



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dottorato di Ricerca in Neuroscienze Sperimentali e Cliniche  
XXIV CICLO

TESI DI DOTTORATO

**Orienting Attentivo nei Disturbi del Movimento:  
Approccio psicofisiologico**

Tutor  
Prof. Francesco Fattapposta

Candidata  
Dott.ssa Caterina Pauletti

Anno Accademico 2010-2011

<b>ELENCO ABBREVIAZIONI</b>	<b>4</b>
<b><u>INTRODUZIONE</u></b>	<b><u>5</u></b>
<b>CENNI STORICI</b>	<b>6</b>
<b>NETWORKS ATTENTIVI</b>	<b>9</b>
<b>FOCUS SULL'ORIENTING</b>	<b>13</b>
CONTROLLO TOP-DOWN E BOTTOM-UP	13
LA RISPOSTA D'ORIENTAMENTO	16
<b><u>I POTENZIALI EVENTO-CORRELATI (ERPS)</u></b>	<b><u>19</u></b>
<b>MMN: AUTOMATIC AUDITORY CHANGE DETECTION</b>	<b>22</b>
<b>N1</b>	<b>25</b>
<b>P3A: ORIENTAMENTO ALLA NOVITÀ</b>	<b>25</b>
<b>CNV: L'ATTENZIONE IN UN COMPITO DI CONDIZIONAMENTO OPERANTE</b>	<b>30</b>
<b><u>ORIENTING ATTENTIVO NELLA MALATTIA DI PARKINSON</u></b>	<b><u>33</u></b>
<b>I DISTURBI ATTENTIVI NELLA MALATTIA DI PARKINSON: STATO DELL'ARTE</b>	<b>34</b>
<b>PARTE SPERIMENTALE</b>	<b>39</b>
<b>RISPOSTA D'ORIENTAMENTO NELLA MALATTIA DI PARKINSON: RUOLO DEL CONTROLLO</b>	
<b>BOTTOM UP</b>	<b>39</b>
<b>SOGGETTI E METODI</b>	<b>40</b>
Valutazione Psicofisiologica	41
Registrazione	41
Paradigmi di stimolazione	41
Mismatch Negativity	41
P3a	42
Misure	42
<b>RISULTATI</b>	<b>43</b>
Caratteristiche demografiche	43
Valutazione psicofisiologica	43
Paradigma MMN	43
Paradigma P3	44
<b>DISCUSSIONE</b>	<b>44</b>
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>47</b>
<b><u>ORIENTING ATTENTIVO NEL TREMORE ESSENZIALE</u></b>	<b><u>53</u></b>
<b>I DISTURBI COGNITIVI TREMORE ESSENZIALE: STATO DELL'ARTE</b>	<b>54</b>

<b>PARTE SPERIMENTALE</b>	<b>57</b>
<b>FUNZIONI COGNITIVE NEL TREMORE ESSENZIALE: RUOLO DELL'ATTENZIONE VOLONTARIA E SOSTENUTA</b>	<b>57</b>
SOGGETTI E METODI:	57
Valutazione Psicofisiologica	58
Registrazione	58
Paradigmi di stimolazione	59
P300	59
CNV	59
Misure	59
Valutazione Neuropsicologica	60
RISULTATI	61
Caratteristiche demografiche	61
Valutazione psicofisiologica	61
Paradigma P3	61
Paradigma CNV	62
Valutazione Neuropsicologica	62
DISCUSSIONE	63
Dati neuropsicologici	63
Dati psicofisiologici	64
CONCLUSIONI	67
<b>ORIENTING ATTENTIVO INVOLONTARIO NEL TREMORE ESSENZIALE</b>	<b>74</b>
SOGGETTI E METODI:	74
Valutazione Psicofisiologica	74
Registrazione	74
Paradigma di stimolazione: Mismatch Negativity	75
Misure	75
RISULTATI	76
DISCUSSIONE	77
CONCLUSIONI	79
<b>CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE</b>	<b>83</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>86</b>

## ELENCO ABBREVIAZIONI

ACC: corteccia cingolata anteriore  
ACh: acetilcolina  
AD: Malattia di Alzheimer  
BDI: Beck Depression Inventory  
CBD: degenerazione cortico-basale  
CNV: Contingent Negative Variation  
DA: Dopamina  
DBS: Deep brain Stimulation - stimolazione cerebrale profonda  
DLPFC: Corteccia prefrontale dorsolaterale  
EEG: Elettroencefalografia  
ERPs: Event related potentials - Potenziali Evento-Correlati  
ET: Tremore Essenziale  
FEF: Frontal Eye Fields  
fMRI: Risonanza magnetica funzionale  
FTM: Fahn Tolosa Marin rating Scale for tremor  
GABA: acido  $\gamma$ -amino butirrico  
H-Y: Hoen & Yahr  
ILOCA: Idiopathic Late Onset Cerebellar Ataxia  
L-Dopa: Levodopa  
LBD: Malattia a corpi di Lewy  
MdP: Malattia di Parkinson  
MMN: Mismatch Negativity  
MMSE: Mini Mental State Examination  
PDD: Malattia di Parkinson + Demenza  
PET: Tomografia ad emissione di positroni  
PINV: Post imperative negative variation  
sIP: solco intraparietale  
SPECT: tomografia a emissione di singolo fotone  
STAI: State Trait Anxiety inventory  
TPJ: giunzione temporo-parietale  
TRS: Clinical Rating Scale for Tremor (Bain)  
UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale  
VFC: corteccia frontale ventrale

# **INTRODUZIONE**

Centrale per la maggioranza delle funzioni comportamentali, l'attenzione costituisce una delle tematiche di interesse più antiche ed essenziali delle neuroscienze cognitive. Rappresenta la capacità di selezionare stimoli, risposte, ricordi, pensieri, rilevanti sotto il profilo comportamentale, tra una serie di elementi irrilevanti per l'individuo (Corbetta 2002).

## **Cenni storici**

La definizione della funzione attentiva ha destato l'interesse di grandi pensatori sin dall'antichità: Aristotele nel 370 a.C. definiva l'attenzione come un restringimento dei sensi. È nel 1890 però con William James che per la prima volta si iniziò a guardare alla funzione attentiva come ad una funzione ricca di aspetti molteplici: "tutti sanno cosa sia l'attenzione. E' l'atto per cui la mente prende possesso, in chiare e vivide forme, di uno solo tra tanti oggetti o di un solo pensiero in un corso di pensieri, che si presentano simultaneamente possibili. La focalizzazione e la concentrazione della coscienza ne rappresentano l'essenza. Essa implica l'abbandono di alcune cose, allo scopo di trattare in modo più efficace con altre" (James 1980). Sebbene James considerasse l'attenzione inscindibile dall'esperienza soggettiva, è noto oggi che la capacità di orientare la propria attenzione può essere un processo involontario o addirittura inconscio. (Posner 1998)

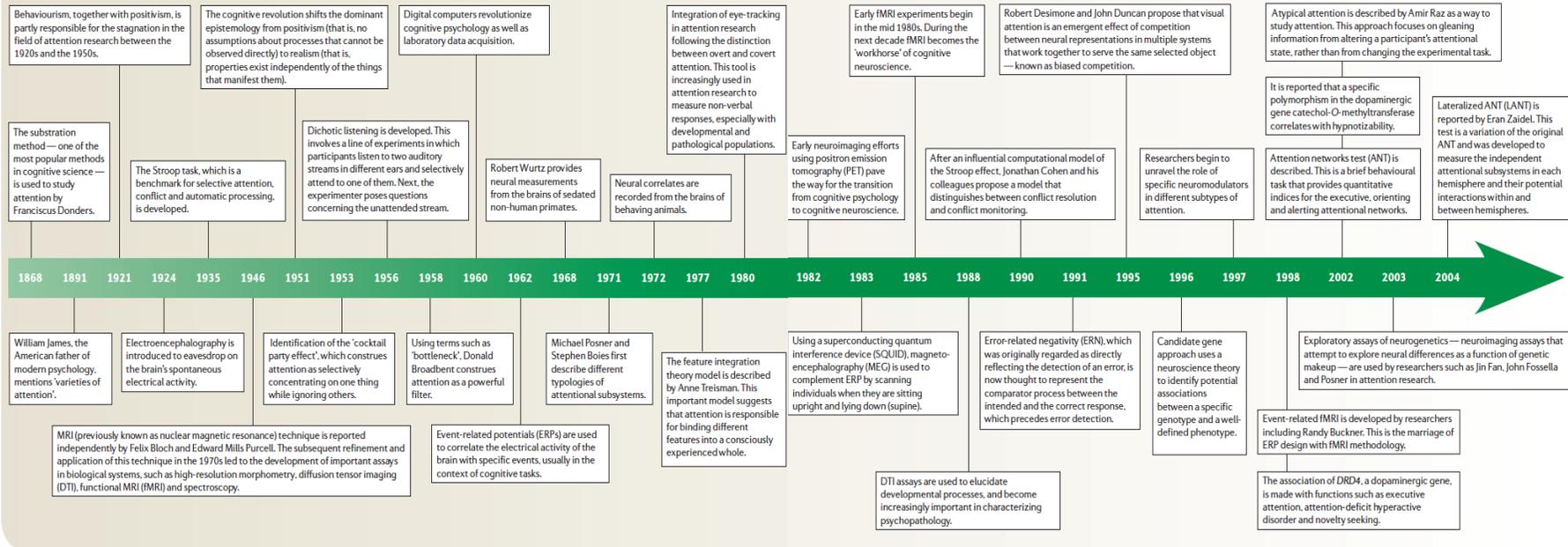
Intorno alla Seconda Guerra Mondiale, l'attenzione torna ad essere un argomento estremamente dibattuto, da luminari come Kenneth Craik, Norman Mackworth, Colin Cherry e Donald Broadbent. Broadbent per primo si riferisce all'attenzione come ad un filtro, e inaugura una serie di esperimenti atti a studiare oggettivamente i limiti dell'attenzione mentre il soggetto è costretto a confrontarsi con più di uno stimolo contemporaneamente (nascono i primi esperimenti con ascolto dicotico applicati allo studio dell'attenzione). Nel 1958 egli propone una teoria secondo la quale l'attenzione è costretta da una parte da una quota di informazioni allocata in sistemi sensoriali paralleli e dall'altra da un sistema percettivo a capacità limitata. Secondo la Teoria del filtro di Broadbent, esisterebbe una fase iniziale di elaborazione dell'informazione

durante la quale tutti gli stimoli vengono analizzati simultaneamente sulla base delle loro caratteristiche fisiche elementari e immagazzinati per un breve periodo, dal sistema sensoriale. Segue poi una fase di elaborazione più avanzata attribuita al sistema percettivo, il quale opera serialmente, elaborando cioè uno stimolo dopo l'altro. Esiste un filtro, posto tra il sistema sensoriale e quello percettivo, che seleziona gli stimoli che possono avere accesso ai livelli di elaborazione più sofisticati (Broadbent 1958).

