

Il tempo è la sostanza di cui sono fatto.

Il tempo è il fiume che mi porta via,... ma io sono il fiume.

Jorge Luis Borges (1899-1986)

***Il tempo non esiste, è solo una dimensione dell'anima. Il
passato non esiste in quanto non è più, il futuro non
esiste in quanto deve ancora essere, e il presente è solo
un istante inesistente di separazione tra passato e futuro!***

Sant'Agostino (354-430)

INTRODUZIONE

La mente umana può essere considerata la risultante della operatività di tre diversi sistemi funzionali (Lezak, 1994):

1. **Cognitività**, intesa come la capacità di manipolare le informazioni.
2. **Emotività**, intesa come la capacità di provare emozioni e sentimenti e di generare spinte motivazionali;
3. **Funzioni esecutive**, che riguardano le modalità di espressione del comportamento.

Questi tre sistemi funzionali esprimono la nostra attività psichica così come lunghezza, larghezza e altezza esprimono la forma di un oggetto.

In neuropsicologia, le funzioni cognitive hanno ricevuto molta più attenzione rispetto ad emotività e funzioni esecutive. Questo in

parte è dovuto al fatto che i deficit cognitivi di pazienti con lesioni organiche sono una parte rilevante della loro sintomatologia, in parte anche perché possono essere facilmente misurati e correlati con sistemi neuro anatomicamente identificabili e, infine, perché la gran parte degli esami psicometrici non è in grado di cogliere sottili alterazioni della sfera emotiva o del controllo.

E' evidente, tuttavia, che un danno cerebrale molto difficilmente può influenzare solo uno di questi tre sistemi funzionali in quanto l'esperienza clinica ci mostra come una lesione centrale, indipendentemente da dimensione e sede, coinvolge i tre sistemi in maniera olistica (Lezak, 1994).

FUNZIONI COGNITIVE

Le quattro principali abilità che rientrano nelle funzioni cognitive sono le stesse che caratterizzano qualunque elaboratore elettronico, cioè ricevere informazioni, immagazzinarle, stabilire rapporti tra di loro e generare un output.

Nell'uomo, quindi, le quattro classi di funzioni cognitive sono:

- 1) *la capacità recettiva*, cioè le funzioni gnosiche e attentive;
- 2) *l'apprendimento e la memoria*, sia implicita che esplicita;
- 3) *il pensiero*, cioè la capacità di trovare correlazione tra fenomeni e di coglierne il nesso causale; questa funzione, inoltre, ci rende capaci sia di attribuire a noi stessi stati mentali (come riflessioni, desideri, intenzioni, ecc.) che di riconoscerli in altri individui (teoria della mente);
- 4) *le funzioni espressive*, cioè la capacità di produrre una forma di output in grado di collegarci all'ambiente extrapersonale, come la capacità prassica e il linguaggio.

Ogni classe funzionale comprende numerose attività discrete e abitualmente, benché siano classi indipendenti, operano in modo interdipendente (Coren et al. 1999).

EMOZIONI

Con il termine emozione si indica il complesso di esperienze psicofisiologiche di un individuo indotte da influenze sia interne che ambientali. Nell'uomo, l'emozione coinvolge l'attenzione fisiologica, l'espressione comportamentale e l'esperienza cosciente (Myers 2004). E' associata con tono dell'umore, temperamento, personalità e motivazione. Deriva dal termine latino *emovere*, cioè tirare fuori.

Le emozioni si caratterizzano per una inscindibile dualità: da un lato la sensazione psicologica (paura, gioia, ecc.) e dall'altro un insieme di effetti fisici ad essa correlati (tachicardia, pallore, midriasi, ecc.).

Da un punto di vista evoluzionista le emozioni rappresenterebbero un modo per costringere l'individuo a reagire automaticamente ad un evento significativo, non solo con una reazione psicologica (piacevole o spiacevole), ma anche con un adattamento fisico in grado di preparare l'organismo, per esempio,

ad una lotta o a una fuga, grazie all'aumento della gittata cardiaca, della ventilazione polmonare, della glicemia, ecc.

Alla fine dell'800, William James (1884) e Carl Lange (1887) ipotizzarono che un evento che induce, per esempio, "paura" provoca inizialmente, come risposta automatica, l'insieme delle modificazioni fisiche. Il nostro cervello si accorgerebbe di queste modificazioni e, in risposta, genererebbe la sensazione psichica di paura. In altre parole "io ho paura perché tremo".

Questa teoria fu criticata principalmente sulla base dell'osservazione che uno stesso segno fisico, per esempio la tachicardia, può essere associato ad emozioni opposte (paura e gioia) oppure a situazioni che non generano emozioni (attività fisica o febbre). La conseguenza fu che due fisiologi americani, Walter Bradford Cannon (1927) e Philip Bard (1929), formularono una teoria diametralmente opposta: l'evento che produce l'emozione induce inizialmente la reazione psicologica e, solo successivamente il nostro cervello indurrà le modificazioni fisiche ad essa associate. In altre parole "io tremo perché ho paura".

Un aspetto interessante è che le strutture neurali coinvolte nei processi emotivi sono diverse da quelle alla base dei processi cognitivi. Le emozioni infatti sono generate da una zona di corteccia cerebrale, il cosiddetto lobo limbico, situata nella parte mediale dell'emisfero cerebrale, mentre le funzioni cognitive derivano principalmente dall'attività della corteccia della superficie laterale dell'emisfero cerebrale, quale quella dei lobi frontale, parietale e temporale.

L'anatomico americano James Papez (1937) evidenziò come le emozioni non derivano solo dall'attività della corteccia del lobo limbico, ma coinvolgono anche strutture sottocorticali quali l'amigdala, l'ipotalamo e la parte anteriore del talamo (circuitto di Papez).

Un aspetto importante delle emozioni nella specie umana è rappresentato dal fatto che noi siamo in grado di analizzare cognitivamente le nostre emozioni.

Questo ha portato alla nascita di teorie cognitive delle emozioni, come quella postulata da Richard Lazarus (1991), che ipotizza la seguente sequenza di eventi:

- 1) Valutazione cognitiva individuale: l'evento viene inizialmente valutato cognitivamente e, poi, viene attivata un'emozione.
- 2) Cambiamenti fisiologici: la reazione cognitiva avvia cambiamenti fisiologici, come la tachicardia o l'attivazione dell'asse ipofisi-surrene.
- 3) Azione: l'individuo avverte l'emozione e sceglie come reagire.

Per esempio, io vedo un serpente e 1) valuto cognitivamente la sua presenza e, di conseguenza, ho paura; 2) il mio cuore comincia a correre più veloce e viene immessa adrenalina in circolo; 3) urlo e scappo via.

È stato anche suggerito che le emozioni sono spesso utilizzate come scorciatoie per elaborare le informazioni e modificare i comportamenti. L'Affect Infusion Model (AIM) è un modello teorico sviluppato da Joseph Forgas (1995) che tenta di spiegare come emozione e stati d'animo interagiscano con la nostra capacità di elaborare le informazioni.

FUNZIONI ESECUTIVE

Il termine “funzioni esecutive” è stato adoperato da Muriel Lezak (1983) per descrivere quelle capacità che rendono un individuo in grado di assumere con successo un comportamento indipendente, finalizzato ed autoconservativo.

Alan Baddeley (1986) ha successivamente descritto le funzioni esecutive come comportamenti che includono controllo dell'interferenza, flessibilità decisionale, capacità di pianificazione e abilità di anticipare e avviare attività finalizzate. Lo stesso Baddeley ha coniato il termine “*sindrome disesecutiva*” per definire l'alterazione delle funzioni esecutive, i cui sintomi sono: alterazioni della memoria di lavoro (“working memory” o forma di memoria breve termine che consente lo svolgimento dell'azione); deficit delle strategie di apprendimento; difficoltà nella pianificazione e nella soluzione di problemi; disturbi nel “set-shifting” con incapacità di modificare strategie comportamentali in modo flessibile e in relazione a variazioni del contesto ambientale; incapacità ad inibire risposte automatiche e ridotta fluency verbale.

CORTECCIA PREFRONTALE

Da un punto di vista neuroanatomico il lobo frontale e, in particolare, le aree prefrontali hanno un ruolo chiave nello svolgimento delle funzioni esecutive (Passingham, 1993).

Nel lobo frontale, sul piano citoarchitettonico vengono tradizionalmente distinte 3 regioni: una regione *posteriore*, povera di granuli e ricca di cellule piramidali, comprendente secondo la classificazione di Brodmann le aree 4 (motoria) e 6 (premotoria); una regione *intermedia*, con granularizzazione crescente e piramidalizzazione decrescente, corrispondente alle aree 8 (oculomotoria) e 44 (di Broca); una regione *anteriore o prefrontale*, dove i granuli predominano e le cellule piramidali sono poco rappresentate, corrispondente alle aree 9, 10, 11, 12, 13, 14, 32, 33, 45, 46 e 47. Durante la filogenesi la corteccia frontale, soprattutto nelle aree prefrontali, presenta uno sviluppo sproporzionato rispetto alla restante corteccia. La differenziazione della corteccia frontale nelle sue diverse componenti citoarchitettoniche è già presente alla nascita, ma assume l'aspetto definitivo solo alla pubertà (Kostovic, 1990).

Dal punto di vista funzionale è possibile dividere la regione prefrontale in tre porzioni (Damasio, 1985): il *settore dorsolaterale*, che è la regione critica per le “funzioni esecutive”; il *settore orbitale*, che è importante per la personalità, per le emozioni e per alcuni aspetti del comportamento orientato ad uno scopo; il *settore mesiale*, che è responsabile del tono dell’umore, dei sentimenti e dei processi di comunicazione. Queste tre porzioni della corteccia prefrontale hanno particolari connessioni con i gangli della base, formando tre circuiti cortico-strio-pallido-talamo-corticali, paralleli e relativamente indipendenti (Alexander et al.,1990):

- 1) La corteccia prefrontale dorsolaterale invia fibre alla testa del nucleo caudato che, attraverso il globo pallido e la pars reticolata della substantia nigra, proietta ai nuclei ventrale anteriore e dorsale laterale del talamo. Da qui, origina una proiezione che si riporta alla porzione dorsolaterale della corteccia prefrontale, chiudendo un circuito che sembra coinvolto nelle funzioni esecutive.
- 2) La corteccia orbitofrontale, cioè la porzione laterale della corteccia prefrontale, proietta alla parte ventrale del nucleo

caudato che, attraverso il globo pallido e la pars reticolata della substantia nigra, invia le sue efferenze al talamo. Da qui, origina una proiezione che si riporta alla corteccia orbitofrontale, creando un circuito che sembra coinvolto nella capacità di socializzare e obbedire a regole comportamentali.

3) La corteccia prefrontale mesiale, insieme a quella del giro cingolato anteriore, controlla la parte ventrale del corpo striato che, attraverso il globo pallido e la pars reticolata della substantia nigra, è collegata al nucleo mediale dorsale del talamo. Da qui, origina una proiezione che si riporta al giro cingolato anteriore, creando un circuito che sembra coinvolto nella motivazione e nell'apprendimento.

