini di accuratezza da foreperiod lunghi che traggono i soggetti anziani sani.

Non è stato riscontrato invece un effetto significativo di orientamento temporale dell'attenzione, di conseguenza, né i pazienti, né gli anziani sani hanno tratto vantaggio in termini di tempi di reazione dalla condizione informativa rispetto che dalla neutra. Questo dato si trova in parte in linea con quanto sostenuto nel lavoro di Zoakei et al., (2020), nel quale i pazienti MP risultavano compromessi nell'abilità di orientamento temporale dell'attenzione.

Tuttavia, l'assenza di effetto di temporal orienting negli anziani sani non trova una chiara spiegazione, ed è possibile che questo risultato sia dovuto ad una ridotta numerosità del campione.

Inoltre non è risultata significativa nemmeno l'interazione tra Temporal Orienting e durata del foreperiod, ad indicare che non vi sono variazioni nell'effetto tipico di foreperiod nella condizione di indicazione temporale rispetto la neutra.

Compiti di orientamento temporale dell'attenzione permettono di evidenziare i processi espliciti di temporal preparation (Capizzi et al., 2012). L'assenza di effetto nei pazienti MP è in accordo con studi precedenti, i quali sostengono che solo la componente esplicita dell'elaborazione temporale sarebbe intaccata, a risparmio di quella implicita. (Mioni et al., 2018)

## **-Conclusioni**

La malattia di Parkinson è il secondo disturbo neurodegenerativo più diffuso al mondo, impattando negativamente sia sulle funzioni motorie che sulle funzioni cognitive del paziente. Esistono diversi trattamenti sia motori che neuropsicologici che permettono di rallentare il decorso clinico della malattia, mantenendo anche dei buoni livelli di qualità di vita ed autonomia nel paziente.

L'obiettivo di questo elaborato è stato quello di fornire nuovi dati significativi circa le capacità di percezione temporale dei pazienti. È emerso che vi sono delle abilità residue di manipolazione delle informazioni temporali, in particolare quelle sostenute da processi impliciti. Nelle prospettive future di questo genere di ricerca, i dati possono essere utilizzati per implementare l'efficacia degli esercizi riabilitativi forniti ai pazienti.

Concludo citando il limite principale di questa ricerca che è il numero limitato di partecipanti, che potrebbe non aver permesso di evidenziare effetti che attualmente non risultano significativi, o ampliare la differenza di prestazione tra i due gruppi. Inoltre una prospettiva futura di ampliamento della ricerca potrebbe tenere in considerazione un'analisi più specifica relativa a possibili differenze di genere, vista la maggior diffusione della MP nel sesso maschile, piuttosto che a differenze legate ad aspetti cognitivi, quali, per esempio, l'influenza esercitata dalla scolarità e dalla riserva cognitiva dei pazienti nella prontezza di elaborazione temporale.

## BIBLIOGRAFIA

- Albert, M.L., Feldman, R.G., & Willis, A.L. (1974). The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 37(2):121-30.
- Alberico, S. L., Kim, Y., Lence, T., and Narayanan, N. S. (2017). Axial levodopa-induced dyskinesias and neuronal activity in the dorsal striatum. *Neuroscience* 343, 240–249.
- Alegre M, Gurtubay IG, Labarga A, Iriarte J, Malanda A, Artieda J. (2003). Alpha and beta oscillatory changes during stimulus-induced movement paradigms: effect of stimulus predictability. *Neuroreport* 14: 381–385
- Ashoori, A., Eagleman, D. M., & Jankovic, J. (2015). Effects of auditory rhythm and music on gait disturbances in Parkinson's disease. *Frontiers in neurology*, 6, 234.
- Baresˇ M, Lungu OV, Husa´rova´ I, Gescheidt T. (2010) Predictive motor timing performance dissociates between early diseases of the cerebellum and Parkinson's disease. *Cerebellum*, 9(1):124–35
- Baumeister, A., & Joubert, C. (1969). Interactive effects on reaction time of preparatory interval length and preparatory interval frequency. *Journal of Experimental Psychology*, 82, 393–395.
- Beudel M, Galama S, Leenders KL, de Jong BM. (2008). Time estimation in Parkinson's disease and degenerative cerebellar disease. *Neuroreport.* ;19 (10):1055–8