Nel corso degli anni successivi, questa teoria è stata messa in discussione e rivisitata (teoria del Filtro attenuato della Treisman, 1960; teoria della selezione precoce di Deutsch e Deutsch). Da qui in poi vengono studiati prevalentemente i processi di selezione dell'informazione, e diventa presto evidente che l'attenzione può essere contestualizzata sia in termini di "alertness" sia come indice di allocazione di risorse; di conseguenza l'attenzione diviene soprattutto un meccanismo atto a fornire delle priorità, per atti motori, per la coscienza, per alcuni tipi di memoria, piuttosto che un filtro o un collo di bottiglia. Ad esempio secondo Rizzolatti l'attenzione rappresenta una fase di preparazione della risposta motoria, una selezione dell'azione finalizzata (premotor theory) (Rizzolatti 1987b), il che renderebbe ragione del perché il soggetto è in grado di distinguere fra uno spazio peripersonale che possiamo raggiungere, e uno spazio lontano dalla portata dei nostri movimenti. In realtà l'azione finalizzata non sembra essere l'unico fattore in grado di influenzare la selezione attentiva; altre teorie ipotizzano il ruolo dell'apprendimento nella selezione dell'attenzione: con la pratica, infatti la maggior parte dei task attention-demanding diventano indipendenti dall'attenzione, il compito viene automatizzato (Spelke 1976).

Mentre gli studi psicologici hanno fornito una serie di risultati interessanti circa i limiti dell'attenzione sulle performances e sul processamento inconscio, non appariva però chiaro se l'attenzione coinvolgesse meccanismi distinti da quelli utilizzati per il processamento delle informazioni, o se gli studi psicologici fossero in grado di svelare e analizzare i meccanismi neurali alla base del processo attentivo. Inoltre, poiché metodologicamente sono necessarie come evidenze risposte osservabili, gli studi puramente psicologici non riuscivano a determinare la quantità di informazioni processata per stimoli ignorati (Raz 2004). In questo senso, sono risultati di estrema utilità gli studi di brain imaging per monitorare il processamento involontario di stimoli ignorati. Dati di

Timeline | A sketch of selected landmarks in the study of attention



neuroimaging insieme ai dati ottenuti da studi con elettrodi superficiali e di profondità, hanno confermato come l'attenzione non sia un "concetto unitario" e che il cervello probabilmente è in grado di attivare diversi sistemi attentivi, relativi a funzioni differenti ma interconnessi (Posner 1990). Grazie ai progressi teorici e tecnologici degli ultimi 15-20 anni, si è arrivati a formulare tre affermazioni fondamentali (Posner 2004): 1) ad occuparsi di task cognitivi ed emozionali sono network ampiamente rappresentati a livello cerebrale, ma non coinvolgenti l'intero cervello. Ogni nodo della rete processa un aspetto diverso e i network, in collaborazione, orchestrano il compito interamente; 2) esistono alcuni network responsabili del controllo di altri network. Essi sono coinvolti nella selezione e nel controllo dei sistemi che elaborano le informazioni sensoriali e le informazioni provenienti dalla memoria; 3) questi network subiscono cambiamenti dovuti allo sviluppo, all'apprendimento, a lesioni cerebrali, e processi patologici.

La ricerca ha dimostrato che aree cerebrali distinte mediano processi attentivi diversi; è divenuto quindi possibile guardare all'attenzione selettiva come ad un organo con la sua anatomia funzionale, la sua circuitistica, la sua struttura cellulare (Posner e Fan, 2004). L'attenzione consente l'esercizio del controllo volontario su pensieri, sentimenti, azioni come mezzo di autoregolamentazione (Raz 2004) in età adulta e durante tutto lo sviluppo (Posner e Rothbart 1998; Bronson 2000).

L'attenzione dunque non implica un singolo meccanismo; piuttosto, è un sistema complesso che presiede un numero di distinti circuiti neuronali dedicati.

## **Networks Attentivi**

Differenti aspetti dell'attenzione sono mediati da differenti networks corticali e sottocorticali. Michael Posner, negli anni '70 propose un modello per molti aspetti oggi ancora valido, e confortato dagli studi di neuroimaging comprendente tre principali network attentivi ("three-network view") sostanzialmente per buona parte, indipendenti fra loro, ma cooperanti.

L'attenzione rappresenta dunque l'attività di una serie di networks cerebrali in grado di influenzare le priorità di processamento di altri circuiti per renderli accessibili alla coscienza e al comportamento osservabile. (Posner 2008, Raz

2006).

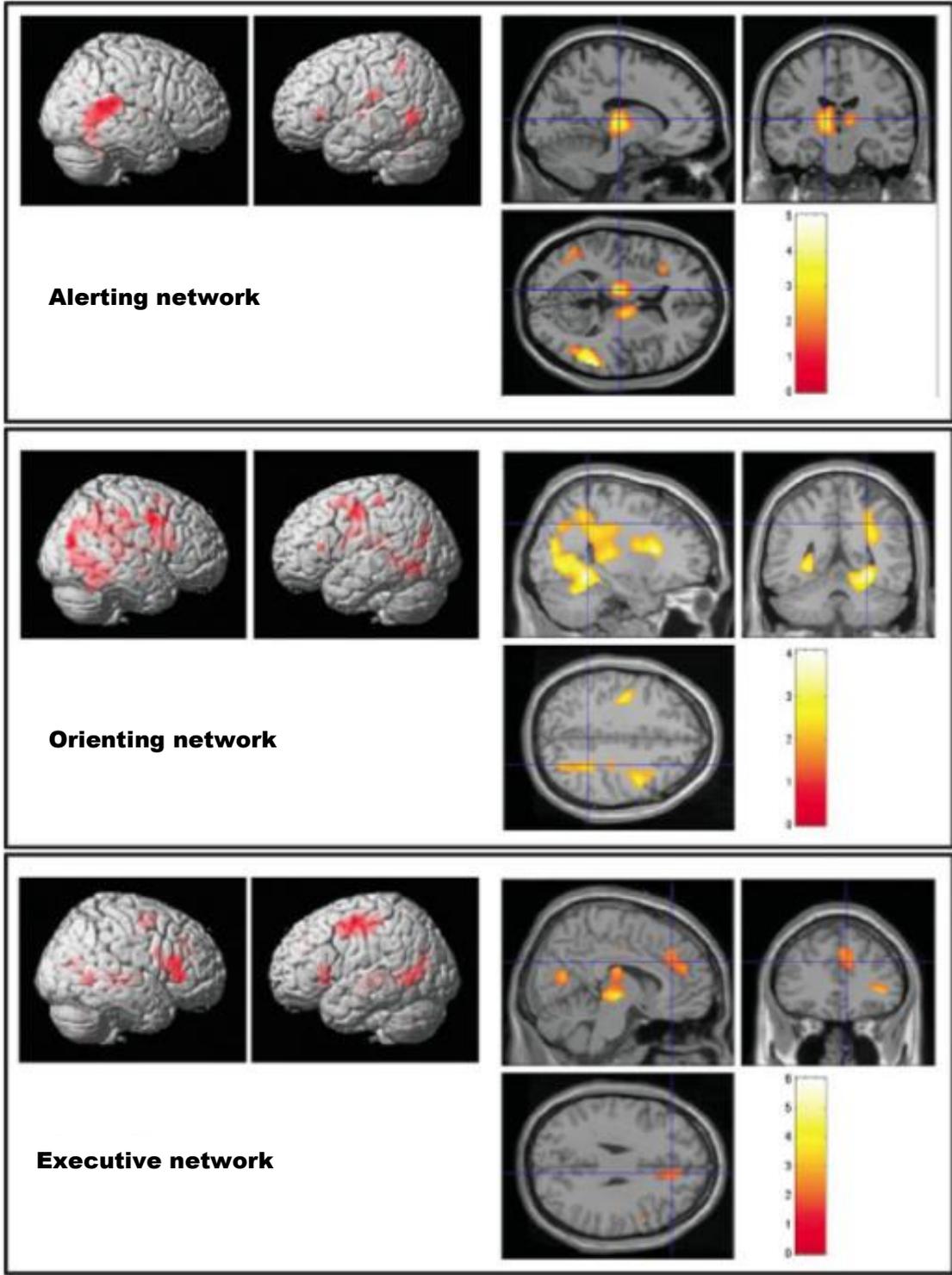
I tre sistemi di controllo ampiamente eterogenei, i quali, sebbene in pratica interagiscano in molti contesti, operano con un certo grado di indipendenza funzionale ed anatomica, sono l'*alerting*, l'*orienting* e il *controllo esecutivo*.

Per *alerting* si intende quel sistema in grado di incrementare e mantenere la vigilanza, la prontezza di risposta, ad uno stimolo imminente. Mentre l'*alertness* intrinseca (o tonica) si definisce in termini di veglia e arousal (*wakefulness* e arousal), l'*alertness* fasica rappresenta la capacità di incrementare la risposta a un target in seguito ad uno stimolo esterno di warning. In altre parole, laddove l'*arousal* identifichi uno stato di eccitabilità generale, non specifico, che afferrisce largamente a sistemi corticali e sottocorticali prevalentemente attribuibili all'emisfero destro, in cui la corteccia cingolata anteriore (ACC) rappresenta la struttura centrale di controllo, l'*alerting* richiama tipicamente la preparazione per comportamenti finalizzati. L'*alerting* coinvolge dunque una modificazione dello stato interno al fine della preparazione alla percezione di uno stimolo. In seguito alla presentazione di uno stimolo di avvertimento si verificano modificazioni della frequenza cardiaca e dell'attività oscillatoria cerebrale per inibire attività cerebrali potenzialmente competitive. Lo stato di allerta è critico per una performance ottimale in task che coinvolgono le funzioni cognitive superiori. Anatomicamente il network dell'*alerting* coinvolge regioni parietali, frontali e talamiche e subisce l'influenza del sistema noradrenergico che origina dal locus coeruleus (Posner 2009).