Lesioni alla corteccia mediale portano ad una sindrome pseudodepressiva caratterizzata da apatia, abulia, inerzia e tono dell'umore depresso, mentre le lesioni alla corteccia orbitale configurano una sindrome pseudopsicotica in cui dominano l'impulsività, l'egocentrismo, la volubilità e il tono dell'umore euforico-maniacale. Inoltre, il danneggiamento delle aree mediali e orbitali del lobo frontale è in grado di indurre quella che Lhermitte

ha chiamato “Sindrome da dipendenza ambientale”, caratterizzata da comportamenti d’uso e di imitazione (Lhermitte,1983). In condizioni normali il lobo parietale crea una dipendenza tra il soggetto e gli stimoli ambientali, mentre il lobo frontale consente al soggetto di rimanere indipendente dal mondo esterno, modulando e inibendo le attività della corteccia parietale; una lesione della corteccia frontale mesiale determinerebbe la perdita di questa indipendenza, causando così la sindrome da dipendenza ambientale.

Lesioni della porzione dorso-laterale della corteccia prefrontale (aree 9 e 10) determinano disfunzione esecutiva.

LA DOPAMINA

La Dopamina è una catecolamina presente in una grande varietà di animali, inclusi vertebrati e invertebrati. Nel cervello, la dopamina funziona come un neurotrasmettitore, attivando cinque tipi di recettori dopaminergici (D1, D2, D3, D4 e D5) e le loro varianti.

La dopamina è prodotta in diverse aree del cervello, comprese le substantia nigra e l'area tegmentale ventrale. La dopamina è anche un neuro-ormone rilasciato dall'ipotalamo; la sua principale funzione ormonale è quella di inibire il rilascio di prolattina dal lobo anteriore dell'ipofisi.

La dopamina è stata sintetizzata nel 1910 da George Barger e James Ewens presso i Laboratori Wellcome a Londra. È stata chiamata dopamina perché è una monoamina, e il suo precursore sintetico è la 3,4 diossifenilalanina (L- DOPA). Il ruolo della dopamina come neurotrasmettitore è stato individuato nel 1958 da Arvid Carlsson e Nils-Åke Hillarp presso il Laboratorio di Farmacologia chimica del National Heart Institute in Svezia (Benes, 2001). A Carlsson è stato assegnato nel 2000 il Premio

Nobel per la fisiologia e la medicina per aver dimostrato che la dopamina non è solo un precursore della noradrenalina e dell'adrenalina, ma anche un neurotrasmettitore.

Esistono due fondamentali vie di degradazione della dopamina. Nella maggior parte delle aree del cervello, compreso lo striato e i gangli della base, la dopamina è inattivata dal suo reuptake tramite il trasportatore della dopamina (DAT1), per poi essere degradata enzimaticamente da parte delle monoamino-ossidasi (MAO-A e MAO-B) in acido 3,4-diidrossifenilacetico. Nella corteccia prefrontale, tuttavia, ci sono pochissime proteine trasportatrici della dopamina e, così, la dopamina è inattivata dal suo reuptake ad opera del trasportatore della noradrenalina (NET), presumibilmente da parte dei neuroni noradrenergici vicini, per poi essere degradata enzimaticamente da parte della catecol-O-metil-transferasi (COMT) in 3-metossitriptamina (Carboni et al., 1990).

AZIONI CENTRALI DELLA DOPAMINA

La dopamina ha molte funzioni nel cervello, tra cui il comportamento, la cognizione, il movimento volontario, la motivazione, il binomio punizione-premio, l'inibizione della produzione della prolattina (coinvolta nella lattazione e nella gratificazione sessuale), nel sonno, nel tono dell'umore, nell'attenzione, nella memoria di lavoro e nell'apprendimento.

È stato ipotizzato che la dopamina trasmette un segnale in presenza di una ricompensa, anche se questo è stato messo in discussione (Redgrave e Gurney, 2006). Secondo questa ipotesi, la risposta fasica dei neuroni dopaminergici si osserva quando viene presentato un premio inaspettato. Queste risposte portano alla comparsa di uno stimolo condizionato dopo ripetuti abbinamenti con la ricompensa. Inoltre, i neuroni dopaminergici sono depressi quando il compenso previsto viene omissso. I neuroni dopaminergici sembrano codificare l'errore di previsione di risultati gratificanti. In natura impariamo a ripetere i comportamenti che portano a massimizzare la ricompensa. I neuroni dopaminergici, quindi, sono ritenuti in grado di generare un

segnale di apprendimento diretto a quelle parti del cervello responsabili dell'acquisizione di nuovi comportamenti (Schultz 2007).

I neuroni dopaminergici (cioè i neuroni il cui principale neurotrasmettitore è la dopamina) sono presenti soprattutto nell'area tegmentale ventrale (VTA) del mesencefalo, nella pars compacta della substantia nigra e nel nucleo arcuato dell'ipotalamo. Da queste 3 strutture sottocorticali si originano 4 importanti proiezioni dopaminergiche (Kruk e Pycock 1993):

- 1) La Via Mesocorticale, che collega l'area tegmentale ventrale alla corteccia prefrontale; si ritiene che questa proiezione sia coinvolta nella modulazione delle funzioni cognitive.
- 2) La Via Mesolimbica, che congiunge l'area tegmentale ventrale al nucleo accumbens, tramite l'amigdala e l'ippocampo; si pensa che questa via sia coinvolta nella modulazione delle risposte emotive.
- 3) La Via Nigrostriatale, che va dalla substantia nigra al neo striato, cioè al nucleo caudato e al putamen; si ritiene che questa proiezione sia coinvolta nel controllo del movimento.

4) L'Area Tuberoinfundibulare, che attraverso la circolazione ipotalamo-ipofisaria collega il nucleo arcuato dell'ipotalamo all'adenipofisi; la dopamina ipotalamica controlla il rilascio di ormoni come la somatotropina (GH) e il Prolactin Inhibiting Factor (PIF), ovvero fattore inibente la prolattina.

IPOSTESI DOPAMINERGICA DELLA MENTE

L'ipotesi dopaminergica della mente cerca di spiegare le differenze tra gli esseri umani moderni ed i loro parenti ominidi, concentrandosi sui cambiamenti di dopamina (Previc, 2009). Si teorizza che l'aumento dei livelli di dopamina sia parte di un adeguamento generale fisiologico iniziato con un aumento del consumo di carne, risalente a circa due milioni di anni fa nell'*Homo Habilis*, e arricchito con cambiamenti nella dieta e di altri fattori ambientali e sociali circa 80.000 anni fa.

In base a tale teoria, la “personalità con alti livelli di dopamina” è caratterizzata da elevata intelligenza, un senso del destino personale, una preoccupazione cosmica/religiosa, l'ossessione per il raggiungimento di obiettivi e conquiste, un distacco emotivo che in molti casi porta alla spietatezza e una mentalità portata all'assunzione di rischi. Elevati livelli di dopamina sono proposti essere alla base dei disturbi psicologici in aumento nelle società industrializzate. Secondo questa ipotesi, una “società dopaminergica” è estremamente orientata sull'obiettivo, in rapida evoluzione ed è anche una società maniacale “poiché la dopamina

notoriamente aumenta i livelli di attività e crea una preferenza per le novità piuttosto che per la stabilità ambientale” (Previc, 2009).

Anche se le prove comportamentali e alcune prove indirette anatomiche sostengono un'espansione dopaminergica negli esseri umani (Rapoport, 1990), non vi è ancora alcuna prova diretta che i livelli di dopamina siano superiori negli esseri umani rispetto agli altri primati antropomorfi (Raghanti et al, 2008).

PARKINSONISMI E FUNZIONI ESECUTIVE

Le funzioni esecutive sono alterate in pazienti con malattia di Parkinson (MP). Le alterazioni ricordano i deficit cognitivi osservati in pazienti con danni della corteccia frontale (Rowe et al., 2002). Com'è noto, la MP è caratterizzata da perdita delle cellule dopaminergiche nella substantia nigra e nell'area tegmentale ventrale (VTA). Il sistema che origina dalla substantia nigra si porta allo striato e appare correlato con le funzioni motorie, mentre quello che prende origine dal VTA raggiunge lo striato ventrale, l'amigdala e il lobo frontale e appare coinvolto nelle funzioni affettive e cognitive. La disfunzione di quest'ultimo circuito determina il disturbo disesecutivo osservato nella MP.

Deficit delle funzioni esecutive sono stati osservati anche in soggetti con sindromi parkinsoniane (Lange et al., 2003; Graham et al., 2003), come l'atrofia multi-sistemica (MSA), la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e la degenerazione corticobasale (DCB).

Il confronto di questi pazienti con soggetti sani ha messo in luce significative alterazioni della fluenza verbale, della "working

memory” verbale e visiva e della capacità di risolvere problemi, intesa anche come capacità di dedurre regole, di possedere una flessibilità cognitiva e di pianificare strategie (Godefroy 2003; Reverberi et al., 2005). I pazienti con DCB e PSP presentano alterazioni nella fluenza verbale, sia fonemica che semantica, più severe rispetto ai pazienti con MP o MSA. In particolare, è stato rilevato che nei pazienti con PSP i deficit di fluenza verbale coinvolgono sia la fluenza semantica che fonemica (Lange et al., 2003), mentre nei pazienti con DCB i deficit si configurano prevalentemente come afasia non fluente (Graham et al., 2003).

Per quanto concerne la capacità di risolvere problemi, è stato rilevato che i pazienti con DCB e MSA presentano deficit che sembrano essere molto più gravi rispetto ai pazienti con MP o altre forme di parkinsonismo (Halpern et al., 2004; Dujardin et al., 2003).

Per quanto riguarda, infine, la “working memory”, sia verbale che visiva, è stato rilevato che i pazienti con MP presentano deficit di memoria a breve termine più severi (Mohr et al., 1990) di quelli presentati da soggetti affetti da AMS (Robbins et al., 1992), ma

meno gravi rispetto a quelli affetti da PSP (Robbins et al., 1994) o DCB (Halpern et al., 2004).

CONSIDERAZIONI FISIOPATOLOGICHE

La fisiopatologia delle alterazioni delle funzioni esecutive è riconducibile ad una compromissione del circuito fronto-striopallido-talamo-corticale, che sembra critico nella realizzazione di queste funzioni (Alexander et al., 1990). Tuttavia, come è stato evidenziato precedentemente, le funzioni esecutive non sono alterate in modo omogeneo nelle varie forme di parkinsonismo. Tale considerazione suggerisce quindi che differenze quantitative e qualitative possano determinare il maggiore o minore coinvolgimento di strutture localizzate tra i gangli della base e la corteccia prefrontale. Anche se tali differenze non consentono ancora di potere individuare “patterns” disesecutivi specifici di una particolare condizione, le prove di valutazione delle funzioni frontali possono essere in grado di differenziare popolazioni di soggetti affetti da MP, MSA, PSP e DCB.

LA PERCEZIONE DEL FLUIRE DEL TEMPO

La percezione soggettiva del fluire del “tempo” rimane una delle abilità cognitive più importanti nella vita di tutti i giorni e, proprio per la sua soggettività, si è sentita la necessità di misuratori oggettivi del fluire del tempo come meridiane, orologi, calendari, ecc.