- Birkmeyer, W. (1969). Experimental results of the combined treatment of parkinsonism using L-Dopa and a decarboxylase inhibitory agent (Ro 4-4602). *Wien Klin Wochenschr* 81(39): 677-679.
- Bohnen, N.I., Kaufer, D.I., Hendrickson, R., et al. (2006). Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and Parkinsonian dementia. *Journal of Neurology*, 253, 242-7.
- Bolger, D., Coull, J. T. & Schön, D. (2014). Metrical rhythm implicitly orients attention in time as indexed by improved target detection and left inferior parietal activation. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 26, 593–605
- Bradshawn, J.M., Saling, M., Anderson, V., et al. (2006). Higher cortical deficits influence attentional processing in dementia with Lewy bodies, relative to patients with dementia of the Alzheimer's type and controls, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 77(10): 1129-1135.
- Breska, A., & Ivry, R.B. (2018). Double dissociation of single-interval and rhythmic temporal prediction in cerebellar degeneration and Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115, 12283 - 12288.
- Brown, V. J., and Robbins, T. W. (1991). Simple and choice reaction time performance following unilateral striatal dopamine depletion in the rat. Impaired motor readiness but preserved response preparation. *Brain* 114, 513–525
- Buter, T.C., van der Hout, A., Matthews, F.E. et al. (2008), Dementia and survival in Parkinson's disease: a 12 year population study, *Neurology* 70: 1017-1022.
- Caballol, N., Martí, M.J., & Tolosa, E. (2006). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *Movement disorder* 17(Suppl): 358-366.

- Calabresi, P., Maj, R., Pisani, A., et al. (1992). Long-term Synaptic depression in the striatum: physiological and pharmacological characterization. *Journal of Neuroscience* 12(11): 4224-4233.
- Calabresi, P., Picconi, B., Parnetti, L., & Di Filippo, M. (2006). A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine–acetylcholine synaptic balance, *The Lancet Neurology*, Volume 5, Issue 11, 974-983.
- Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., & Di Filippo, M. (2007). Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences* 30(5):211-219.
- Cantagallo, A, & Zoccoletti, P. (1998). Il Test dell'Attenzione nella vita Quotidiana (T.A.Q): il contributo alla standardizzazione italiana, *Rassegna di Psicologia*. 3.
- Capizzi, M., Sanabria, D., Correa, A., (2012). Dissociating controlled from automatic processing in temporal preparation. *Cognition* 123: 293-302
- Capizzi, M., Correa, A., & Sanabria, D. (2013). Temporal orienting of attention is interfered by concurrent working memory updating. *Neuropsychologia*, 51(2), 326-339.
- Capizzi, M., & Correa, Á. (2018). "Measuring Temporal Preparation". In *Timing and Time Perception: Procedures, Measures, and Applications*. Leiden, The Netherlands: Brill.
- Cash, R., Dennis, T., L'Heureux, R., et al. (1987). Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus ceruleus, *Neurology* 37(1): 42-46.

- Castner, S.A., Williams, G.V., & Goldman-Rakic P.S. (2000). Reversal of antiPsychotic-induced working memory deficits in short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science* 287(5460): 2020-2022.
- Chase, T.N., Juncos, J.L., Fabbrini, G., & Mouradian, M.M. (1988). Motor response complication in advanced Parkinson's disease, *Functional Neurology*, 3(4):429-436.
- Cicerone, K. D., Dahlberg, C., Malec, J. F., Langenbahn, D. M., Felicetti, T., Kneipp, S., ... & Catanese, J. (2005). Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 86(8), 1681-1692.
- Correa, A., (2010). Enhancing behavioural performance by visual temporal orienting. In Nobre, A.C., and J.T. Coull (Eds.), *Attention and time* (pp. 357–370). Oxford University Press.
- Correa, A., G. Cona, S. Arbula, A. Vallesi, & P. Bisiacchi (2014). Neural dissociation of automatic and controlled temporal preparation by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*, 65, 131–136.
- Costa, A., Caltagirone, C., (2009), *Malattia di Parkinson e parkinsonismi*. Springer-Verlag, Italia.
- Coull, J. T., Hwang, H. J., Leyton, M., and Dagher, A. (2012). Dopamine precursor depletion impairs timing in healthy volunteers by attenuating activity in putamen and supplementary motor area. *Journal of Neuroscience* 32, 16704–16715.
- Creelman, C. D. (1962). Human discrimination of auditory duration. *Journal of the Acoustical Society of America*, 34, 582–593.