L'*orienting* è la funzione attentiva capace di selezionare informazioni specifiche nel contesto di numerosi input sensoriali. Il processamento dello stimolo attraverso l'*orienting* attentivo può attivarsi esplicitamente (*overt orienting* - e spesso il fenomeno si accompagna a movimenti della testa o degli occhi), ma anche in maniera non evidente, ovvero in assenza di modificazioni visibili del soggetto (*covert orienting*). In entrambi i casi – *overt* o *covert* - l'*orienting* è stato generalmente misurato in termini di riduzione dei tempi di reazione di fronte a uno stimolo preceduto da un cue, relativo alla posizione del target. Una fondamentale distinzione circa l'*orienting* può essere fatta tra l'*orienting* endogeno come accade ad esempio quando un soggetto volontariamente esplora il campo visivo alla ricerca di un target, e quello

esogeno, involontario, come accade quando un target improvviso richiama l'attenzione sulla propria posizione. L'orienting coinvolge uno shifting attentivo più o meno rapido tra più elementi relativi alla stessa modalità sensoriale, o fra modalità sensoriali diverse; in ogni caso prevede inevitabilmente tre elementari operazioni: abbandonare il focus attentivo in atto, spostarlo ad un nuovo target, reclutare infine l'attenzione a questo nuovo target. Per il sistema d'orienting visivo, sistema finora meglio studiato, le aree anatomiche maggiormente coinvolte sono i FEF, i lobuli parietali superiore e inferiore e aree sottocorticali quali il collicolo superiore e il pulvinar. Il sistema colinergico svolge un ruolo di modulazione fondamentale di questo sistema (Nobre 2001, Corbetta 2002).

Sotto il nome di attenzione "*esecutiva*" si intendono diverse funzioni di controllo, fra cui la supervisione, la selezione, la risoluzione di conflitti, l'attenzione focalizzata. In altri termini il controllo esecutivo rappresenta operazioni mentali più complesse, relative all'identificazione, monitoraggio e risoluzione di conflitti tra computazioni in corso in diverse aree cerebrali, una sorta di sistema metacognitivo di altissimo livello correlato all'impressione soggettiva del mental effort. Rappresenta dunque la parte di attenzione deputata ad attivarsi in situazioni che prevedono pianificazione, decision-making, error detecting, risposte nuove e non apprese, condizioni giudicate difficili o pericolose, controllo di emozioni o pensieri. Le aree maggiormente coinvolte sono la corteccia cingolata anteriore e la corteccia dorsolaterale prefrontale, aree target del sistema dopaminergico ventrale tegmentale. (Fan 2009, Fernandez-Duque 2001)



## **Focus sull'Orienting**

### **Controllo top-down e bottom-up**

L'orienting attentivo, dunque, è il meccanismo attraverso il quale siamo in grado di selezionare oggetti, eventi, luoghi, nell'ambiente sotto il controllo di due processi distinti: una selezione operata attivamente dal soggetto (attenzione finalizzata) ed una conseguente all'arrivo di uno stimolo ignorato (attenzione passiva) (Corbetta 2002).

Il primo sistema di indirizzamento dell'attenzione è definito sotto il controllo top-down (orienting attentivo endogeno), in cui i canali informativi vengono selezionati o respinti in modo volontario, sulla base di un meccanismo centrale di controllo dettato dal comportamento, in accordo con i nostri obiettivi e le nostre intenzioni.

La capacità di indirizzare l'attenzione in modo involontario, indipendentemente da obiettivi e intenzioni, si definisce orienting attentivo esogeno; il processo di controllo si definisce bottom-up e consente la valutazione cosciente di quegli eventi potenzialmente importanti che non sono al momento selezionati dal controllo top-down. L'arrivo di uno stimolo influenza il sistema di controllo secondo le caratteristiche di salienza dello stimolo stesso (Shipp 2004).

Gli oggetti in grado di catturare la attenzione secondo un meccanismo bottom-up sono per esempio gli oggetti con caratteristiche di unicità (per forma, colore, dimensioni, significato...), o oggetti che compaiono nel campo visivo improvvisamente. La capacità di occuparsi di uno stimolo non è seguita automaticamente dalla coscienza dello stimolo stesso. In altre parole, l'attenzione esogena può essere un processo indipendente dalla coscienza.

In linea generale l'orienting endogeno si sviluppa più lentamente ed è più duraturo, mentre quello esogeno è rapido (entro i 100ms) e fugace e ha un pattern bifasico: dopo una facilitazione, è presente un'inibizione di ritorno che impedisce al focus attentivo di ricadere immediatamente in un punto già esplorato. I due sistemi, distinti, lavorano in parallelo e si influenzano a vicenda, laddove lo stimolo saliente, sia in realtà anche rilevante ai fini del task (Mulckhuyse 2010). Senza un buon equilibrio tra i due sistemi, il soggetto può non mettere in atto comportamenti adeguati alla situazione in corso: se i processi top-down prevalessero, il soggetto non sarebbe in grado di reagire ad

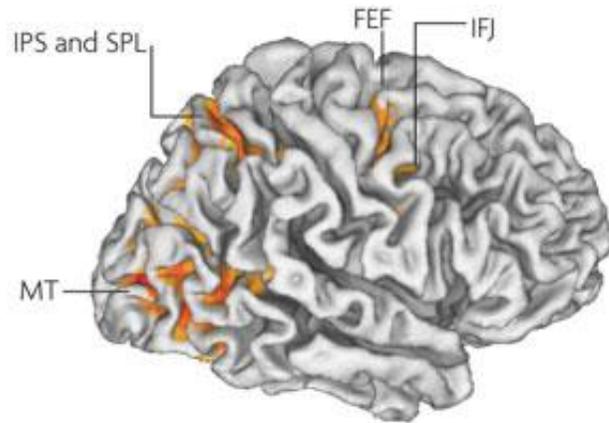
eventi di importanza vitale che si verificano al di fuori del focus dell'attenzione. D'altra parte, se il sistema bottom-up catturasse troppo facilmente l'attenzione, il comportamento risulterebbe frammentato, rendendo le azioni finalizzate meno efficaci (Escera 2005).

I due sistemi appaiono appannaggio di network neurali segregati: il controllo top-down comprende parti della corteccia intraparietale e della corteccia frontale superiore ed è coinvolta nella selezione finalizzata di stimoli e risposte (network frontoparietale dorsale). L'altro sistema, bottom up, appare largamente lateralizzato all'emisfero di destra e include la corteccia temporo-parietale e la corteccia frontale inferiore (network frontoparietale ventrale) (Corbetta 2002).

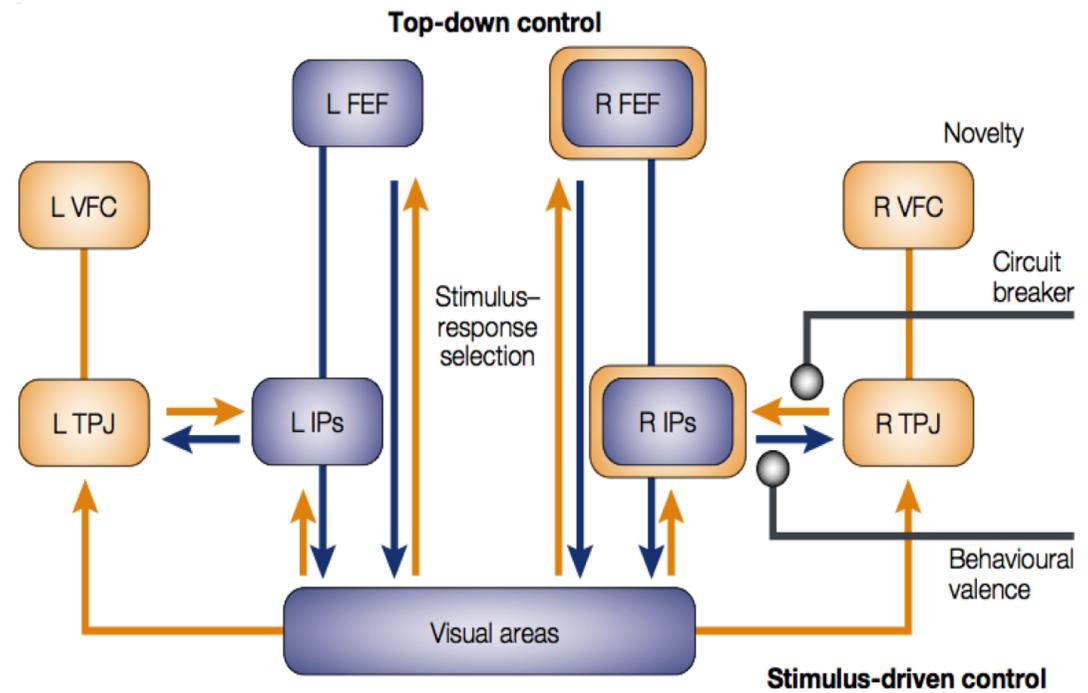
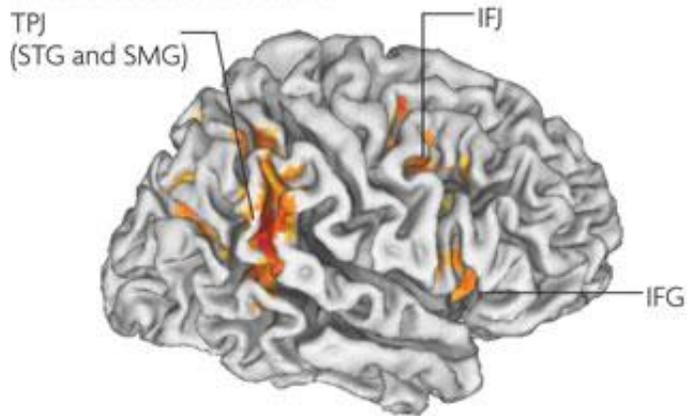
Sebbene il corpo più rilevante di informazioni derivi da studi circa l'attenzione spaziale, è stato dimostrato come vi sia un overlap di attivazione corticale indipendente dalla modalità di stimolazione sensoriale (Downar 2000) che coinvolge il sistema ventrale frontoparietale e appare in ogni caso invariabilmente lateralizzato.