Gli esseri umani possiedono un'eccellente capacità di analizzare il trascorrere del tempo, capacità che appare vitale nel fare previsioni e nel controllo motorio (Diedrichsen et al., 2003; Ivry, 1996; Ivry e Richardson, 2002; Spencer et al., 2005). Da un punto di vista evolutivo, la capacità di valutare intervalli compresi tra secondi e minuti è importante per prendere decisioni riguardo a situazioni ambientali, come la comparsa di un predatore o di una preda (Bateson, 2003; Gallistel e Gibbon, 2000).

La capacità, invece, di valutare intervalli nell'ambito dei millisecondi appare importante per il controllo motorio e per il rapido disporre in sequenza operazioni cognitive, come l'updating della memoria di lavoro o la elaborazione del linguaggio (Justus e Ivry, 2001; Lustig et al., 2004; Meck e Benson, 2002; Schirmer,

2004). La capacità di misurare il tempo e, quindi, di accorgerci di differenze temporali tra eventi obbedisce alla legge di Weber: “affinché una modificazione sensoriale possa essere percepita, l’ampiezza della modificazione deve essere più grande di una certa proporzione della grandezza originale” (cfr. Matell e Meck, 2004).

La capacità umana di percepire coscientemente il fluire del tempo è stata analizzata da molti Autori, ma solo nel 1984 si è avuta con Fraisse un’ipotesi in grado di inquadrare in modo sufficientemente razionale la nostra abilità nel percepire e misurare il tempo. Fraisse (1984) ha diviso la nostra percezione del tempo sulla base della durata dell’intervallo di tempo percepito, in 3 diverse componenti: a) il tempo percepito come “istantaneo”, di durata inferiore a 0,1 s; b) il tempo percepito come “presente”, di durata tra 0,1 e 5 s; c) intervalli di tempo superiori a 5 s vengono percepiti in un modo che Kinsbourne e Hicks (1990) hanno chiamato “presente esteso”. Questi ultimi Autori, tuttavia, ritengono che il presente esteso venga percepito solo a partire da intervalli superiori ai 20-30 s. Una serie di evidenze sperimentali ha

dimostrato come la percezione del presente esteso dipenda dall'integrità dei sistemi di Memoria a Lungo Termine (MLT). Per es., Richard (1973), analizzando il paziente H.M. che possedeva la Memoria a Breve Termine ma non la MLT (Scoville e Milner, 1957), osservò che egli valutava correttamente gli intervalli di tempo inferiori a 20 s, mentre percepiva l'intervallo di 1 ora come 3 min. e quello di un giorno come 15 min.

La percezione del tempo viene oggi ritenuta essere dovuta ad un pacemaker, un vero orologio interno, che provvederebbe a generare periodicamente degli impulsi che si accumulano in una memoria di riferimento dove verrebbero contati. Il tempo trascorso sarebbe proporzionale al numero di impulsi memorizzati in questo accumulatore (Pashler 2001; Matell e Meck, 2004).

E' stato ipotizzato da Santamaria (2002) e poi perfezionato da Meck (2005) che gli orologi interni potrebbero essere due (Figura 1): un primo orologio interno, che coinvolgerebbe i circuiti cerebellari, opererebbe nel range dei millisecondi e sarebbe importante per la coordinazione motoria, mentre un secondo orologio interno, che coinvolgerebbe i circuiti fronto-striatali,

opererebbe tra i secondi e i minuti e sarebbe importante per i processi cognitivi di pertinenza frontale.

A tal proposito, una serie di dati dimostra che la produzione del timing richiede l'integrità dello striato e delle afferenze dopaminergiche nigro-striatali (Clarke e Ivry, 1997; Dallal e Meck, 1993; Matell et al., 2000; Meck, 2006). Se, infatti, si somministra ad un ratto dopamina direttamente nello striato, si osserva un'accelerazione del timing mentre, se si somministrano antagonisti dopaminergici, il timing viene rallentato.

Uno dei modelli più accreditati per definire l'organizzazione neurale dell'orologio interno è quello proposto da Gibbon (1977) che prende il nome di Teoria dell'Aspettativa Scalare (SET). Poiché le cellule della pars compacta della Substantia Nigra (SNPC) hanno una scarica di impulsi molto regolare (5 Hz), è stato ipotizzato che siano loro il Pacemaker. Poiché, a loro volta, le cellule della SNPC proiettano allo striato, quest'ultimo dovrebbe quindi essere la sede del contatore, dove gli impulsi vengono accumulati e misurati. Lo striato, infine, invierebbe i dati elaborati

dal contatore alla corteccia frontale, attraverso la via strio-pallido-talamo-corticale, dove verrebbero gestiti come working memory.

Church and Broadbent (1990) hanno proposto un modello diverso dal SET; ci sarebbe infatti la presenza di più pacemaker che lavorerebbero in parallelo. Matell e Meck (2004) hanno localizzato gli oscillatori nella corteccia frontale da dove invierebbero impulsi allo striato (via cortico-striatale).

Nel modello di Matell e Meck (2004) il ruolo della SNPC non sarebbe quello di pacemaker ma di modulatore dell'eccitabilità dei neuroni striatali, con influenze opposte sui neuroni d'origine della via strio-pallidale diretta rispetto a quelle della via indiretta. Come descritto da Robertson et al. (1992), sui primi la dopamina, tramite i recettori D1, è eccitatoria, mentre sui neuroni della via indiretta, dove si trovano i recettori D2, è inibitoria. Questo dualismo potrebbe essere utile sul piano comportamentale in quanto la comparsa nell'ambiente di uno stimolo interessante attiverebbe la SNPC portando ad un'accelerazione della via diretta che a sua volta favorirebbe l'azione.

E' da tempo noto che i pazienti con Malattia di Parkinson (MP) presentano una significativa difficoltà nella percezione del tempo (Nakamura et al., 1978), che sembra essere indipendente dalla esecuzione motoria (Gibbon et al., 1997). Per es., i pazienti con MP percepiscono erroneamente l'intervallo tra due stimoli e tale errore viene ridotto dalla terapia farmacologica (Artieda et al., 1992). Lo stesso gruppo di ricerca (Pastor, 1992) ha evidenziato che l'errore era presente per intervalli di tempo inferiori a 27 s. Tuttavia, poiché i pazienti misuravano il passare del tempo contando mentalmente, azione che prevede una subvocalizzazione, l'errore potrebbe indicare un rallentamento motorio piuttosto che una vera alterazione della percezione del tempo (Riesen e Schnider, 2001). Questa osservazione ha spinto questi ultimi Autori a realizzare un protocollo sperimentale nel quale veniva impedito ai pazienti con MP di valutare lo scorrere del tempo contando mentalmente. I risultati hanno dimostrato che, mentre i pazienti erravano significativamente nel misurare intervalli di durata inferiore ai 12 s, non mostravano deficit significativi nel valutare intervalli tra i 12 e i 48 s. Tuttavia, nella loro ricerca,

Riesen e Schnider (2001) non hanno confrontato nello stesso soggetto eventuali differenze nella capacità di misurare il tempo tra il protocollo da loro utilizzato e quello che prevede il contare mentalmente. Inoltre, benché tutti i loro pazienti fossero trattati con levodopa (da 280 a 1.000 mg/die), non sono state valutate le possibili influenze rappresentate dalla condizione farmacologia (ON/OFF) sulla capacità di discriminare il tempo.

SCOPO DEL LAVORO

Il presente studio intende analizzare la capacità di stimare il tempo nei pazienti con MP, superando queste limitazioni. Sono state confrontate, infatti, le capacità di valutazione di intervalli di tempo sia nell'ambito del "presente" (durata inferiore a 5 s) che nell'ambito del "presente esteso" (durata da 40 s a 90 s). La valutazione è stata effettuata utilizzando sia una modalità che consentiva ai soggetti di contare mentalmente (metodica quantitativa) che mediante prove, ottenute adattando quelle proposte da Riesen e Schnider (2001), che impedivano al soggetto il conteggio mentale (metodica qualitativa).

E' stato, infine, valutato nei pazienti con MP l'effetto della terapia con levodopa sulla loro capacità di stimare il trascorrere del tempo, confrontando le prove compiute in condizione di ON farmacologico con quelle effettuate in condizione di OFF farmacologico.

MATERIALI E METODI

Pazienti.

Sono stati esaminati 10 pazienti (6 maschi e 4 femmine) con MP in accordo con i criteri della United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank of London (UKPDSBB; Hughes, 1992), con un'età media di 57,1 anni ($\pm 11,0$ DS) e una scolarità media di 11,0 anni ($\pm 5,0$ DS). I pazienti avevano una durata media di malattia di 34,1 mesi ($\pm 6,3$ DS) e una gravità di malattia secondo la scala di Hoehn e Yahr (1967) modificata da (Fahn et al., 1987) con un valore medio di 2,0 ($\pm 0,6$ DS) in fase ON e di 2,1 ($\pm 0,7$ DS) in fase OFF.

Le condizioni cliniche sono state valutate con la Unified Parkinson's Disease Rating Scale, sezione III dell'esame motorio (UPDRS-ME; Fahn et al., 1987) con un punteggio medio di 18,5 ($\pm 7,3$ DS) in fase ON e di 25,7 ($\pm 11,0$ DS) in fase OFF.

I partecipanti sono stati preliminarmente valutati con il Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975), per escludere dalla ricerca pazienti con uno score inferiore a 24. I 10

pazienti reclutati per il presente studio presentavano un valore medio al MMSE di 28,0 (\pm 1,9 DS).

Sono stati selezionati pazienti che seguivano il seguente schema terapeutico: 250 mg di levodopa più 25 mg di carbidopa ad intervalli interdose di 24 o 12 ore, a partire dalle ore 8 del mattino.

Le condizioni cliniche e la capacità di stimare il fluire del tempo sono state studiate sia in condizione di OFF farmacologico (12 o 24 ore dopo l'ultima assunzione del farmaco) che in condizione di ON farmacologico (due ore dopo l'assunzione del farmaco).

Tabella 1						
PAZIENTI 6 maschi 4 femmine	Età 57,1 \pm 11,0	Scolarità 11,0 \pm 5,0	MMSE 28,0 \pm 1,9	HY	UPDRS- ME	Mesi
On				2,0 \pm 0,6	18,5 \pm 7,3	34,1 \pm 6,3
Off				2,1 \pm 0,7	25,7 \pm 11,0	
CONTROLLI 6 maschi 4 femmine	Età 54,2 \pm 8,4	Scolarità 10,7 \pm 4,1	MMSE 28,5 \pm 1,3			

Ciascun paziente reclutato è stato informato sulla natura dello studio e ha dato il suo consenso.

La Tabella 1 riassume i dati relativi sia ai pazienti che ai controlli.

Controlli.

E' stato utilizzato come controllo un gruppo rappresentato da dieci soggetti (6 maschi e 4 femmine), comparabili per età e scolarità ai pazienti con MP (età media: 54,2 anni \pm 8,4 DS; scolarità: 10,7 anni \pm 4,1 DS). I soggetti erano indenni da malattie neurologiche e/o psichiatriche, non assumevano farmaci in grado di interferire con le loro prestazioni cognitive e non rientravano nei criteri del DSM IV (APA, 1994) e dell'ICD-10 (WHO, 1993) per deterioramento cognitivo. I 10 soggetti di controllo presentavano un valore medio al MMSE di 28,5 (\pm 1,3 DS).