- De la Rosa, M. D., Sanabria, D., Capizzi, M., & Correa, A. (2012). Temporal preparation driven by rhythms is resistant to working memory interference. *Frontiers in psychology*, 3, 308.
- Dickson, D.W., Rademakers, R., & Hutton, M.L., (2007). Progressive supranuclear palsy: pathology and genetics. *Brain Pathology*, 17(1):74-82.
- Doubleday, E.K., Snowden, J.S., Varma, A.R., & Neary, D.. (2002). Qualitative performance characteristics differentiate dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 72(5):602-607.
- Dubois, B., Danzè, F., Pillon, B., et al. (1987). Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 22(1): 26-30.
- Dubois, B., & Pillon, B.. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 244: 2-8.
- Dubois, B., Ruberg, M., Javoy-Agid, F., et al., (1983). A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. *Brain Research* 288 (1-2): 213-218.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B., (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 12;55(11):1621-6.
- Eichenbaum, H. (2014). Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories. *Nature Reviews Neuroscience*. 15, 732–744
- Elithorn, A., & C. Lawrence (1955). Central inhibition: Some refractory observations. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 11, 211–220.
- Ellis, R.J., & M.R. Jones (2010). Rhythmic context modulates foreperiod effects. *Attention, Perception & Psychophysics*, 72(8), 2274–2288.

- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet neurology* 2:229-237.
- Emre, M. (2003). What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Movement Disorder Supplement* 6:63-71.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., et al. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 22: 1689-1707.
- Fabbrini, G., Mouradian, M., Juncos, J.L., et al (1988). Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanism, Part II. *Annals of Neurology* 24:366-371.
- Fahn, S. (1990). Akinesia. In Bernardelli, A., Benecke, R., Manfredi, M., *Motor Disturbance II*. Academic Press, London, 141-150.
- Fisher, B. E., Li, Q., Nacca, A., Salem, G. J., Song, J., Yip, J., ... & Petzinger, G. M. (2013). Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease. *Neuroreport*, 24(10), 509-514.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, vol. 12, n. 3, 1975, pp. 189-98
- Frohlich, F. & McCormick, D. A. (2010). Endogenous electric fields may guide neocortical network activity. *Neurons* 67, 129-143
- Gibb, W.R., Luthert, P.J., & Marsden C.D. (1989). Corticobasal degeneration. *Brain* 112 (pt 5): 1171-1192.

- Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological Review*, 84, 279–385.
- Gilardi, N., McMahon, D., Przedborsky, S., et al. (1992). Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology*. Feb; 42(2):333-9.
- Giovagnoli, A.R., Del Pesce, M., Mascheroni, S. et al. (1996). Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Italian Journal of Neuroscience* 17, 305–309.
- Goel, A. & Buonomano, D. V. (2014) Timing as an intrinsic property of neural networks: evidence from in vivo and in vitro experiments. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 369, 201-204-60
- Graham, N.L., Bak, T., Patterson, K., & Hodges, J.R. (2003). Language function and dysfunction in corticobasal degeneration. *Neurology* 61 (4): 493-499.
- Grahn, J. A., & Brett, M. (2009). Impairment of beat-based rhythm discrimination in Parkinson's disease. *Cortex*, 45(1), 54-61.
- Grant, D. A., & Berg, E. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38(4), 404–411.
- Hely, M.A., Reid W.G., Adena, M.A. et al. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorder* 23: 837-844.
- Henry, M. J., Herrmann, B. & Obleser, J. (2014). Entrained neural oscillations in multiple frequency bands comodulate behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 111,14935–14940