L'orienting dunque appare secondo le teorie più recenti sotto il controllo di due network neurali: un sistema dorsale bilaterale che comprende il solco intraparietale (sIP) e la regione umana omologa al Frontal Eye Field (FEF) (corteccia frontale dorsale all'intersezione dei solchi precentrale e frontale superiore) responsabile della formazione dei set attentivi, rappresentazioni anticipatorie sia del processamento dello stimolo in arrivo, che della risposta legata alla stimolazione, che consentono la selezione efficace di stimoli e risposte task-relevant finalizzate. Tale sistema dorsale rappresenterebbe l'analogo dei cores parietali e frontali del modello di Mesulam (Mesulam 1999) e il classico modello di orienting di Posner (Posner 1990). Il secondo sistema, ventrale e fortemente lateralizzato all'emisfero di destra, comprende la giunzione temporo-parietale destra (TPJ) e la corteccia frontale ventrale (VFC). Il sistema ventrale, responsabile del riconoscimento di stimoli rilevanti esterni al focus attentivo, agisce come "circuit breaker" del sistema dorsale, consentendo, se necessario, il reindirizzamento dell'attenzione. La TPJ sarebbe responsabile dell'interazione con il sIP al fine di fornire informazioni circa la rilevanza dello stimolo inatteso; la VFC sarebbe coinvolta specificatamente nella valutazione della novità dello stimolo (Corbetta 2002).

**Dorsal attention network**



**Ventral attention network**



## La Risposta d'Orientamento

L'orienting attentivo dà il via a una cascata di processi sensitivi e motori, che comprendono la mobilitazione di risorse, l'aumento del processing percettivo, la preparazione all'azione.

Le radici della ricerca psicofisiologica sull'attenzione focalizzata traggono origine da un famoso racconto secondo cui Pavlov, fallendo nel suo tentativo di dimostrare il condizionamento ad alcuni colleghi in visita nei suoi laboratori, in realtà dimostrò che l'animale da esperimento, anziché prestare attenzione allo stimolo condizionante rilevante, dirigeva l'attenzione ai nuovi arrivati. Pavlov definì questa "investigatory reaction" come un set di cambiamenti comportamentali in cui gli organi di senso dell'animale si orientavano verso uno stimolo *nuovo*. Questa reazione venne poi denominata *novelty reflex*, *exploratory reflex*, o *riflesso di orientamento*, e attualmente viene definita "*What it is*" response. Pavlov concentrò i suoi sforzi soprattutto nella descrizione della parte comportamentale del riflesso d'orientamento; Sokolov (1963) notò come uno stimolo novel inducesse una serie di modificazioni corporee che egli definì *Risposta d'Orientamento (orienting response)*. Secondo Sokolov, in ogni momento si forma un modello neuronale degli eventi presenti nell'ambiente. *Uno stimolo novel, che non trova pertanto alcun corrispettivo nel modello mentale corrente, produce una Risposta d'Orientamento*. La risposta di orientamento, inoltre, è plastica: gli stimoli che inizialmente evocano la risposta, cessano di farlo dopo una presentazione ripetuta (comparsa del fenomeno di abituazione) (Sokolov 2002).

I test classici di orientamento perciò hanno spesso utilizzato un paradigma in cui uno stimolo, solitamente un tono di moderata entità, presentato ripetutamente a intervalli determinati, veniva intervallato da un tono diverso: veniva dunque misurata una Risposta d'Orientamento allo stimolo novel, nonché le risposte associate vascolari, pupillari e cardiache. L'elemento più importante che emerse da questi lavori fu che la Risposta d'Orientamento veniva elicitata nel contesto di una modificazione delle caratteristiche dello stimolo e che l'orienting andava incontro ad abituazione con la ripetizione dello stimolo.

Negli anni 60-70 il dibattito si sviluppò attorno alla questione se fosse il semplice modificarsi dello stimolo a produrre una Risposta d'Orientamento. In

effetti, Bernstein nel 1969 notava come alcune variazioni delle caratteristiche dello stimolo non inducessero una Risposta d'Orientamento e come al contrario alcuni individui non presentassero un orienting nonostante riconoscessero tale variazione. Inoltre divenne chiaro come il "significato" dello stimolo fosse determinante nella modulazione sia dell'ampiezza dell'orienting che della quota di abituaione. Lo stesso Sokolov aveva notato come gli stimoli che richiedevano una risposta comportamentale elicitassero invariabilmente una Risposta d'Orientamento.

Distinguere fra ciò che è nuovo e ciò che è stato già esperito, o determinare delle differenze nell'ambito di ciò che appare come nuovo è un processo fondamentale per consentire al soggetto di reagire efficacemente agli stimoli ambientali. In effetti sotto il profilo biologico la capacità di riconoscere uno stimolo nuovo e potenzialmente significativo in un sistema ricco di stimoli ambientali, è una funzione critica per la sopravvivenza. La risposta d'orientamento ha diverse componenti fisiologiche che consentono all'organismo di prendere coscienza dello stimolo (provocando uno shift attentivo), valutarne il significato e determinare se sia necessaria un'azione o una risposta comportamentale (Friedman 2001).

Cosa viene considerato nuovo o saliente, dipende sia dalle caratteristiche dello stimolo, che dal contesto ambientale in cui lo stimolo si manifesta. Gli effetti della novità legata allo stimolo si modificano dopo stimolazione ripetuta: in effetti si ha un effetto di priming, ovvero gli stimoli ripetuti vengono processati più efficacemente e in genere si associa una riduzione dell'attività neuronale particolarmente a livello delle cortecce prefrontale e temporo-mediale, ad indicare un vantaggio nel processamento dello stimolo per stimoli familiari rispetto a stimoli nuovi. D'altra parte, quando si tratti di novità legata al contesto, lo stimolo novel cattura più facilmente il focus attentivo e viene codificato in memoria in maniera più efficace; a questo corrisponde un aumento dell'attività neuronale in un network corticale ampio che coinvolge aree frontali, parietali e temporo-mediali, e un importante ruolo è giocato dall'ACh. Di fatto questi due elementi, apparentemente in contrasto, lavorano di concerto per operare una corretta risposta d'orientamento: stimoli familiari (*target* nei task sperimentali) sono processati da popolazioni neurali ridotte (grazie ai fenomeni di plasticità sinaptica) e l'effetto novel ne riduce l'attività

mentre stimoli novel causano l'attivazione di network ampi consentendo il reindirizzamento del focus attentivo (Ranganath 2003).

La risposta d'orientamento dunque costituisce una risposta rapida a stimoli che siano nuovi (mai esperiti prima), inattesi (estranei al contesto) o imprevedibili, che funziona come "what is it? detector". Se l'evento è sufficientemente deviante provocherà una cattura involontaria dell'attenzione, consentendo all'evento di avere accesso alla coscienza e permettendo al soggetto di valutarne la rilevanza. Se l'evento è saliente, provocherà una risposta comportamentale.

## **I POTENZIALI EVENTO-CORRELATI (ERPs)**

La capacità di selezionare le informazioni che hanno possibilità di accedere al nostro sistema sensoriale è una funzione cruciale per la maggior parte delle attività: il cervello infatti non possiede abbastanza “spazio” per processare a livello conscio ogni stimolo che interferisca col sistema sensoriale.

Per meglio mettere in luce il ruolo reciproco dei due sistemi di controllo dell'orienting attentivo si è spesso fatto ricorso al concetto di distraibilità. La distraibilità definisce il reindirizzamento involontario dell'attenzione da un comportamento finalizzato, ad altri aspetti dell'ambiente. La totale assenza di distraibilità fa risaltare il dominio del controllo top-down sull'attenzione, mentre un incremento della distraibilità suggerisce una soglia abnormemente bassa per l'acquisizione di un'informazione inattesa, e, nella maggior parte dei casi, irrilevante, spostando l'equilibrio drammaticamente in favore del controllo bottom-up.

I test attentivi attualmente disponibili si focalizzano sull'attenzione volontaria o controllata. Tuttavia, mentre questi test sono idonei a rivelare un deterioramento nel sistema di controllo degli stimoli rilevanti, essi non riescono a fornire alcuna indicazione circa modeste alterazioni nella capacità di reindirizzare passivamente il focus attentivo.

In questa prospettiva appaiono invece di estrema utilità i potenziali cerebrali evento-correlati (ERPs), con componenti elicitate da suoni rapidi che per alcune caratteristiche appaiono discriminabili rispetto alla stimolazione uditiva in corso.

Gli ERPs sono potenziali endogeni cerebrali che, elicitati e registrati con sofisticate tecniche di derivazione elettroencefalografica, esplorano l'attività della funzione associativa cerebrale “on line”, quali indicatori sensibili delle attività dei sistemi cortico-sottocorticali durante specifiche fasi del “processing” di uno specifico compito cognitivo. In effetti gli ERPs rappresentano una sequenza di processi (*componenti*) serialmente attivati, rappresentati sullo scalpo come fluttuazioni positive e negative della attività elettrica cerebrale e sono in relazione alla attività funzionale di processi cerebrali separabili.

Schematicamente l'ERP può riflettere: 1) il processo sensori-motorio legato all'informazione sensoriale; 2) la componente associativa della interazione tra processi informativi e processi memorizzati; 3) l'attività delle funzioni esecutive correlate con l'attività motoria; 4) i set anticipatori legati alla decodificazione, alla scelta operativa ed all'aggiustamento motorio; e infine 5) l'attività bioelettrica cerebrale legata ai processi attenzionali e di memorizzazione.

La funzione precipua degli ERPs risiede nella loro capacità di fornire informazioni riguardanti l'intero cervello mentre processa informazioni o prepara un'azione. Questa tecnica elettrofisiologica consente inoltre il superamento di alcuni problemi cui altre tecniche non sono in grado di ovviare: in effetti con gli ERPs è possibile ottenere dati riguardanti anche il processamento di segnali irrilevanti che non conducono ad un palese atto esecutivo, il processamento di informazioni dimenticate, e i meccanismi legati alla produzione di una risposta errata. Semplificando, i test psicometrici generalmente offrono informazioni riguardanti un risultato sintetico ottenuto mediante la messa in atto di processi multipli che non possono con questa metodica essere indagati singolarmente; è noto però che risultati simili possono essere il prodotto di percorsi operativi cerebrali differenti. In modo analogo le immagini cerebrali anche di tipo funzionale, rappresentano un sommario di molti sottoprocessi che si attivano durante la fase di acquisizione delle immagini. Al contrario gli ERPs riflettono il processamento delle informazioni a livello corticale in tempo reale, on line. Nonostante si sappia ancora poco sui correlati neurali e il significato funzionale delle componenti degli ERPs, essi ci hanno fornito informazioni – anche semplicemente speculative – che non sarebbe stato possibile ottenere attraverso la semplice conoscenza del “prodotto finale” di un processo cognitivo (Kotchoubey 2006).