Metodi per la valutazione qualitativa del tempo

I soggetti erano invitati a valutare intervalli di tempo sia di breve (meno di 6 s) che di lunga durata (da 40 s a 90 s), mediante

due distinti protocolli che impedivano loro la valutazione del trascorrere del tempo contando mentalmente.

Valutazione del “presente” (intervalli di durata inferiori a 6 s). Il primo protocollo era un adattamento della metodica di Riesen e Schnider (2001). Il soggetto era posto dinanzi allo schermo di un computer sul quale comparivano due riquadri blu, di uguale dimensione, uno sopra l'altro. Ad un certo punto, senza preavviso, il riquadro più in alto diventava giallo e, dopo un breve intervallo, anche il riquadro inferiore diventava giallo. Dopo un intervallo di tempo programmato, i due riquadri tornavano uno dopo l'altro al colore iniziale. Il soggetto doveva dire quale dei due riquadri era stato per più tempo di colore giallo (Figura 2).

La durata in secondi della fase gialla dei due quadrati veniva programmata nelle seguenti 5 diverse combinazioni: a) 5 e 6, b) 4 e 5, c) 3 e 4, d) 2 e 3, e) 2 e 4; in questo modo, benché in termini assoluti la differenza fosse sempre di 1 o 2 s, in termini percentuali la differenza passava da un minimo del 16% fino ad un massimo del 50%. Le 5 combinazioni, inoltre, venivano ripetute 2 volte con i valori invertiti in ordine casuale, in modo che fosse impossibile al

soggetto prevedere se il quadrato che per più tempo era rimasto di colore giallo fosse quello superiore o quello inferiore.

Valutazione del “presente esteso” (intervalli di durata da 40 s a 90 s). Veniva fatta comparire sullo schermo di un computer una sequenza di diapositive che riportava una breve storia (durata della sequenza: 40, 60 e 90 s), tratta dalle favole di Fedro, che il soggetto doveva prima leggere e successivamente riassumere. Al termine della lettura, gli veniva chiesto di stimare la durata della sequenza. In questo modo l'esaminato, dovendo concentrarsi sul contenuto per poterlo poi riassumere, non poteva valutare il trascorrere del tempo contando mentalmente (Figura 3).

Metodi per la valutazione quantitativa del tempo

I soggetti erano invitati a valutare intervalli di tempo sia di breve durata (da 1 a 5 s) che di lunga durata (da 40 s a 90 s), mediante due distinti protocolli che consentivano una stima del tempo tramite conteggio mentale.

Valutazione del “presente” (intervalli di durata inferiori a 6 s). Il soggetto era posto dinanzi allo schermo di un computer al

centro del quale era presente un cerchio giallo. Quando l'esaminatore dava il "via", dopo un certo intervallo di tempo compreso tra 1 e 5 s, compariva al di sotto del cerchio giallo un quadrato blu. L'esaminato doveva valutare, contando mentalmente, quanto tempo era trascorso tra il "via" e la comparsa del quadrato blu (Figura 4).

Valutazione del "presente esteso" (intervalli di durata da 40 s a 90 s). Il soggetto era posto dinanzi allo schermo di un computer al centro del quale era presente un cerchio azzurro. Quando l'esaminatore dava il "via", dopo un intervallo di tempo di 40, 60 o 90 s, compariva al di sotto del cerchio azzurro una stella blu. Il soggetto doveva valutare, contando mentalmente, quanto tempo era trascorso tra il "via" e la comparsa della stella blu (Figura 5).

ANALISI STATISTICA

I dati ottenuti sia dai pazienti che dai controlli sono stati analizzati mediante il programma di statistica GraphPad Prism, versione 4.00 per Windows, della GraphPad Software (San Diego, California, USA).

I dati relativi alla valutazione qualitativa del “presente” sono stati distribuiti in una tabella dove le righe riportavano il numero di risposte esatte e di quelle errate, mentre le colonne erano rappresentate dai controlli, dai pazienti in stato ON e dagli stessi in stato OFF. Al fine di verificare se esisteva una relazione fra la variabile che distingue le righe e la variabile che distingue le colonne, i dati sono stati analizzati con il Test del Chi-Quadro.

I dati relativi alla valutazione qualitativa del “presente esteso”, come anche quelli riguardanti la valutazione quantitativa del “presente” e del “presente esteso”, sono stati analizzati mediante il Test non parametrico di Analisi della Varianza (ANOVA) di Kruskal-Wallis, seguito dal Post Test di Dunn.

RISULTATI

Valutazione qualitativa del “presente”.

La Tabella 2 e la Figura 6 illustrano i risultati ottenuti sia dai 10 pazienti che dai 10 controlli, ciascuno dei quali eseguiva 10 prove, utilizzando il protocollo per la valutazione di brevi intervalli di tempo, senza poter contare mentalmente.

Tabella 2			
	controlli	ON	OFF
Errori	7	29	15
Non errori	93	71	85

Numero di risposte esatte ed errate dei soggetti sani, dei pazienti in fase ON e in fase OFF.

E' possibile rilevare come i pazienti commettevano un numero di errori più elevato rispetto ai controlli. Il numero di errori era maggiore quando i pazienti si trovavano in fase ON rispetto a quando erano in fase OFF. Il Test del Chi-Quadro rivela che il

numero di errori commesso dai pazienti in fase ON era significativamente maggiore sia rispetto ai controlli ($P < 0,001$) che rispetto agli stessi pazienti quando erano in fase OFF ($p < 0,05$). La differenza non è risultata invece significativa tra i controlli e i pazienti in fase OFF.

Valutazione quantitativa del “presente”.

La Tabella 3 e la Figura 7 illustrano i risultati ottenuti sia dai 10 pazienti che dai 10 controlli, ciascuno dei quali eseguiva 10 prove, utilizzando il protocollo per la valutazione di brevi intervalli di tempo che consentiva al soggetto di potere contare mentalmente.

TABELLA 3						
Reali (s)	Controlli (s)	%	ON (s)	%	OFF (s)	%
3	4,1	+36,67	4,90	+63,33	5,80	+93,33
5	6,6	+32,00	6,80	+36,00	9,40	+88,00
1	2,1	+110,00	1,90	+90,00	2,00	+100,00
4	5,2	+30,00	5,80	+45,00	8,10	+102,50
2	2,8	+40,00	2,70	+35,00	4,50	+125,00
1	1,6	+60,00	2,20	+120,00	2,70	+170,00
3	4,4	+46,67	4,80	+60,00	5,70	+90,00
4	5,8	+45,00	6,30	+57,50	8,20	+105,00
2	2,6	+30,00	3,40	+70,00	4,70	+135,00
5	6,3	+26,00	6,90	+38,00	9,80	+96,00

E' stata calcolata la differenza espressa in percentuale tra gli intervalli di tempo reali e quelli riferiti dai soggetti.

E' possibile rilevare come sia i soggetti di controllo che i pazienti tendevano a sovrastimare la durata dell'intervallo che dovevano misurare. Mediamente, la sovrastima era di + 45,6% (\pm 24,8 DS) nei soggetti di controllo, di + 61,4% (\pm 26,9 DS) nei pazienti in fase ON e, addirittura, di + 110,5% (\pm 25,8 DS).

Il Test ANOVA non parametrico di Kruskal-Wallis, seguito dal Post Test di Dunn, rivela che la sovrastima del tempo, commessa dai pazienti in fase OFF contando mentalmente, era significativamente maggiore sia rispetto ai controlli ($P < 0,001$) che rispetto agli stessi pazienti quando erano in fase ON ($p < 0,05$). La differenza è risultata invece non statisticamente significativa tra i controlli e i pazienti in fase ON ($p > 0,05$).

Valutazione qualitativa del “presente esteso”.

La Figura 8 illustra i risultati ottenuti sia dai 10 pazienti che dai 10 controlli, utilizzando il protocollo per la valutazione di intervalli di tempo, compresi tra i 40 e i 90 s, che non consentiva di poter contare mentalmente.

E' possibile rilevare come sia i soggetti di controllo che i pazienti in fase ON tendevano a stimare con un'accettabile precisione la durata dell'intervallo che dovevano misurare. Invece, quando i pazienti erano in fase OFF tendevano a sovrastimare l'intervallo da misurare. Il Test ANOVA non parametrico di Kruskal-Wallis, seguito dal Post Test di Dunn, rivela che la sovrastima del tempo, per altro modesta, commessa dai pazienti in fase OFF in queste condizioni sperimentali, era significativamente maggiore rispetto agli stessi pazienti quando erano in fase ON ($p < 0,05$), solo quando la durata era di 60 o 90 s. La differenza è risultata invece non statisticamente significativa in tutte le altre condizioni sperimentali ($p > 0,05$).

Valutazione quantitativa del “presente esteso”.

La Figura 9 illustra i risultati ottenuti sia dai 10 pazienti che dai 10 controlli, utilizzando il protocollo per la valutazione di intervalli di tempo compresi tra i 40 e i 90 s, che consentiva al soggetto di poter contare mentalmente.

E' possibile rilevare come i pazienti in fase ON tendevano a sottostimare la durata dell'intervallo che dovevano misurare rispetto ai controlli; gli stessi pazienti, invece, quando erano in fase OFF tendevano a sovrastimare l'intervallo da misurare. Il Test ANOVA non parametrico di Kruskal-Wallis, seguito dal Post Test di Dunn, rivela che l'entità sia della sottostima che della sovrastima del tempo in queste condizioni sperimentali non era generalmente statisticamente significativa. Infatti, la differenza nella stima del tempo è risultata significativa tra pazienti in fase ON e in fase OFF solo per la durata di 40 s ($p < 0,05$) e 60 s ($p < 0,05$). La differenza non è risultata invece statisticamente significativa in tutte le altre condizioni sperimentali ($p > 0,05$).

DISCUSSIONE

I risultati ottenuti possono essere così riassunti.

- a) Nella valutazione di brevi intervalli di tempo (meno di 5 s), i pazienti affetti da MP presentano significative alterazioni della loro percezione del tempo. Queste alterazioni sono di segno opposto se la valutazione avviene contando mentalmente rispetto a quando ciò non è possibile: si è rilevato, infatti, che l'errore di valutazione è maggiore in fase OFF se la stima del tempo deriva dal conteggio mentale, mentre è in fase ON nelle prove dove questo non è possibile.
- b) Nella valutazione di più lunghi intervalli di tempo (da 40 a 90 s), i pazienti affetti da MP presentano limitate alterazioni della loro percezione del tempo. Queste alterazioni, che consistono in una modesta sovrastima del tempo, sono presenti quando i pazienti sono in fase OFF, senza significative differenze tra le prove dove la valutazione deriva dal conteggio mentale rispetto a quelle dove questo non è possibile.

Come già rilevato da Riesen e Schnider (2001), nel presente studio è stato osservato che la MP influisce in modo importante sulla capacità di stimare intervalli di tempo nel range di pochi secondi rispetto a quelli nel range del minuto.