- Hietanen, M., & Teravainen, H. (1988). The effect of age disease onset on neuropsychological performance in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 51(2): 244-249.
- Hoagland, H. (1933). The physiological control of judgments of duration: Evidence for a chemical clock. *Journal of General Psychology*, 267–287.
- Hofman, A., Schulte, W., Tanja, T.A. et al. (1989). History of dementia and Parkinson's disease in 1<sup>st</sup>-degree relatives of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 39: 1589-1592.
- Horoupian, D.S., Thal, L., Katzman, R., et al. (1984). Dementia and motor neuron disease: morphometric, biochemical, and Goldi studies. *Annals of Neurology* 16:305-313.
- Huber, S.J., Shulman, H.G., Paulson, G.W., & Shuttlesworth, E.C. (1987). Fluctuation in plasma dopamine level impair memory in Parkinson's disease. *Neurology* 37(8): 1371-1375.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Blankson, S., & Lees, A.J. (1993). A Clinicopathologic Study of 100 Cases of Parkinson's Disease. *Archives of Neurology* ,50(2):140–148.
- Janvin, C.C., Larsen, J.P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement Disorders* 21:1343-1349.
- Javoy-Agid, F., & Agid, Y. (1980). Is the medocortical dopaminergic system involved in Parkinson's disease? *Neurology*, 30: 1326-1330.
- Jensen, O. & Mazaheri, A. (2010). Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Frontiers of Human Neuroscience* 4, 186–194

- Jenkinson, N. & Brown, P. (2011). New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends on Neuroscience* 34, 611–618
- Jones, M. R. (1976). Time, our lost dimension: Toward a new theory of perception, attention, and memory. *Psychological Review*, 83(5), 323–355.
- Jones, C. R. G., and Jahanshahi, M. (2014). “Motor and perceptual timing in Parkinson’s disease,” in *Neurobiology of Interval Timing. Advances in Experimental Medicine and Biology*, eds H. Merchant and V. de Lafuente (New York, NY: Springer Verlag), 265–290.
- Jurkowski, A. J., Stepp, E., and Hackley, S. A. (2005). Variable foreperiod deficits in Parkinson’s disease: dissociation across reflexive and voluntary behaviors. *Brain and Cognition*. 58, 49–61.
- Kertes, A., Martinez-Lange, P., Davidson, W., & Munoz, D.G. (2000). The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurology* 55(9): 1368-1375.
- Kim, Y., Han, S., Alberico, S. L., Ruggiero, R. N., De Corte, B., Chen, K., et al. (2017). Optogenetic stimulation of frontal D1 neurons compensates for impaired temporal control of action in dopamine-depleted mice. *Current Biology* 27,39–47.
- Kish, S.J., Shannak, K., & Hornykiewicz, O. (1988). Uneven patterns of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson’s disease. Pathophysiological and clinical implication. *The New England Journal of Medicine*, 318: 876-880.

- Klein, C., & Schlossmacher, M.G. (2007). Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder. *Neurology* 69(22): 2093-2104.
- Klemmer, E.T. (1956). Time uncertainty in simple reaction time. *Journal of Experimental Psychology*, 51(3), 179–184.
- Klemmer, E.T. (1957). Simple reaction time as a function of time uncertainty. *Journal of Experimental Psychology*, 54(3), 195–200.
- Koch G, Brusa L, Caltagirone C, Oliveri M, Peppe A, Tiraboschi P, Stanzione P. (2004). Subthalamic deep brain stimulation improves time perception in Parkinson's disease. *Neuroreport* ;15(6):1071–3. 35.
- Koch G, Brusa L, Oliveri M, Stanzione P, Caltagirone C. (2005). Memory for time intervals is impaired in left hemiParkinson patients. *Neuropsychologia* 43 (8):1163–7. 36.
- Koch G, Costa A, Brusa L, Peppe A, Gatto I, Torriero S, Lo Gerfo E, Salerno S, Oliveri M, Carlesimo GA, Caltagirone C. (2008) Impaired reproduction of second but not millisecond time intervals in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 46(5):1305–13
- Koechlin, E., Daneck, A., Burnod, Y., & Grafman, J. (2002). Medial prefrontal and subcortical mechanism underlying the acquisition of motor and cognitive action sequences in humans, *Neuron* 35(2): 371-381.
- Kupsky, W. J., Grimes, J., Sweeting, M. M., Bertsch, J. R., & Cote., L. J., (1987). Parkinson's disease and megacolon. Concentric hyaline inclusions (Lewy bodies) in enteric ganglion cell, *Neurology*, 37 (7) 1253.