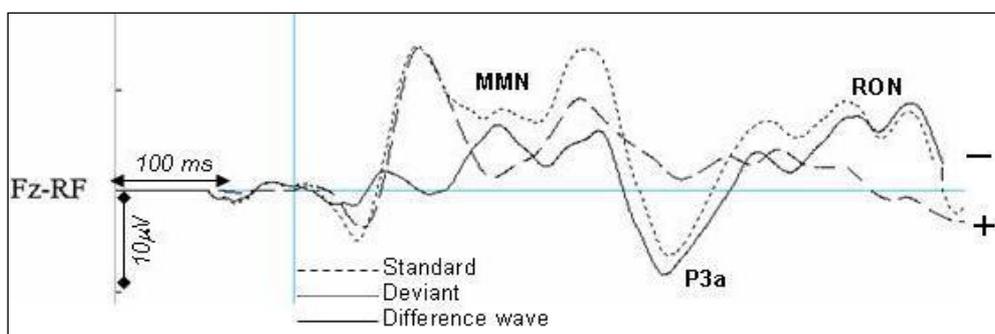
Gli ERPs sono dipendenti dal contenuto informativo dello stimolo: compaiono solo quando il soggetto presta attenzione allo stimolo e quando lo stimolo per convenzione è indicato come significativo. La comparsa degli ERPs dipende dunque più dalla significatività dello stimolo che dalle sue caratteristiche fisiche, ma dipende anche dallo stato del soggetto: dal livello di veglia, dalla direzione dell'attenzione, dalla memoria, dall'esperienza passata, dalle aspettative e dalle motivazioni. Gli ERPs vengono distinti in relazione ai paradigmi e alle modalità specifiche di stimolazione in complessi potenziali

positivi o negativi elicitati da un compito di discriminazione tra stimoli provvisti, per accordo, di significato specifico per il soggetti. Le diverse positività e negatività rifletterebero eventi diversi dei processi cognitivi. La modalità classica di elicitazione generica degli ERPs implica che il soggetto esaminato esegua una distinzione/classificazione tra stimoli diversi, alcuni dei quali dotati di significatività. La complessità del paradigma varia a seconda delle finalità dello studio.

Le componenti ERP in grado di indicare i diversi processi implicati lungo il corso del reindirizzamento dell'attenzione sono la MMN, la componente N1 e la P3a. La mismatch negativity (MMN) e la N1 indicano i casi in cui il sistema preattentivo ha rilevato suoni che trasportano informazioni precedentemente non disponibili, che possano richiedere un'elaborazione cosciente. La componente P3a, a sua volta, è considerata indice dello switching attentivo susseguente.

### MMN: Automatic Auditory Change Detection

La Mismatch Negativity (MMN) rappresenta la risposta elettrica cerebrale che compare quando nell'ambito di una stimolazione uditiva costante e ripetuta (standard) si inserisca uno stimolo che per qualche caratteristica acustica presenti un cambiamento discriminabile (deviant). Il "fenomeno MMN" potrà essere apprezzato attraverso la tradizionale registrazione elettroencefalografica e si configura come un potenziale evento-correlato cosiddetto "derivato". La componente MMN è, infatti, identificabile nell'ambito della "difference wave" ottenuta sottraendo il segnale ERP relativo allo stimolo frequente (standard) da quello generato dallo stimolo deviante (deviant).



Una condizione essenziale ai fini dell'elicitazione della MMN è che, prima dell'occorrenza dello stimolo deviante, si sia costituita una *rappresentazione* mnesica, "*memory trace*", dello stimolo standard, la cui durata è stimata intorno ai 5-10 secondi per soggetti giovani e tende a ridursi con l'età. Il processo che opera la produzione della MMN origina dalla discordanza (mismatch appunto) tra il suono in entrata e una traccia di memoria regolare della stimolazione uditiva precedente. Una MMN sarà allora elicitata tutte le volte che compare uno stimolo che violi tale rappresentazione differenziandosi, ad esempio, in termini di frequenza, intensità, timbro o localizzazione spaziale, e nessuna componente MMN sarà mai elicitata dallo stimolo standard di per sé, da suoni rari se presentati in maniera isolata in assenza di un treno di stimoli ripetuti, o da una variazione delle caratteristiche dello stimolo all'inizio della sequenza di stimolazione.

La MMN si definisce come una componente negativa che mostra sulle mappe topografiche dello scalpo la maggiore intensità sulle regioni temporali e frontali (Sams 1985), con una distribuzione lateralizzata dipendente solo dal task: emisfero destro per stimoli acustici semplici, emisfero sinistro per stimoli fonemici (Näätänen 1997, Shestakova 2002). Essa compare ad una latenza generalmente compresa tra 150 – 250 ms dall'onset dello stimolo. Tipicamente, il picco di latenza tende ad essere tanto più precoce quanto maggiore è la differenza tra gli stimoli presentati nel corso del task (magnitude of stimulus change). L'ampiezza della MMN risulta, inoltre, inversamente correlata alla probabilità di occorrenza dello stimolo deviant per cui, all'aumentare di questa si riscontra una riduzione di ampiezza.

La ricerca dei generatori della MMN ha portato all'identificazione di almeno due aree principali: a) la corteccia uditiva; b) la corteccia prefrontale (Giard 1990). Nell'ipotesi originaria avanzata da Näätänen e Michie nel 1979 si ritiene che nel processo di formazione della MMN ci sia una fase precoce di attivazione dei meccanismi sensoriali specifici che porta al riconoscimento preconscious di un cambiamento nello stimolo. La MMN sarebbe dunque generata da un processo automatico di identificazione del cambiamento in cui la discordanza viene rilevata quale confronto tra l'evento uditivo deviante e la rappresentazione mnesica sensoriale di aspetti regolari della stimolazione uditiva precedente (Näätänen 2001). Questo processo di "change-detection"

avviene prima della percezione cosciente nelle cortecce uditive, generando la sub-componente temporale della MMN. A questo punto si determina l'attivazione dei meccanismi frontali correlati con la discriminazione della "deviazione" dello stimolo e con "l'orienting response", e si genera la sub-componente frontale della MMN ed in parte della successiva P3a (Alho 1998), quali indicatori di un orientamento attentivo involontario ed eventualmente di una percezione consapevole dello stimolo raro (automatic-attention switching) (Giard 1990; Näätänen 1979; Rinne 2000, Näätänen, 1990, Näätänen 1992; Näätänen 1999). Questa teoria, la "model adjustment hypothesis", postula che il processo generatore della MMN sia separato dal processo afferente attivato sia dallo stimolo standard (frequente) che deviante (raro) e che pertanto sia coinvolta un'attività neuronale separata detentrica della traccia mnesica, necessaria per l'elicitazione della MMN (Näätänen 1997).

Una delle caratteristiche più importanti della MMN è che essa vien elicitata indipendentemente da dove venga indirizzato il focus attentivo del soggetto, anche quando, ad esempio, il soggetto è impegnato in un task estraneo a quello per la MMN, o alla stimolazione uditiva in generale. In altre parole, anche se l'ampiezza della MMN non è completamente indipendente dell'attenzione volontaria, *la sua elicitazione non viene influenzata dai processi top-down correlati al task.*

Anche se la MMN si elicita quando il suono in arrivo non si "adatta" alla serie degli stimoli precedenti, anche quando questi stimoli non si trovano al centro dell'attenzione del soggetto, il suono ignorato potrebbe portare informazioni potenzialmente rilevanti. In quest'ottica, il processo di generazione della MMN può essere considerato come un filtro dell'informazione: esso si attiva solo quando un suono non può essere (in modo preattentivo) "previsto" in base alla sequenza precedente di stimolazione, vale a dire quando costituisce un'informazione *nuova*. In questo senso dunque la MMN esprime un direzionamento passivo, bottom-up, dell'attenzione, alla stessa stregua delle risposte autonome associate allo switching attentivo involontario (riduzione della frequenza cardiaca, risposta di conduttanza cutanea).

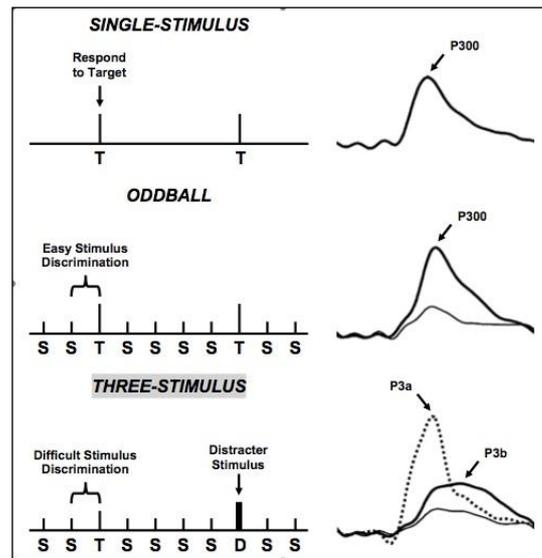
## **N1**

Un cambiamento in una sequenza di suoni regolare non è l'unica situazione in cui lo stimolo in entrata può segnalare qualche modifica potenzialmente importante per l'ambiente uditivo. Un suono inatteso, che compare dopo un periodo relativamente lungo di silenzio, o un suono con caratteristiche acustiche molto distanti da quelle generalmente riscontrate in un dato ambiente (un suono "novel"), probabilmente avranno accesso alla esperienza cosciente. Questi suoni notoriamente elicitano una N1 molto ampia. La N1 è una risposta ERP mandatoria che è sensibile agli effetti di refrattarietà. Un suono ripetuto con frequenza elevata elicitava una N1 di bassa ampiezza, mentre gli eventi uditivi salienti elicitano una N1 di ampiezza considerevolmente maggiore. Secondo Näätänen la N1 uditiva potrebbe riflettere un processo di reindirizzamento del focus attentivo, all'inizio dell'arrivo di un suono – in un background di stimoli - specialmente se nuovo. In questo senso, in effetti, i suoni novel, oltre a elicitare una N1 più ampia, elicitano anche la P3a indicando la loro potenziale capacità di catturare l'attenzione. In altre parole la componente N1 riflette il processamento automatico dello stimolo somministrato, indipendentemente se primo o Novel, ed è paragonabile ad uno shift attentivo passivo conseguente alla presentazione dello stimolo; il picco della N1 si colloca generalmente tra 80-120 ms identificato con ampiezza variabile sulle differenti aree dello scalpo.