Il dato originale che la presente indagine ha messo in luce è che, nei brevi intervalli, si rileva un errore che appare linearmente correlato alla disponibilità di dopamina, ma che si traduce in effetti opposti in rapporto al modo utilizzato dal soggetto per la stima del tempo. Se, infatti, il soggetto conta mentalmente, l'errore cresce al diminuire della disponibilità di dopamina mentre, se la valutazione del tempo viene effettuata senza conteggio mentale, l'errore cresce al crescere della disponibilità di dopamina.

Ciò implica che le due modalità di valutazione del fluire del tempo sono dovute a circuiti corticostriatali sui quali l'influenza esercitata dalla dopamina è di segno opposto. Nel conteggio mentale, come già suggerito da Riesen e Schnider (2001) e ribadito da Perbal et al. (2005), la dopamina accelera l'orologio interno, con la conseguenza che una sua carenza si traduce in un

rallentamento della stima del tempo che è parallelo al rallentamento motorio.

L'osservazione che la terapia con dopamina incrementa l'errore nella stima del tempo quando il conteggio mentale non è possibile, porta a concludere che l'orologio interno coinvolto viene influenzato negativamente dall'input dopaminergico.

Questa conclusione appare in linea con l'osservazione di Gotham et al. (1986), successivamente confermata da molti Autori (cfr. Frank, 2005), che nei pazienti con MP le performance del linguaggio peggiorano in fase OFF e non in fase ON, mentre quelle di test cognitivi che coinvolgono la corteccia prefrontale peggiorano in fase ON e non in fase OFF.

Da un punto di vista circuitistico, si potrebbe pertanto ipotizzare che l'orologio interno utilizzato nel conteggio mentale sia parte dei circuiti cortico-striatali coinvolti nel controllo motorio, mentre il secondo potrebbe essere parte dei circuiti cortico-striatali alla base delle funzioni cognitive controllate dalla corteccia prefrontale.

Questa ipotesi appare coerente con le osservazioni di Matell et al., (2003), Poldrack e Packard (2003) e Xiao e Barbas (2004) che hanno suggerito un ruolo delle proiezioni ippocampali allo striato nella modulazione della percezione del tempo (Figura 10). Secondo questi Autori, ippocampo e striato sarebbero antagonisti nella modulazione del tempo interno, in quanto una lesione dell'ippocampo aumenta la concentrazione di dopamina nell'area striatale di proiezione ippocampale, aumento che si associa ad un'esaltazione del generatore di tempo striatale.

Un'altra possibilità è che l'orologio interno usato per la valutazione quantitativa sia parte dei circuiti transcorticali coinvolti nel controllo motorio, mentre quello utilizzato per la stima qualitativa faccia parte di circuiti coinvolti nelle funzioni cognitive. E', infatti, noto da tempo che nella MP la deplezione di dopamina colpisca inizialmente lo striato dorsale e solo successivamente quello ventrale (Bernheimer et al. 1973; Kish et al. 1988).

Questa differenza nella progressione spazio-temporale della deplezione di dopamina implica che nello striato dorsale, nel quale c'è una mancanza di dopamina, la somministrazione di levodopa

migliora le prestazioni motorie, mentre nello striato ventrale, con un normale input dopaminergico, la somministrazione di levodopa causa un effetto “overdose” (Cools 2006). Questa situazione porta a ipotizzare che l’orologio interno utilizzato per la stima quantitativa di brevi intervalli di tempo (da 1 a 5 s) coinvolga lo striato dorsale, mentre quello utilizzato per la stima qualitativa degli stessi intervalli impegni quello ventrale.

Nella valutazione del “presente esteso”, cioè intervalli di tempo compresi tra 40 e 90 s, i risultati osservati sono compatibili con l’ipotesi che in tale valutazione, a differenza della valutazione del “presente”, la stima del tempo non coinvolga lo striato ventrale, ma solo quello dorsale, in quanto la dopamina migliora le prestazioni di stima del tempo effettuata sia in modo quantitativo che qualitativo.

In conclusione, questo studio consente di considerare i brevi intervalli (da 1 a 5 s) come una categoria temporale “speciale”, con il coinvolgimento dello striato dorsale, collegato a funzioni più strettamente cognitive (Tange et al., 2007), nel conteggio quantitativo, e con lo striato ventrale, una struttura implicata nei

processi comportamentali correlati ad una valenza emotiva, come ottenere una ricompensa (Gregorios-Pippas et al, 2009), coinvolto nel conteggio qualitativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res.* 1990; 85: 119-146.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (IV ed). Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
3. Artieda J, Pastor MA, Lacruz F, Obeso JA. Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease. *Brain.* 1992; 115: 199-210.
4. Baddeley AD. *Working Memory.* Clarendon Press, Oxford, 1986.
5. Bard P. The neuro-humoral basis of emotional reactions. In *Foundations of Experimental Psychology*, ed. C. A. Murchison, Worcester, Mass.: Clark University Press. 1929, pp. 449-87.
6. Bateson M. Interval timing and optimal foraging. In Meck WH (Ed.), *Functional and neural mechanisms of interval timing.* Boca Raton, FL: CRC Press. 2003; pp. 113-141.
7. Benes FM, Carlsson and the discovery of dopamine. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2001; 22: 46-47.

8. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J. Neurol. Sci.* 1973; 20: 415-55.
9. Cannon WB. The James-Lange theory of emotion: a critical examination and an alternative theory. *American Journal of Psychology* 1927; 39: 10-124.
10. Carboni E, Tanda GL, Frau R, Di Chiara G. Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: Evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals. *J Neurochem.* 1990;55:1067–1070
11. Church RM, Broadbent HA. Alternative representations of time, number, and rate. *Cognition.* 1990; 37: 55-81.
12. Clarke SP, Ivry RB. The effects of various motor system lesions on time perception in the rat. *Abstracts-Society for Neuroscience.* 1997; 23: 778.
13. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2006; 30: 1-23.

14. Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease (Review). *Neurosci Biobehav Rev.* 2006; 30: 1-23.
15. Coren S, Ward LM, Enns JT. *Sensation and Perception*. Harcourt Brace. 1999, p. 9.
16. Dallal NL, Meck WH, Depletion of dopamine in the caudate nucleus but not destruction of vestibular inputs impairs short interval timing in rats. *Abstracts-Society for Neuroscience.* 1993; 19: 1583.
17. Damasio AR. The Frontal Lobes. In: Heilman K, Valenstein E (eds). *Clinical Neuropsychology*, Oxford University Press, New York. 1985, pp. 339-375.
18. Diedrichsen J, Ivry RB, Pressing J. Cerebellar and basal ganglia contributions to interval timing. In Meck WH (Ed). *Functional and neural mechanisms of interval timing*. Boca Raton FL: CRC Press. 2003, pp. 457-483.
19. Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, Degreef JF, Destee A. Executive function differences in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003; 9: 205-211.
20. Fahn S, Elton RL, and the members of UPDRS development committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S,

- Marsden CD, Calne DB, eds. Recent developments in Parkinson's disease. London: MacMillan, 1987 pp. 153-163.
21. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975; 12: 189-198.
 22. Forgas JP, Mood and judgment: The Affect Infusion Model (AIM). *Psychological Bulletin*, 1995; 117: 39-66.
 23. Fraisse P. Perception and estimation of time. *Ann. Rev. Psychol.* 1984; 35: 1-36.
 24. Frank MJ. Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and non medicated Parkinsonism. *J Cogn Neurosci*. 2005; 17: 51-72.
 25. Gallistel CR, Gibbon J. Time, rate, and conditioning. *Psychological Review*. 2000; 107: 289-344.
 26. Gibbon J, Malapani C, Dale CL, Gallistel C. Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1997; 7: 170-184.
 27. Gibbon J. Scalar expectancy theory and Weber's Law in animal timing. *Psychological Review*. 1977; 84: 279- 325.
 28. Godefroy O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol*. 2003; 250:1-6.

29. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Levodopa treatment may benefit or impair "frontal" function in Parkinson's disease. *Lancet*. 1986; 2: 970-971.
30. Graham NL, Bak TH, Hodges JR. Corticobasal degeneration as a cognitive disorder. *Mov Disord*. 2003; 18: 1224-1232.
31. Gregorios-Pippas L, Tobler PN, Schultz W. Short-term temporal discounting of reward value in human ventral striatum. *J. Neurophysiol*. 2009; 101: 1507–1523.
32. Halpern C, Clark R, Moore P, Antani S, Colcher A, Grossman M. Verbal mediation of number knowledge: evidence from semantic dementia and corticobasal degeneration. *Brain Cogn*. 2004; 56: 107-115.
33. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967; 17: 427-442.
34. Hughes A, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinical-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55: 181-184.
35. Ivry RB, Richardson TC. Temporal control and coordination: The multiple timer model. *Brain and Cognition*. 2002; 48: 117-132.
36. Ivry RB. The representation of temporal information in perception and motor control. *Current Opinion in Neurobiology*. 1996; 6: 851-857.

37. James W. What is emotion? *Mind*, 1884; IX: 189.
38. Jones CR, Malone TJ, Dirnberger G, Edwards M, Jahanshahi M. Basal ganglia, dopamine and temporal processing: performance on three timing tasks on and off medication in Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 2008; 68: 30-41.
39. Justus TC, Ivry RB. The cognitive neuropsychology of the cerebellum. *International Review of Psychiatry.* 2001; 13: 276-282.
40. Kinsbourne M, Hicks RE. The extended present: evidence from time estimation from amnesics and normals. In: *Neuropsychological Impairment of short-term memory* (Vallar G, Shallice T eds.) Cambridge University Press. 1990, pp. 319-329.
41. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven patterns of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. *New Engl J Med.* 1988; 318: 876-80.
42. Kostovic I. Structural and histochemical reorganization of the human prefrontal cortex during perinatal and postnatal life. *Prog Brain Res.* 1990; 85: 223-239.
43. Kruk ZL, Pycock CJ, *Neurotransmitters and Drugs*, 3rd Edition. London, England: Chapman and Hall, 1993:pp- 87–115.
44. Lange C. Ueber Gemuthsbewegungen. 1887; 3: 8.

45. Lange KW, Tucha O, Alders GL, Preier M, Csoti I, Merz B, Mark G, Herting B, Fornadi F, Reichmann H, Vieregge P, Reiners K, Becker G, Naumann M. Differentiation of parkinsonian syndromes according to differences in executive functions. *J Neural Transm.* 2003; 10: 983-995.
46. Lazarus R. *Emotion and adaptation.* New York: Oxford University Press. 1991.
47. Lezak MD. Domains of behavior from a neuropsychological perspective: the whole story. *Nebr Symp Motiv.* 1994; 41: 23-55.
48. Lezak MD. *Neuropsychological assessment.* Oxford University Press, New York, 1983.
49. Lhermitte F. "Utilization behaviour" and its relation to lesions of the frontal lobes. *Brain.* 1983; 106: 237-255.
50. Lustig C, Matell MS, Meck WH. Not "just" a coincidence: Frontal-striatal synchronization in working memory and interval timing. *Memory.* 2005; 13: 441-448.
51. Lycan, WG. *Mind and Cognition: An Anthology,* 2nd Edition. Malden, Mass: Blackwell Publishers, Inc., 1999.
52. Matell MS, Chelius CM, Meck WH, Sakata S. Effect of unilateral or bilateral retrograde 6-OHDA lesions of the substantia nigra pars compacta on interval timing. *Abstracts-Society for Neuroscience.* 2000; 26: 1742.