- Labyt, E., Cassim, F., Devos, D., Bourriez, J. L., Destée, A., Guieu, J. D., ... & Derambure, P. (2005). Abnormal cortical mechanisms in voluntary muscle relaxation in de novo parkinsonian patients. *Journal of clinical neurophysiology*, 22(3), 192-203.
- Lampl, I. & Yarom, Y. (1993). Subthreshold oscillations of the membrane potential: a functional synchronizing and timing device. *Journal of Neurophysiology* 70, 2181–2186
- Langston, J.W., Ballard, P., Tetrud, J.D, & Irwin, I.. (1983). Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 219(4587): 979-980.
- Lange KW, Tucha O, Steup A, Gsell W, Naumann M. (1992) Subjective time estimation in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission Supplementa.*;46:433–8
- Large, E. W., & Jones, M. R. (1999). The dynamics of attending: How people track time-varying events. *Psychological Review*, 106(1), 119–159.
- Leiguarda, R., Lees A.J., Merello, M., Starkstein, S., & Marsden, C.D. (1994). The nature of apraxia in corticobasal degeneration, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 57(4): 455-459.
- Leiguarda, R., Merello, M., & Balej, J. (2000). Apraxia in corticobasal degeneration. *Advanced Neurology* 82:103-121.
- Lewis, S.J.G., Foltynie, T., Blackwell, A.D., et al. (2005). Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical approach. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 76: 343-348.

- Lezak, (2006). Valutazione neuropsicologica. Teoria e pratica. Vol 1. Pp. 370.386. Milano: Edra
- Lippa, C.F., & McKeith, I. (2003). Dementia with Lewy bodies: improving diagnostic criteria. *Neurology* 60(10): 1571-1572.
- Litvan, I. (1994). Cognitive disturbances in progressive supranuclear palsy. *Journal of Beural Transmission. Supplementa*, 42: 69-78.
- Litvan, I., Agid, Y., Calne, D., et al. (1996). Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*, 47(1):1-9.
- Los, S. A. (1996). On the origin of mixing costs: Exploring information processing in pure and mixed blocks of trials. *Acta Psychologica*, 94,145–188.
- Los, S. A., & Heslenfeld, D. J. (2005). Intentional and unintentional contributions to nonspecific preparation: Electrophysiological evidence. *Journal of Experimental Psychology: General*, 134, 52–72.
- Los, S. A., & Van den Heuvel, C. E. (2001). Intentional and unintentional contributions to nonspecific preparation during reaction time foreperiods. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 27, 370–386.
- Malapani, C., Rakitin, B., Levy, R., Meck, W. H., Deweer, B., Dubois, B., et al. (1998). Coupled temporal memories in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *J. Cogn. Neuroscience* 10, 316–331.
- Malenka, R.C., & Bear, M.F., (2004). LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44(1):5-21.

- Mamikonyan, E., Moberg, P.J., Sideworf, A. et al. (2009). Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism Related Disorder*, 15:226-231.
- Marder, K., Cote, L., Tang, M., et al. (1994). The risk and predictive factors associated with dementia in Parkinson's disease. In: Korczyn, A., (Ed) *Dementia in Parkinson's disease*. Monduzzi, Bologna.
- Marder, K., Tang M.X., Cote, L., et al. (1995). The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Archives of Neurology* 52(7): 695-701.
- Marsden, C.D., & Parkes, J.D., (1977). Success and problems of long-term Levopoda therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1(80007): 345-349.
- Mayeux, R., Denaro, J., Hermenegildo, N., et al. (1992). A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. *Archives of Neurology* 49(5): 492-497.
- McDonald, W.M., Richard, I.H., DeLong, M.R. (2003). Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biological Psychiatry*, 1;54(3):363-75.
- McKeith, I.G. (2002). Dementia with Lewy bodies, *The British Journal of Psychiatry*, 180: 144-147.
- McKeith, I.G., Mintzer, J., Aarsland, D. et al. (2004). Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurology*, 3(1): 19-28