## **P3a: orientamento alla novità**

La P300 è un potenziale positivo a lunga latenza (tra 300-350 ms) che riflette l'attività discriminativa del soggetto di fronte ad uno stimolo rilevante (target), che può essere di origine uditiva, visiva o somato-sensoriale. La latenza di questo potenziale è un utile indicatore della velocità con cui viene valutata la discriminazione sensoriale a livello cerebrale. Scoperta da di Sutton circa 50 anni fa (Sutton 1965), la P300 è considerata un fenomeno neuroelettrico cognitivo poiché viene elicitata in task in cui il soggetto attende e discrimina stimoli che differiscono l'uno dall'altro per una qualche caratteristica fisica.

La figura illustra schematicamente le varianti del paradigma “oddball” che è utilizzato abitualmente per elicitare la P300. Nel task a stimolo singolo lo stimolo target viene presentato raramente e in assenza di altri stimoli. Nel classico paradigma oddball, lo stimolo raro, target, viene presentato su un background di stimoli frequenti non target. Nell’oddball a tre stimoli,



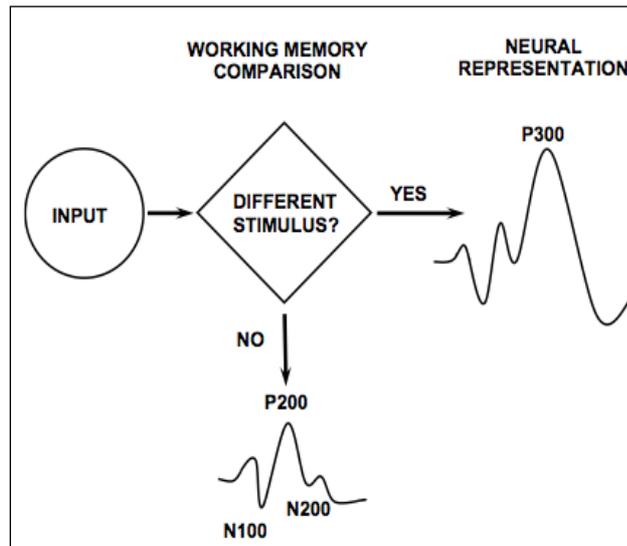
viene presentato un terzo stimolo, ancor più raro del target considerato distraente. Il soggetto deve rispondere mentalmente o fisicamente allo stimolo target (per es. contandolo mentalmente o schiacciando un pulsante non appena lo identifica), ignorando ogni altro stimolo. In ognuno dei tre task, lo stimolo target elicitava un ampio potenziale positivo che aumenta in ampiezza dalle regioni frontali a quelle parietali ed ha una latenza al picco di circa 300ms per uno stimolo uditivo, 400 ms per uno stimolo visivo in giovani adulti (Polich 2006).

La P300, secondo le teorie più recenti, è indice di quelle attività cerebrali che sottendono alla revisione della rappresentazione mentale dello stimolo indotta dallo stimolo stesso al fine di produrre una risposta appropriata (Polich, 2003). In termini di domini cognitivi classici, sembrano essere ugualmente implicate l'attenzione (per selezionare lo stimolo target dal treno di stimoli irrilevanti) e la working memory (per ritenere le caratteristiche degli standard al fine di operare un corretto confronto) (Linden, 2005).

Dopo un iniziale processamento sensoriale, lo stimolo corrente viene messo a confronto con lo stimolo precedente attraverso la working memory. Se non viene riconosciuto alcun cambiamento, lo “schema” del vecchio stimolo viene mantenuto e si elicitava solamente un potenziale evocato (uditivo o visivo), e le componenti N1, P2, N2. Se al contrario, lo stimolo è riconosciuto come diverso, i meccanismi attentivi vengono reclutati per determinare un aggiornamento della rappresentazione mnemonica dello stimolo, e la P300 viene elicitata. Questa cascata di eventi sembra essere associata anche

all'immagazzinamento di dati a lungo termine, poiché per stimoli già precedentemente conservati si produce una maggiore ampiezza.

L'ampiezza della *P300* aumenta al diminuire della probabilità e all'aumentare della "discriminabilità" dello stimolo target. L'ampiezza non dipende dunque dalla modalità

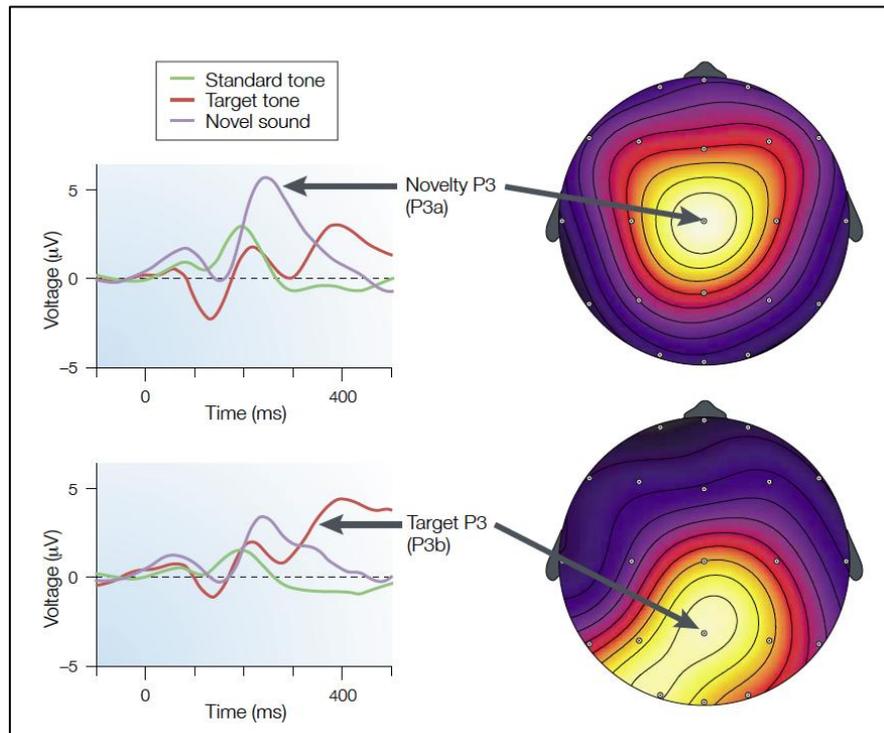


sensoriale, ma dalla categorizzazione di eventi bersaglio, "importanti e poco probabili" e dall'attenzione posta dal soggetto nell'eseguire il compito. Variazioni d'ampiezza della *P300* riflettono dunque il grado con cui l'informazione viene processata. Essa sembra dunque indicare l'attività cerebrale richiesta per il mantenimento della working memory quando la rappresentazione mentale dello stimolo ambientale viene aggiornata.

La latenza aumenta quando il target è più difficile da discriminare dagli standard, ma non quando il tempo di risposta aumenta per altre ragioni (ad esempio per una disabilità motoria); essa perciò consente di separare la velocità mentale di valutazione di uno stimolo dalla selezione e messa in atto di una risposta. È parzialmente dipendente dalla modalità sensoriale con cui viene somministrato lo stimolo, risultando aumentata per stimoli visivi, e di minore entità per stimoli uditivi e somato-sensoriali. È considerata una misura della velocità di classificazione dello stimolo, correlata ai processi di selezione della risposta, e si associa con l'efficienza cognitiva, aumentando con l'invecchiamento fisiologico, e aumentando drammaticamente in corso di demenza.

Con paradigmi oddball in cui vengono introdotti degli stimoli di cui il soggetto non era stato informato (novel) la componente *P300* si sposta anteriormente con un'ampiezza massima a livello fronto-centrale, un picco di latenza minore e si abitua piuttosto rapidamente. Questa componente *p3* anteriore focalizzata alla novità dello stimolo costituisce la cosiddetta *p3a* per distinguerla dalla *p3b* che si origina durante il classico task oddball. La *p3a* presenta dunque una

distribuzione più anteriore, una latenza inferiore alla p3b ed ha un aspetto più fasico, con un rapido ritorno verso la linea di base del potenziale, rispetto alla p3b che avrebbe un aspetto più tonico (di maggiore durata). Questo potenziale è stato interpretato in termini di attivazione del lobo frontale e si associa a un reindirizzo dell'attenzione. Si parlerà dunque di "complesso P300", che si compone di più sottocomponenti che emergono separatamente manipolando le caratteristiche del task (Polich 2003).

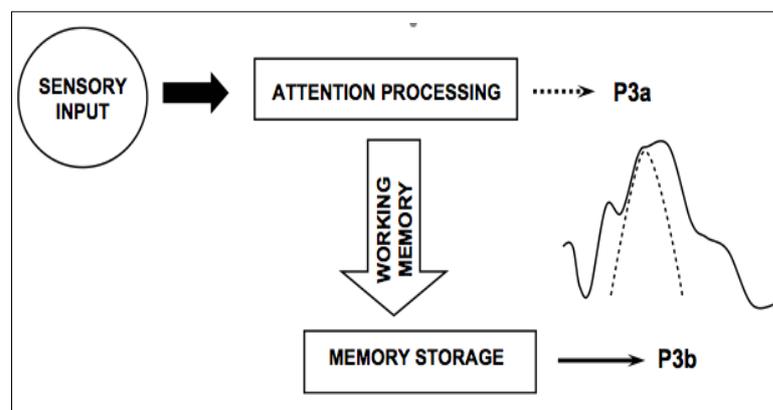


Differenti caratteristiche dello stimolo, o diversi disegni del task, determinano una diversa topografia della P300 sullo scalpo, suggerendo che siano reclutati circuiti neuronali sovrapposti, dotati di un diverso ruolo funzionale, con un'iniziale p3a fronto/centrale e una successiva p3b parietale. Il contesto dello stimolo, definito dal grado di somiglianza fisica fra gli stimoli, che determina la difficoltà del task, rende ragione del focus attentivo impiegato e determina quindi la genesi della p3a.