53. Matell MS, Meck WH, Nicolelis MAL. Interval timing and the encoding of signal duration by ensembles of cortical and striatal neurons. *Behavioral Neuroscience*. 2003; 117: 760-773.
54. Matell MS, Meck WH. Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. *Cognitive Brain Research*. 2004; 21: 139- 170.
55. Meck WH, Benson AM. Dissecting the brain's internal clock: How frontal-striatal circuitry keeps time and shifts attention. *Brain and Cognition*. 2002; 48: 195-211.
56. Meck WH. Neuroanatomical localization of an internal clock: A functional link between mesolimbic, nigrostriatal, and mesocortical dopaminergic systems. *Brain Res*. 2006; 1109: 93-107.
57. Meck WH. Neuropsychology of timing and time perception. *Brain and Cognition*. 2005; 58: 1-8.
58. Mohr E, Juncos J, Cox C, Litvan I, Fedio P, Chase TN. Selective deficits in cognition and memory in high-functioning Parkinsonian patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53: 603-606.
59. Myers DG, "Theories of Emotion." *Psychology: Seventh Edition*, New York, NY: Worth Publishers, 2004, p. 500.
60. Nakamura R, Nagasaki h, Narabayashi H. Disturbances of rhythm formation in patients with Parkinson's disease. I. Characteristics of

- tapping response to the periodic signals. *Percept. Mot. Skills.* 1978; 45: 63-75.
61. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. 1937. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995; 7:103-112.
 62. Pashler H. Perception and production of brief durations: beat-based versus interval-based timing. *Journal of Experimental Psychology Human Perception and Performance.* 2001; 27: 485-493.
 63. Passingham RE. *The Frontal Lobes and Voluntary Action.* Oxford University Press, Oxford, 1993.
 64. Pastor MA, Artieda J, Jahanshanhi M, Obeso JA. Time estimation and reproduction is abnormal in Parkinson's disease. *Brain.* 1992; 115: 211-225.
 65. Perbal S, Deweer B, Pillon B, Vidailhet M, Dubois B, Pouthas V. Effects of internal clock and memory disorders on duration reproductions and duration productions in patients with Parkinson's disease. *Brain and Cognition.* 2005; 58: 35-48.
 66. Poldrack R, Packard MG. Competition among multiple memory systems: Converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia.* 2003; 41: 245-251.
 67. Previc F,. *The Dopaminergic Mind in Human Evolution and History.* Cambridge University Press, 2009.

68. Raghanti MA, Stimpson CD, Marcinkiewicz JL, Erwin JM, Hof PR, Sherwood CC, Cortical dopaminergic innervation among humans, chimpanzees, and macaque monkeys: A comparative study. *Neuroscience*, 2008; 155: 203-20
69. Rapoport SI, Integrated phylogeny of the primate brain, with special reference to humans and their diseases. *Brain Research Reviews*, 1990; 15: 267-294
70. Redgrave P, Gurney P, The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions?. *Nature Reviews Neuroscience* 2006;7: 967–975.
71. Reverberi C, Lavarono A, Gigli GL, Skrap M, Shallice T. Specific impairments of rule induction in different frontal lobe subgroups. *Neuropsychologia*. 2005; 43: 460-472.
72. Richard W. Time reproduction by H.M. *Acta Psychol*. 1973; 37: 279-282.
73. Riesen JM, Schnider A. Time estimation in Parkinson's disease: normal long duration estimate despite impaired short duration discrimination. *J. Neurol*. 2001; 248: 27-35.
74. Robbins TW, James M, Lange KW, Owen AM, Quinn NP, Marsden CD. Cognitive performance in multiple system atrophy. *Brain*. 1992; 115: 271-291.

75. Robbins TW, James M, Owen AM, Lange KW, Lees AJ, Leigh PN, Marsden CD, Quinn NP, Summers BA. Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57: 79-88.
76. Robertson GS, Vincent SR, Fibiger HC. D1 and D2 dopamine receptors differentially regulate c-fos expression in striatonigral and striatopallidal neurons, *Neuroscience*. 1992; 49: 285-296.
77. Rowe J, Stephan KE, Friston K, Frackowiak R, Lees A, Passingham R. Attention to action in Parkinson's disease: impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain*. 2002; 125: 276-289.
78. Santamaria A. Interval timing: A cerebellar model and investigation of temporal production. Unpublished Masters thesis submitted to the Faculty of the Graduate School of the University of Colorado. 2002.
79. Schirmer A. Timing speech: A review of lesion and neuroimaging findings. *Cognitive Brain Research*. 2004; 21: 269-287.
80. Schultz W. Multiple dopamine functions at different time courses. *Ann Rev Neurosci* 2007; 30: 259-288.

81. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1957; 20: 11-21.
82. Spencer RMC, Ivry RB. Comparison of patients with Parkinson's disease or cerebellar lesions in the production of periodic movements involving event-based or emergent timing. *Brain and Cognition.* 2005; 58: 84-93.
83. Tang C, Pawlak AP, Prokopenko V, West MO. Changes in activity of the striatum during formation of a motor habit. *Eur J Neurosci* 2007; 25:1212–1227
84. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva, WHO, 1993.
85. Xiao D, Barbas H. Circuits through prefrontal cortex, basal ganglia, and ventral anterior nucleus map pathways beyond motor control. *Thalamus and Related Systems.* 2004; 2: 325-343.

FIGURE

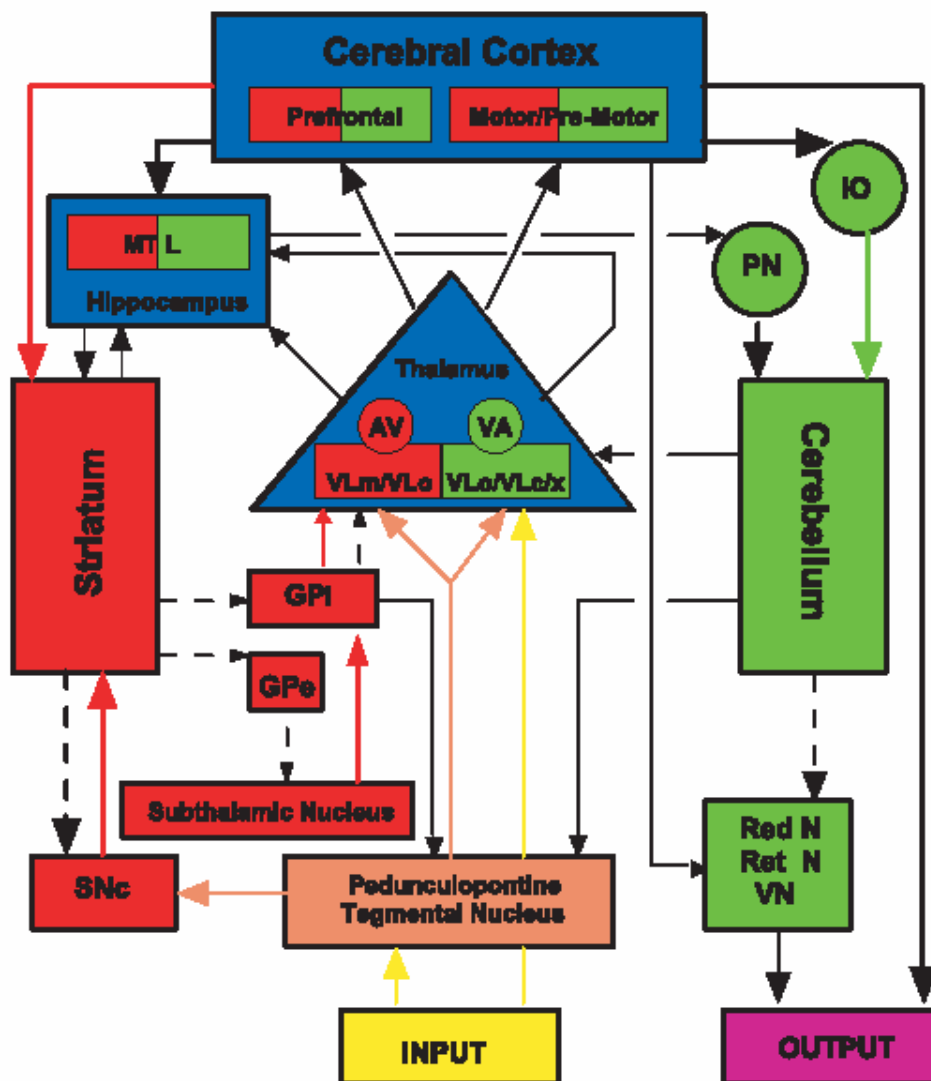


Figura 1. Rappresentazione schematica delle vie cortico-striatali e cortico-cerebellari coinvolte nella misurazione del tempo. Le linee chiare rappresentano input eccitatori mentre quelle scure afferenze inibitorie (Meck, 2005).

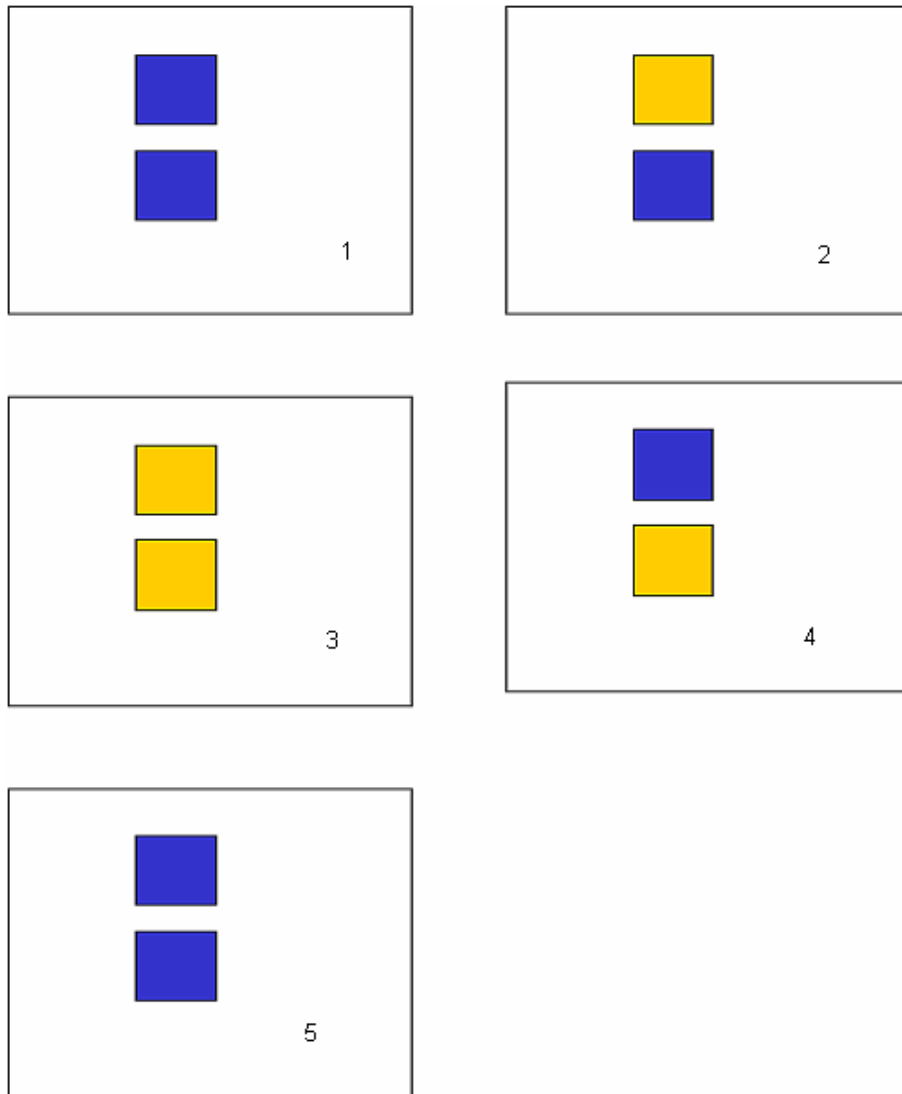


Figura 2. Valutazione qualitativa del “presente”.