- Meck, W.H., (1983). Selective adjustment of the speed of internal clock and memory processes. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 9, 171-201.
- Meco, G., Gasparini, M., & Doricchi., F. (1996). Attentional functions in multiple system atrophy and Parkinson's disease, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 60(4): 393-398.
- Mento, G., Tarantino, V., Vallesi, A., Bisiacchi, P.S. (2015). Spatiotemporal neurodynamics underlying internally and externally driven temporal prediction: a high spatial resolution ERP study. *Journal of Cognitive Neuroscience* 27, 425-439.
- Merchant H, Luciana M, Hooper C, Majestic S, Tuite P. (2008) Interval timing and Parkinson's disease: heterogeneity in temporal performance. *Experimental Brain Research* 184(2):233–48
- Merchant, H., Harrington, D. L. & Meck, W. H. (2013). Neural basis of the perception and estimation of time. *Annual Review of Neuroscience* 36, 313–336
- Morgante, F., Esapay, A.J., Gunraj, C., et al. (2006). Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levopda-induced dyskinesias, *Brain* 129(4): 1059-1069.
- Monteiro-Junior, R. S., Cevada, T., Oliveira, B. R., Lattari, E., Portugal, E. M., Carvalho, A., & Deslandes, A. C. (2015). We need to move more: Neurobiological hypotheses of physical exercise as a treatment for Parkinson's disease. *Medical hypotheses*, 85(5), 537-541.
- Montrimer , J.A., Pirozzolo, F.J., Hansch, E.C., & Webster, D.D. (1982). Relationship of motor symptoms to intellectual deficit in Parkinson disease, *Neurology*, 32(2):133-137.

- Mosimann, U.P., Mather, G., Wesnes, K.A. et al. (2004). Visual perception in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 63(11): 2091-2096.
- Mouradian, M.M., Juncos, J.L., Fabbrini, G., et al. (1988). Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanism, Part II. *Annals of Neurology* 24: 372-378.
- Naatanen, R., (1970). The diminishing time-uncertainty with the lapse of time after the warning signal in reaction-time experiments with varying foreperiods. *Acta Psychologica*, 34, 399 – 419.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699.
- Niemi, P., & Naatanen, R., (1981). Foreperiod and simple reaction time. *Psychological Bulletin*, 89, 133–162.
- Nobre, A.C., A. Correa, & J.T. Coull (2007). The hazards of time. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(4), 465–470.
- Nobre, A. C. & Rohenkohl, G. in *The Oxford Handbook of Attention* (eds Nobre, A. C. & Kastner, S.) 676–724 (*Oxford Univ. Press*, 2014).
- Noe, E., Marder, K., Bell, K.L. et al (2004) Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorder* 19:60-67
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action. In *Consciousness and self-regulation* (pp. 1-18). Springer, Boston, MA.

- Nussbaum, L.R., Ellis C., (2003), Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 348: 1356-1364
- Nuti, A., Ceravolo, R., Piccinni, A., Dell'Agnello, G., Bellini, G., Gambaccini, G., Rossi, C., Logi, C., Dell'Osso, L. and Bonuccelli, U. (2004), Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology*, 11: 315-320.
- Orsini, A., Grossi, D., Capitani, E., Iaiacina, M., Papagno, C., Vallar, G., (1987). *Verbal and spatial immediate memory span: Normative data from 1355 adults and 1112 children. The Italian Journal of Neurological Sciences*, 8:539-548.
- Parker, K. L., Chen, K. H., Kingyon, J. R., Cavanagh, J. F., and Narayanan, N. S (2015). Medial frontal ~4-Hz activity in humans and rodents is attenuated in PD patients and in rodents with cortical dopamine depletion. *Journal of Neurophysiology* 114, 1310–1320.
- Pastor, M.A., Artieda, J., Jahanshahi, M., Obeso, J.A., (1995) Time estimation and reproduction is abnormal in Parkinson's disease. *Brain*. 115:211–25
- Penton-Voak, I. S., Edwards, H., Percival, A., & Wearden, J. H. (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.
- Perry, E.K., Curtis, M., Dick, D.J., et al., (1985), Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 48(5): 413-421