Le caratteristiche funzionali della novelty P3, e i processi cognitivi di cui essa potrebbe essere valido indice, sono stati un argomento di ricerca piuttosto importante nell'ambito dello studio della risposta d'orientamento di fronte alla novità dello stimolo (Friedman 2001). I risultati di questi studi hanno dimostrato quattro importanti caratteristiche della P3a. In primo luogo, le

risposte P3a presentano abitudine dopo presentazioni successive di stimoli novel, indicando che più questi stimoli diventano prevedibili, più l'entità della risposta diminuisce (Knight 1984, Ranganath 1999, Kazmerski 1995). In secondo luogo, le risposte P3a non sono legati ad alcuna particolare modalità sensoriale: risposte P3a simili sono state osservate dopo stimolazione visiva, uditiva e somatosensoriale (Knight 1996, Knight 1997). In terzo luogo, anche se la P3a è tipicamente meglio elicitata sperimentalmente da suoni complessi, un potenziale simile può essere ottenuto con stimoli semplici, a condizione che siano contestualmente devianti (Simons 2001). Quarto, nonostante la manipolazione del task possa influenzare l'entità della P3a, uno stimolo può elicitare una P3a robusta anche se è irrilevante ai fini del task (Courchesne 1975) o se viene ignorato (Squires 1975, Ranganath 1999, Friedman 1998). La precocità della latenza della P3a, insieme con le caratteristiche funzionali sopra descritte, indicano che la novelty P3 riflette l'attività di una rete neurale deputata a un orienting rapido (Ranganath 2003).

La valutazione del nuovo stimolo nel contesto dello stimolo precedente, determina invece la genesi della p3b. E' dunque ragionevole ritenere che la



p3a venga determinata dall'attenzione focale precoce posta nei confronti di uno stimolo esperito per la prima volta, mentre la p3b sia dovuta a un processamento dello stimolo suddetto che prevede un confronto con le informazioni immagazzinate in memoria. Se la richiesta di discriminazione dello stimolo aumenta il grado di attenzione focale richiesta dal task, la p3a potrebbe indicare l'operatività di uno specifico network attentivo automatico in risposta alla difformità dello stimolo.

I cosiddetti generatori neuronali della p300 devono essere ancora identificati

con esattezza; date le operazioni attentive e mnesiche implicate nell'origine della P300, i primi studi atti a determinare i generatori della P300 si sono focalizzati sulle strutture ippocampali: questi studi hanno dimostrato che la p3b è generata da aree ippocampali nel lobo temporale mediale (Halgren 1980). Soggetti con lesioni dei lobi frontali presentano una chiara diminuzione della p3a: il lobo frontale è dunque fondamentale per la genesi della p3a e per il controllo dell'attenzione (Knight 1984). Questi studi hanno notevoli implicazioni speculative: la discriminazione fra stimolo target e stimolo standard in un paradigma oddball si ipotizza produca l'attivazione di lobo frontale che ingaggia il focus attentivo richiesto dal task. ERPs e fMRI hanno dimostrato l'attivazione della corteccia frontale per la rilevazione di stimoli rari o di allarme. La p3a è correlata a modificazioni che avvengono a livello della corteccia cingolata anteriore quando uno stimolo nuovo rimpiazza i contenuti della working memory, e la comunicazione di tale cambiamento si trasmette ai meccanismi di mantenimento di tale nuova rappresentazione a livello temporale inferiore. La p3b si produce quando lo stimolo richiede l'attenzione del lobo frontale, e le risorse attentive vengono allocate nella corteccia associativa per un aggiornamento della memoria.

Anche i sistemi neurotrasmettitoriali alla base della P300 sono ancora poco chiari sebbene i dati disponibili facciano ritenere possibile che i processi frontali implicati nella p3a siano fondamentalmente dopaminergici (Stanzione 1991) mentre quelli parietali implicati nella p3b siano da mettere in relazione alla noradrenalina e all'attività del locus coeruleus.

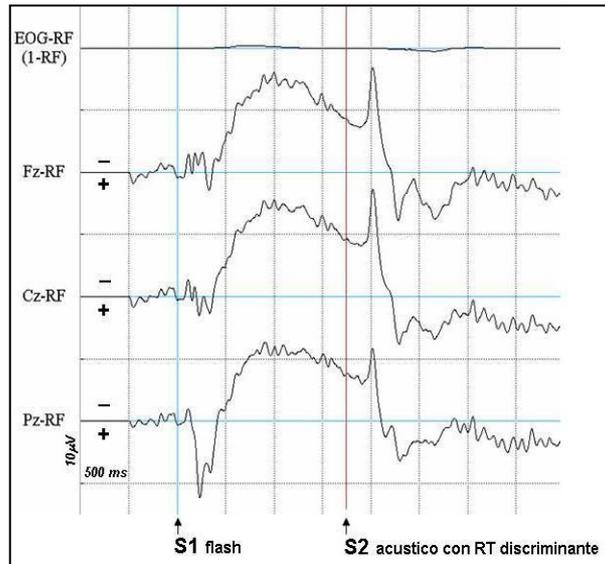
### **CNV: l'attenzione in un compito di condizionamento operante**

La CNV (contingent negative variation) è un potenziale lento a polarità negativa che si genera tra due stimoli sensoriali: il primo (S1) è uno stimolo di avvertimento; il secondo stimolo (S2), inviato dopo un intervallo di circa 1-2 sec, ha valore imperativo per il soggetto che dovrà dunque eseguire un compito discriminante di tipo motorio. Gli stimoli S1 e S2 possono essere di diverse modalità, come ad esempio flash seguito da tono acustico.

Elicitata per la prima volta da Grey Walter nel 1964 si definisce contingent in quanto viene elicitata esclusivamente quando si stabilisce una relazione di contingenza fra i due segnali, il primo, S1, agente come stimolo di warning e il

secondo, S2, come stimolo imperativo, in cui la CNV è la risposta condizionata a S1, nella prospettiva pavloviana presa in prestito da Grey Walter di condizionamento operante; in alcuni successivi esperimenti lo stesso Grey Walter osservò una evidente riduzione del potenziale in condizioni di omissione di S2. Tale dato è stato interpretato nel contesto dei processi di aspettativa, nel senso che, alla luce della “probabilità soggettiva”, a S1 seguirà S2; per tale motivo chiamò la CNV “expectancy wave”.

Quest’ampia negatività protratta e diffusa prevalente sulle derivazioni anteriori; compare fra i 400 e 500 ms dallo stimolo S1, modificando la baseline dei segnali derivati dallo scalpo e si conclude con il ritorno alla baseline dopo lo stimolo S2 con comparsa della P300. Abitualmente la negatività si interrompe dopo il secondo stimolo, talora però persiste oltre



tale stimolo e prende il nome di PINV, *Post-imperative Negative Variation*, che rappresenta il tardivo ritorno alla baseline dopo lo stimolo imperativo.

La CNV risulta dunque essere la traduzione elettrofisiologica della capacità neuronale di associare 2 stimoli; può essere associata all’intenzione di agire, allo stato motivazionale, o ancora alla capacità di indirizzare l’attenzione. Attraverso questo tipo di ERPs dunque è possibile valutare l’attenzione conativa e la motivazione durante l’esecuzione di un paradigma motorio condizionato. A questo proposito è interessante segnalare il modello teorico sviluppato da Tecce nel 1972 che postula che l’ampiezza della CNV varia in maniera lineare con i processi di attenzione volontaria e in maniera esponenziale con il livello di vigilanza. Secondo questo schema l’ampiezza della CNV è progressivamente maggiore all’avvicinarsi al livello considerato “ottimo” di vigilanza, livello prima o dopo del quale essa tende a diminuire (Tecce 1972, Tecce 1976). In effetti all’interno della CNV si riconoscono perlomeno tre subcomponenti che riflettono sequenzialmente l’orientamento (componente precoce), la scelta operativa, e l’aggiustamento motorio

(componente tardiva), ognuna con una differente distribuzione topografica sullo scalpo. La componente precoce o *early component*, che segue lo stimolo warning, massima in regione frontale mediana, riflette una *orienting response*, cioè una risposta di orientamento a S1. L'ampiezza di questa componente precoce può essere infatti modulata in base alle proprietà fisiche di S1, in relazione alla *modalità* (Gaillard, 1976) o *intensità* di questo (Loveless 1975) e varia dipendentemente dall'*arousal* fisiologico. La *late component* è attualmente ritenuta espressione della sommazione di potenziali generati dalla anticipazione di S2, di processi attentivi e di potenziali per la preparazione motoria (Hamano 1997) ed è più rappresentata posteriormente, a livello delle aree parietali. Questi processi terminano abitualmente rapidamente dopo S2 per lasciare posto a un plateau fino all'arrivo della coppia di stimoli successiva.

**ORIENTING ATTENTIVO  
NELLA MALATTIA DI PARKINSON**

## **I DISTURBI ATTENTIVI NELLA MALATTIA DI PARKINSON: STATO DELL'ARTE**

La problematica relativa al deterioramento cognitivo nelle sindromi parkinsoniane costituisce un argomento di dibattito estremamente attuale.

Siamo lontani da quando lo stesso James Parkinson nel 1817 diceva “... *the senses and the intellect remain uninjured*” (Parkinson 1817). I pazienti parkinsoniani hanno un rischio di sviluppare demenza 6 volte maggiore rispetto alla popolazione sana (Bosboom 2004), e dopo 10 anni di malattia fino al 40% dei pazienti risulta demente (Emre 2003, Aarsland 2001). L'evoluzione temporale della demenza (sviluppo non antecedente a 1 anno dall'esordio dei sintomi motori) accanto a una soddisfacente risposta alla L-dopa rimane il solo criterio diagnostico attualmente utilizzato per differenziare la Malattia di Parkinson + Demenza (PDD) dalla LBD. In sostanza, i parkinsoniani dementi condividono con la LBD profilo cognitivo, performances attentive, caratteristiche neuropsichiatriche, disturbi del sonno, disfunzione autonoma, severità del parkinsonismo, *sensibilità ai neurolettici* e risposta agli inibitori delle colinesterasi (Mc Keith 2005). Inoltre, il profilo cognitivo del PDD si differenzia da quello della malattia di Alzheimer (AD), essendo il deficit di attenzione uno dei più forti predittori di PDD (Bronnick 2007). Oltre a disturbi dell'attenzione, le disfunzioni visuospatiali ed esecutive sono fra i segni più caratteristici, e i sintomi cognitivi tipicamente fluttuano (Troster 2008). I pazienti con PDD mostrano prestazioni peggiori rispetto ai pazienti AD in compiti di attentional demanding e in quelli che richiedono abilità esecutiva.