Sullo schermo di un computer erano presenti due quadrati blu, di uguale dimensione. Ad un certo punto, senza preavviso, il quadrato più in alto diventava giallo e, dopo un breve intervallo, anche il quadrato inferiore diventava giallo. Dopo un intervallo di tempo programmato, i due quadrati tornavano uno dopo l'altro al colore iniziale. Il soggetto doveva dire quale dei due quadrati era stato per più tempo di colore giallo.

Fedro: Il lupo e la gru

Un lupo aveva inghiottito un osso che gli si era conficcato nella gola	1	Vinto dal gran dolore, incominciò ad implorare i passanti promettendo	2
una ricompensa affinché gli estraessero l'osso. Una gru persuasa dalla promessa	3	infilò nella gola del lupo il suo collo e gli tolse l'osso.	4
Poiché la gru chiedeva con insistenza il premio, il lupo le disse:	5	“Sei ingrata hai tolto dalla mia bocca la tua testa sana e salva e,	6
pretendi anche un premio!”. Chi esige dai malvagi una ricompensa per un servizio sbaglia due volte:	7	primo, perché aiuta gente che non lo merita, secondo, perché non può andarsene senza danno.	8

Figura 3. Valutazione qualitativa del “presente esteso”.

Sullo schermo di un computer comparire una sequenza di diapositive che riportava una breve storia (durata della sequenza: 40, 60 o 90 s), tratta dalle favole di Fedro, che il soggetto doveva leggere e riassumere. Al termine, veniva chiesto al soggetto di stimare la durata della sequenza. In questo modo il soggetto, dovendo concentrarsi sul contenuto per poterlo poi riassumere, non poteva valutare il trascorrere del tempo contando mentalmente.

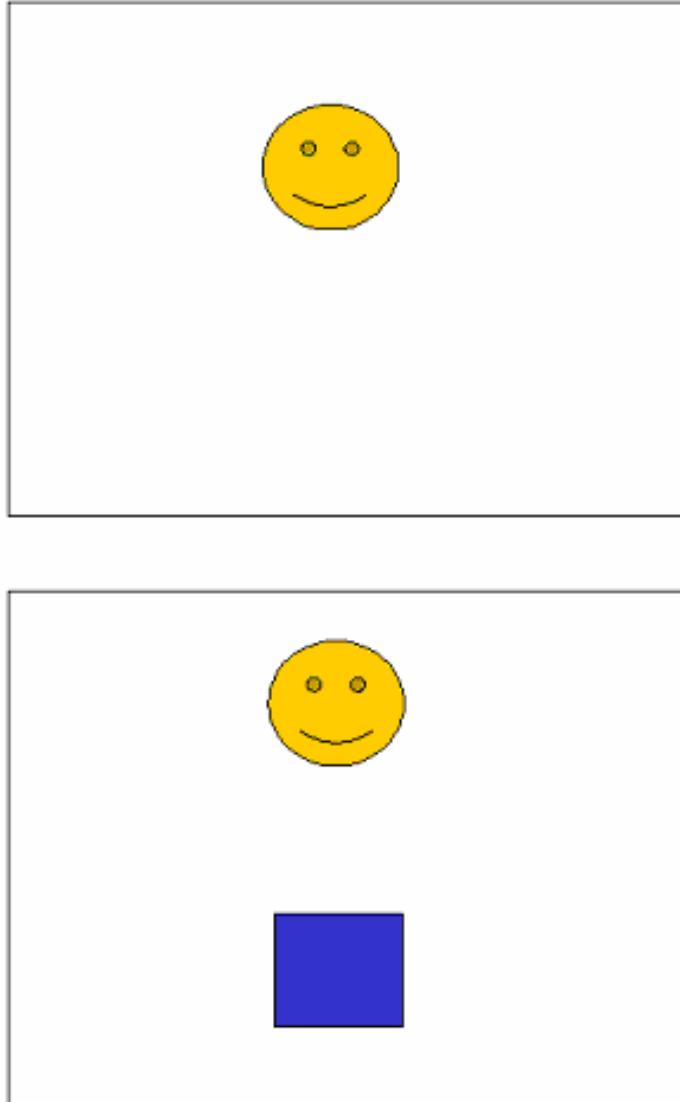


Figura 4. Valutazione quantitativa del “presente”.

Sullo schermo di un computer era presente un cerchio giallo. Dopo un certo intervallo di tempo compreso tra 1 e 5 s, compariva al di sotto del cerchio giallo un quadrato blu. Il soggetto doveva valutare, contando mentalmente, dopo quanto tempo compariva il quadrato blu.

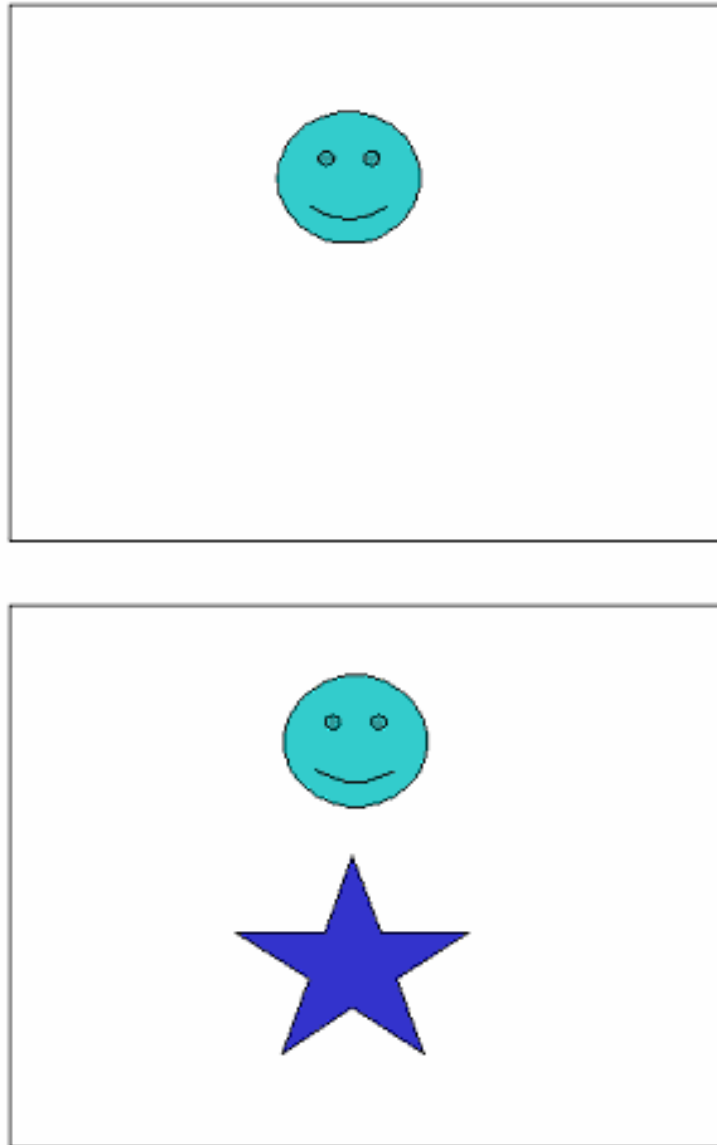
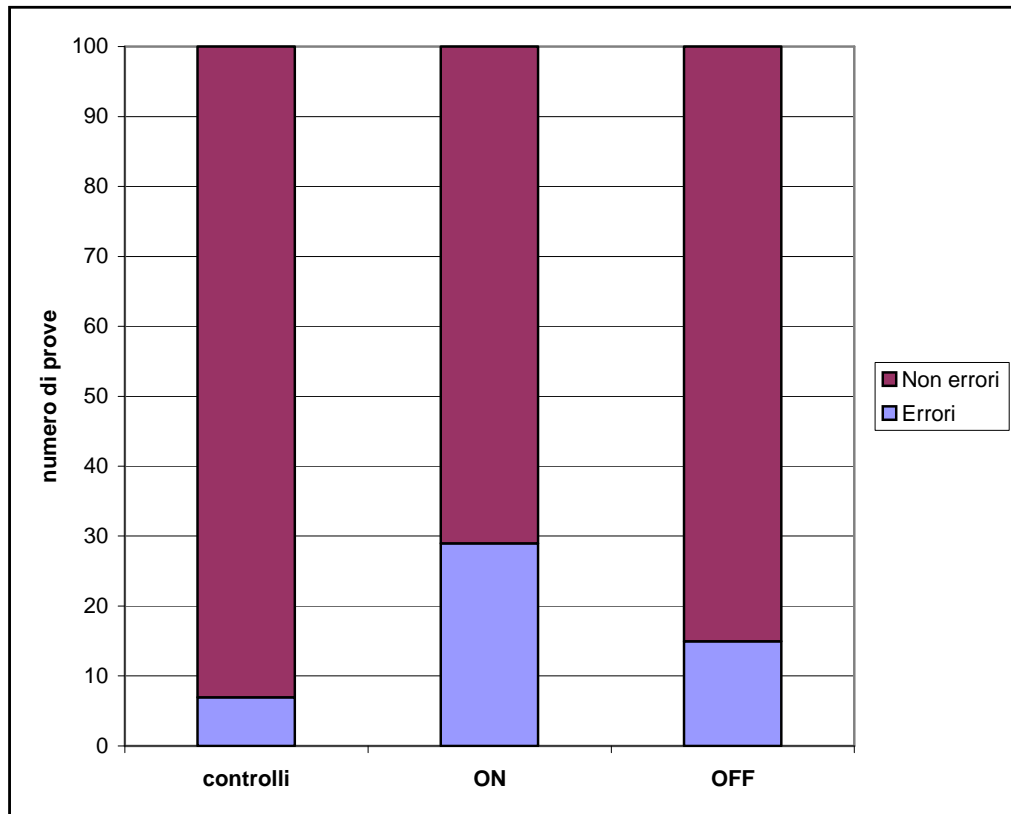


Figura 5. Valutazione quantitativa del “presente esteso”.

Sullo schermo di un computer era presente un cerchio azzurro. Dopo un intervallo di tempo compreso tra 40 e 90 s, compariva al di sotto del cerchio azzurro una stella blu. Il soggetto doveva valutare, contando mentalmente, dopo quanto tempo compariva la stella blu.