- Pfurtscheller, G., Pichler-Zalaudek, K., Ortmayr, B., & Diez, J. (1998). Postmovement beta synchronization in patients with Parkinson's disease. *Journal of clinical neurophysiology*, 15(3), 243-250.
- Pillon, B., Dubois, B., Cusimano, G., et al., (1989), Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions?, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 52(2): 201-206
- Pimlott, S.L., Piggot, M., Owens, J., et al., (2004), Nicotine acetylcholine receptor distribution in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and vascular dementia: in vitro binding study using 5-[(125)I]-a-85380, *Neuropsychopharmacology* 29 (1): 108-116
- Posner, M.I., Snyder, C.R., Davidson, M.J., (1980), Attention and the detection of signals. *Journal of Experimental Psychology*, 109(2), 160-174
- Praamstra P, Kourtis D, Kwok HF, Oostenveld R. (2006 ) Neurophysiology of implicit timing in serial choice reaction-time performance. *Journal of Neuroscience* 26: 5448–5455,
- Praamstra, P., & Pope, P. (2007). Slow brain potential and oscillatory EEG manifestations of impaired temporal preparation in Parkinson's disease. *Journal of Neurophysiology*, 98(5), 2848-2857.
- Rinnie, J.O., Myllykyla, T., Lonnberg, P., Marjamaki, P., (1991), A postmortem study of brain nicotinic receptors in Parkinson's disease and Alzheimer's disease, *Brain Research*, 547(1): 167-170
- Salmon, D.P., Galasko, D., Hansen, L.A. et al., (1996), Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. *Brain Cognition* 31(2): 148-165

- Scatton, B., Javoy-Agid, F., Rouquier, L., et al., (1983), Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Research* 275(2): 321-328
- Schroeder, C. E. & Lakatos, P. (2009). Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection. *Trends on Neuroscience* 1, 9–18
- Schutz, L. E., & Trainor, K. (2007). Evaluation of cognitive rehabilitation as a treatment paradigm. *Brain Injury*, 21(6), 545-557.
- Sehm, B., Taubert, M., Conde, V., Weise, D., Classen, J., Dukart, J., ... & Ragert, P. (2014). Structural brain plasticity in Parkinson's disease induced by balance training. *Neurobiology of aging*, 35(1), 232-239.
- Shallice, T., (1982) Specific impairments of planning. *Philosophical Transaction of The Royal Society B Biological Science* 25;298(1089):199-209
- Signorini, M., Marchetto, A., (2016), BEN-Par – Batteria per l'Esame Neuropsicologico della malattia di Parkinson, *Hogrefe*, Milano
- Smith JG, Harper DN, Gittings D, Abernethy D. (2007) The effect of Parkinson's disease on time estimation as a function of stimulus duration range and modality. *Brain and Cognition*, 64(2):130–43.
- Soliver, P., Monza, D., Paridi, D., et al., (2000), Neuropsychological follow up in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration-Type multisystem atrophy, and progressive supranuclear palsy, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 69(3):313-318
- Spinnler, H., Tognoni, G., (Eds) (1987), *Standardizzazione e Taratura Italiana di Test Neuropsicologici. The Italian Journal of Neurological Sciences*, 6(8)47-50.

- Stam, C.J., Visser, S.L., Op de Coul, A.A. et al., (1993), Distributed frontal regulation of attention in Parkinson's disease, *Brain* 116(5): 1139-1158
- Starkstein, S.E., Mayberg, H.S., Leiguarda, R., et al., (1992), A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 55(5): 377-382
- Steele, J., Richardson, J.C., Olszewski, J., (1964). Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving The Brain Stem, Basal Ganglia And Cerebellum With Vertical Gaze And Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia And Dementia. *Archives of Neurology*; 10:333-59.
- Stefanics, G. et al. (2010). Phase entrainment of human delta oscillations can mediate the effects of expectation on reaction speed. *Journal of Neuroscience* 30, 13578–13585
- Stern, D., (1998) The process of therapeutic change involving implicit knowledge: some implications of developmental observations for adult psychotherapy. *Infant Mental Health Journal* 19:300-308
- Stern, Y., Marder, K., Tang, M.X., Mayeux, R., (1993) Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 43:1960-1962
- Stern, Y., Tetrud, J.W., Martin, W.R et al., (1990), Cognitive change following MPTP exposure. *Neurology* 40(2): 261-264
- Stroop, J.R., (1935), Studies of interference in serial verbal reactions, *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.

- Stuss, D. T., Alexander, M. P., Shallice, T., Picton, T. W., Binns, M. A., Macdonald, R., et al. (2005). Multiple frontal systems controlling response speed. *Neuropsychologia*, 43, 396–417.
- The jamovi project (2021). *jamovi*. (Version 2.2) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.
- Tomlinson, C. L., Patel, S., Meek, C., Herd, C. P., Clarke, C. E., Stowe, R., ... & Ives, N. (2013). Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane database of systematic reviews*, (9).
- Tomlinson, C. L., Herd, C. P., Clarke, C. E., Meek, C., Patel, S., Stowe, R., ... & Ives, N. (2014). Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
- Triviño, M., M. Arnedo, J. Lupiáñez, J. Chirivella, & A. Correa (2011). Rhythms can overcome temporal orienting deficit after right frontal damage. *Neuropsychologia*, 49(14), 3917–3930.
- Triviño, M., Correa, A., Arnedo, M., & Lupiáñez, J. (2010). Temporal orienting deficit after prefrontal damage. *Brain*, 133, 1173–1185.
- Vallesi, A., Mussoni, A., Mondani, M., Budai, R., Skrap, M., & Shallice, T. (2007a). The neural basis of temporal preparation: insights from brain tumor patients. *Neuropsychologia*, 45(12), 2755-2763.
- Vallesi, A., Shallice, T., and Walsh, V. (2007b). Role of the prefrontal cortex in the foreperiod effect: TMS evidence for dual mechanisms in temporal preparation. *Cerebral Cortex* 17, 466–474.

- van Ede, F., de Lange, F., Jensen, O. & Maris, E. (2011). Orienting attention to an upcoming tactile event involves a spatially and temporally specific modulation of sensorimotor alpha-and beta-band oscillations. *Journal of Neuroscience* 31, 2016–2024 (2011).
- van Elswijk, G., Kleine, B. U., Overeem, S. & Stegeman, D. F. (2007). Expectancy induces dynamic modulation of corticospinal excitability. *Journal of Cognitive Neuroscience* 19, 121–131
- Wang, M., Vijayraghavan, S., Goldman-Rakic, P.S., (2004), Selective D2 receptor actions on the functional circuitry of working memory, *Science* 303(5659): 853-856
- Wakabayashi, K., Masumoto, K., Takaiama, K., et al (1997), NACP a presynaptic protein, immunoreactivity in Lewy bodies in Parkinson's disease, *Neuroscience Letter* 239:45-48
- Wearden, J. H., (2019). Body Temperature and the Sense of Time: A Translation of Francois (1927) with a Commentary, *Timing & Time Perception*, 7(2), 87-107
- Whitehouse, P.J., Hedreen, J.C., White, C.L. 3<sup>rd</sup>, Price, D.L. (1983), Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Annals of Neurology* 13(3): 243-248
- Wiener, M., Turkeltaub, P. & Coslett, H. B. (2010). The image of time: a voxel-wise meta-analysis. *Neuroimage* 49,1728–1740
- Woodrow, H. (1914). The measurement of attention. *Psychological Monographs*, 5, 1–158.

- Zahn, T. P., Rosenthal, D., and Shakow, D. (1963). Effects of irregular preparatory intervals on reaction time in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*. 67, 44–52
- Zanto, T. P. et al. (2011). Age-related changes in orienting attention in time. *Journal of Neuroscience* 31, 12461–12470
- Zappia, M., Colao, R., Montesanti, R., Rizzo, M., Aguglia, U., Gambardella, A., Oliveri, R.L., Quattrone, A.. (1997), Long-duration response to levodopa influences the pharmacodynamics of short-duration response in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*; 42(2):245-8
- Zokaei, N., Gillebert, C. R., Chauvin, J. J., Gresch, D., Board, A. G., Rolinski, M., ... & Nobre, A. C. (2021). Temporal orienting in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 53(8), 2713-2725