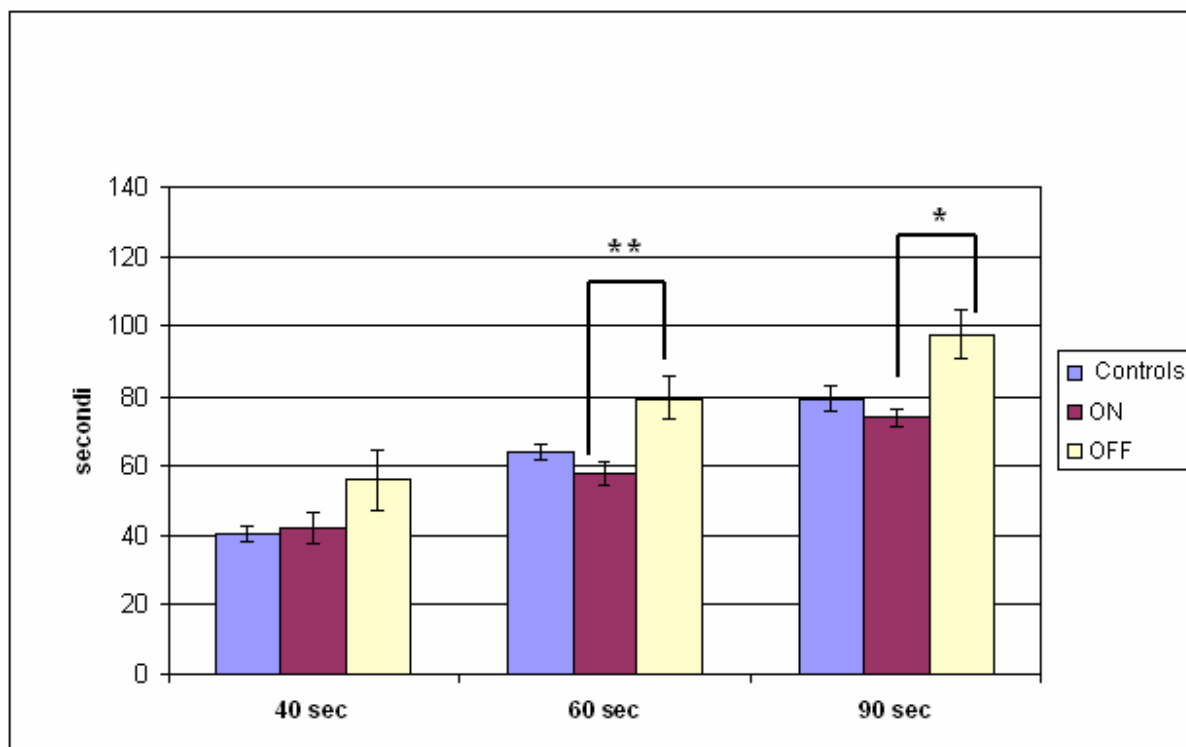
Valutazione qualitativa del “presente”



controlli vs ON: $p > 0.001$
controlli vs OFF: $p > 0.05$
ON vs OFF: $p < 0.05$

Figura 6. Risultati ottenuti dai 10 pazienti e dai 10 controlli, in 10 prove, utilizzando il protocollo per la valutazione qualitativa di brevi intervalli di tempo. E' possibile rilevare come i pazienti commettevano un numero di errori più elevato rispetto ai controlli. Il numero di errori era maggiore quando i pazienti si trovavano in fase ON rispetto a quando erano in fase OFF.

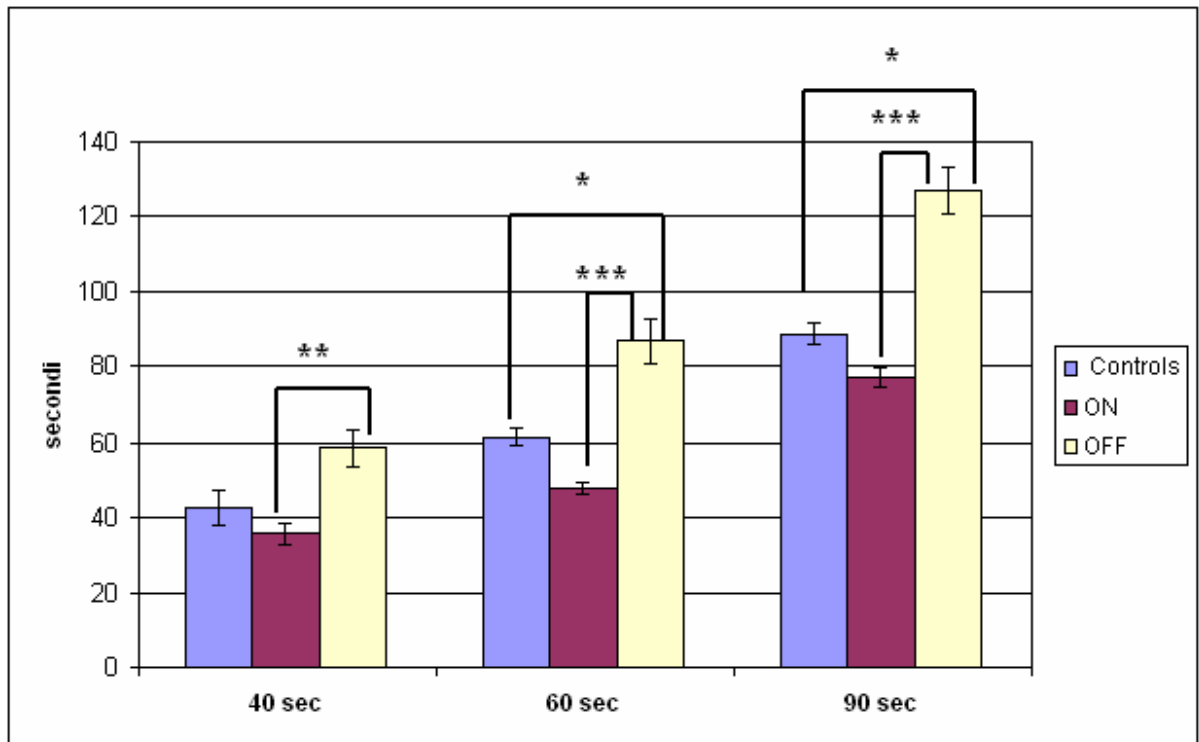
Valutazione qualitativa del “presente esteso”



* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Figura 8. Risultati ottenuti sia dai 10 pazienti che dai 10 controlli, utilizzando il protocollo per la valutazione di intervalli di tempo, compresi tra i 40 e i 90 s, che non consentiva di potere contare mentalmente. E' possibile rilevare come sia i soggetti di controllo che i pazienti in fase ON tendevano a stimare con un'accettabile precisione la durata dell'intervallo che dovevano misurare. Invece, quando i pazienti erano in fase OFF tendevano a sovrastimare l'intervallo da misurare.

Valutazione quantitativa del “presente esteso”



* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$

Figura 9. Risultati ottenuti sia dai 10 pazienti che dai 10 controlli, utilizzando il protocollo per la valutazione di intervalli di tempo compresi tra i 40 e i 90 s, che consentiva al soggetto di poter contare mentalmente. E' possibile rilevare come i pazienti in fase ON tendevano a sottostimare la durata dell'intervallo che dovevano misurare rispetto ai controlli; gli stessi pazienti, invece, quando erano in fase OFF tendevano a sovrastimare l'intervallo da misurare.

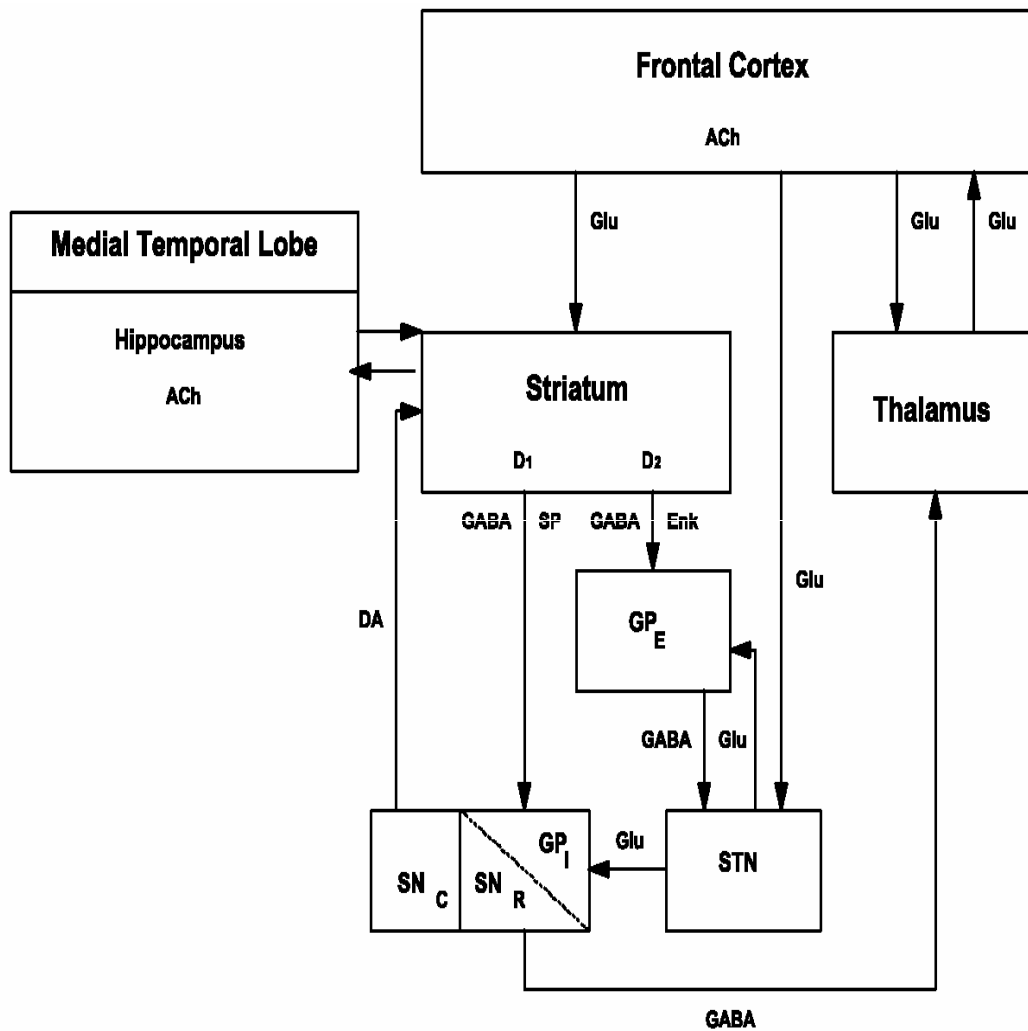


Figura 10. Rappresentazione schematica delle interconnessioni ippocampo-striatali con l'indicazione dei principali neurotrasmettitori coinvolti (Meck, 2005).

INDICE

1.	Introduzione	Pag. 1
2.	Materiali e Metodi	Pag. 33
3.	Risultati	Pag. 40
4.	Discussione	Pag. 46
5.	Bibliografia	Pag. 52
6.	Figure	Pag. 64
7.	Indice	Pag. 74