Osservazioni recenti hanno dimostrato che un deficit delle funzioni cognitive può essere presente già all'esordio di malattia (24-36% di pazienti con nuova diagnosi di MdP) (Muslimovic 2005, Foltynie 2004). Il profilo cognitivo di questi pazienti ricalca qualitativamente quello dei PDD con un coinvolgimento, evidentemente, meno severo ed esteso.

Fra i deficit cognitivi più frequentemente osservati nella MdP vi sono i deficit

delle funzioni esecutive, specie nella capacità di pianificazione (*Planning*), nella capacità di elaborazione di strategie per raggiungere determinati obiettivi (*Problem-solving*) e nella capacità di modificare tali strategie in relazione a modificazioni del contesto (*Set-shifting*); deficit attentivi; deficit visuospaziali; deficit mnesici in particolare nella memoria di lavoro (*Working Memory*) e procedurale (apprendimento di procedure motorie) (Dubois 1997, Pillon 2003, Owen 2004). Accanto a queste disfunzioni è possibile riscontrare deficit nella fluenza verbale, nella categorizzazione semantica e nell'ordinamento temporale di eventi (Bosboom 2004, Frederici 1993, Kaan 2003).

Sebbene i dati presenti in letteratura indichino in effetti un maggior coinvolgimento della sfera esecutiva nella MdP (Foltinyie 2004), il deficit attentivo sta acquistando sempre maggiore rilevanza nell'ambito dei sintomi cognitivi (Zgaljardic 2003, Ballard 2002, Woollacott 2002, Rowe 2002, Bouquet 2003), ed esistono chiare evidenze circa deficit riguardanti l'attenzione selettiva visiva (Poliakoff 2003) o uditiva (Sharpe 1992).

Lo studio delle funzioni cognitive nella MdP mediante l'utilizzo di test neuropsicologici ha fornito un prezioso supporto nell'identificazione di un pattern cognitivo comune in questa malattia; un'accurata valutazione del processamento delle informazioni con queste tecniche di indagine può, tuttavia, risultare inficiata dalla presenza del deficit motorio (Li 2005). Le tecniche psicofisiologiche, tramite lo studio di potenziali evocati evento-correlati (Event-Related Potentials - ERPs), hanno consentito di identificare e quantificare selettivi deficit cognitivi nella MdP superando tale limite, e fornendo dunque utili informazioni sui processi elaborativi cerebrali correlati alla decodificazione, alla scelta operativa e all'aggiustamento motorio, con i relativi stadi anticipatori, legati principalmente alla componente attentiva (Tachibana 1997a, Tachibana 1997b, Rugg 1997, Minamoto 2001). Innanzitutto, molti studi psico-fisiologici, soprattutto correlati alla componente volontaria del movimento, hanno messo in luce come le risposte motorie volontarie siano diversamente elicitate in base al tipo di stimolazione sensoriale utilizzata. Si distinguono fondamentalmente due modalità di risposta motoria: alcuni compiti motori richiedono al soggetto la elicitazione di una risposta comportamentale autoiniziata e generata esclusivamente da uno "stimolo interno" (internal cue), quindi pensato; altri vengono invece innescati

e guidati da informazioni sensoriali fornite dall'ambiente esterno (external cues) (Brown 1998). I pazienti parkinsoniani presentano difficoltà selettive nell'esecuzione di movimenti volontari, specialmente se le azioni sono sequenziali, bimanuali (Fleminger 1992, Samuel 1997), costrette nel tempo ed internamente guidate (Cunnington 2002). Infatti, questi pazienti presentano performances cognitive peggiori in compiti nei quali devono generare una risposta operativa cerebrale sulla base della propria ideazione psicomotoria (Flowers 1995, Robertson 1999). In tal senso, numerosi studi hanno dimostrato come l'attenzione svolga un ruolo di primo piano nell'esecuzione di una strategia; in particolare è stato dimostrato che l'attenzione finalizzata migliora la performance (Canning 2005).

La capacità dunque di orientarsi correttamente allo stimolo, processarlo in maniera efficace ed eventualmente selezionarlo rappresentano delle funzioni critiche nel paziente parkinsoniano.

Esistono, come già descritto in precedenza, due modalità distinte di orienting. L'orienting spaziale è stato utilizzato maggiormente negli studi in questo campo e viene usato come paradigmatico rispetto alle funzioni di orienting attentivo, anche nella MdP. L'orientamento "overt", o esplicito, consiste nel produrre un movimento oculare nella direzione di una posizione di particolare interesse, mentre l'orienting "covert", o implicito, prevede uno shift attentivo in assenza di movimenti oculari, mentre gli occhi rimangono fissati altrove. Diversi studi hanno esaminato l'orientamento overt nella MdP, e vi è consenso generale circa il fatto che il controllo internamente guidato dei movimenti oculari attraverso saccadi volontarie è carente nei pazienti parkinsoniani (Briand 1999, Crawford 1989, Crevits 1997, O'Sullivan 1997). Così, gli studi di overt orienting nella MdP suggeriscono deficit un nel controllo volontario (interno), ma nessun deficit nel controllo attentivo esternamente guidato (Kitagawa 1994, Briand 1999).

In confronto al numero relativamente elevato di studi che hanno valutato l'orientamento esplicito nella MdP, pochi studi hanno indagato l'orienting implicito e hanno riportato risultati spesso discordanti trovando deficit minimi o assenti nelle popolazioni di pazienti studiate (Yamada 1990, Wright 1990, Sharpe 1990, Rafal 1984, Bennett 1995). Un'intrinseca debolezza di questi studi è stata l'incapacità di manipolare i task in modo da separare

completamente il controllo volontario da quello riflesso: i risultati ottenuti dunque, potrebbero essere inficiati dal peso relativo del noto deficit nel controllo volontario dell'orienting. Solo due studi hanno approfondito gli effetti del cue esterno spaziale nell'orienting covert con task che reclutassero shift attentivi sia volontari che involontari (Filoteo 1997, Yamaguchi 1998). Entrambi gli studi hanno riportato che i pazienti parkinsoniani mostravano un effetto relativamente normale per cues internamente guidati, sino a un certo intervallo temporale fra i due stimoli (max 500ms; oltre gli 800ms vi era un crollo dell'effetto facilitatorio del cue sull'orienting) indicando un deficit nella attenzione sostenuta. Non erano presenti invece deficit nell'attenzione involontaria in questi pazienti così studiati; vi era però un deficit nell'inibizione di ritorno, fenomeno fisiologico caratterizzato da un rallentamento nella risposta allo stimolo target presentato nella stessa sede dello stimolo precedente (Briand 2001, Poliakoff 2003).

L'attenzione non è più considerata come una funzione unitaria, ma piuttosto come una serie di processi che interagiscono fra loro e possono essere separati in "attenzione selettiva", "vigilanza" e funzione di controllo (Bronnick 2006, Parasuraman 1998). L'attenzione selettiva agisce per selezionare una parte o uno degli stimoli che ci circondano a scapito di altri stimoli. La vigilanza, o attenzione sostenuta, descrive la capacità di individuare e rispondere a cambiamenti dell'ambiente nel tempo. L'attenzione può essere descritta infine anche come una componente delle funzioni di controllo esecutivo, che comprendono l'elaborazione di molteplici stimoli simultanei per rendere possibili funzioni di multitasking, di set-shifting, pianificazione e sequenziamento.

Sebbene i gangli della base siano comunemente considerati coinvolti prevalentemente nel controllo e nella programmazione motoria, più di recente sono stati implicati anche nel behaviour cognitivo di più alto livello (Dubois 1997, Early 1989, Hikosaka 1983, Robbins 1991). La base neuropatologica della MdP risiede in una perdita di innervazione dopaminergica a livello dei nuclei della base, ed i pazienti parkinsoniani presentano deficit in una serie di paradigmi cognitivi (Downes 1993, Georgiou 1994, Horstink 1990, Weingartner 1984).

I sistemi attentivi però appaiono mediati soprattutto dai circuiti colinergici

frontali e dal processing talamocorticali (Amici 2007). La modulazione volontaria, o "top-down", dell'attenzione si verifica quando la corteccia prefrontale attiva il nucleo basale di Meynert direttamente attraverso le sue proiezioni glutaminergiche. Il controllo top-down avviene anche tramite connessioni intracorticali fra cortecce sensoriali primarie (la corteccia parietale posteriore e lobi occipitali), dove l'ACh pur sopprimendo la trasmissione sinaptica intracorticale, mantiene il trasferimento di informazioni talamocorticale (Yu 2005). Anche i task sotto il controllo "Bottom-up", o "cognitively demanding tasks", attivano il nucleo basale di Meynert direttamente provocando il rilascio di ACh, ma la maggior parte degli effetti di ACh sul talamo avviene attraverso il nucleo peduncolo-pontino. La neuropatologia della MdP, che comprende grovigli neurofibrillari, corpi di Lewy, o perdita di neuroni nel nucleo basale di Meynert, spiega la compromissione sia della funzione di arousal che dell'attenzione selettiva (Perry 1999).

Le basi neurochimiche della disfunzione esecutiva sono probabilmente multifattoriali con coinvolgimento dei sistemi dopaminergico, colinergico, e noradrenergico (Emre 2003), sebbene vi sia crescente evidenza da studi di imaging e neuropatologici del ruolo della perdita dei neuroni colinergici alla base di tali deficit. Studi di imaging supportano l'idea che la degenerazione del sistema colinergico nella malattia di Parkinson possa essere responsabile di una serie di sintomi motori e non motori, tra cui disfunzione cognitiva (Bohnen 2006), la depressione e apatia (Bohnen 2007), le cadute e l'instabilità posturale (Bohnen 2009). Anche studi autoptici indicano che un deficit colinergico mesencefalo-frontale è più grave nei pazienti con corpi di Lewy che in AD (Tiraboschi 2000). Inoltre, in pazienti AD con corpi di Lewy diffusi, i deficit colinergici nel caudato, corteccia frontale, temporale e parietale sono più marcati che nell'AD puro (Langlais 1993). L'avvento della tomografia a emissione di positroni (PET) offre l'opportunità di misurare in vivo l'acetilcolinesterasi (AChE), un marker dell'attività colinergica corticale. Studi di PET in soggetti con AD e PDD, sintomatologicamente sovrapponibili, hanno dimostrato una maggiore riduzione dell'attività corticale colinesterasica in PDD rispetto AD (Bohnen 2003). È interessante notare che la riduzione dell'attività corticale colinesterasica era maggiore anche in parkinsoniani non dementi

rispetto a pazienti con AD. Così, degenerazione del sistema colinergico proencefalico sembra verificarsi nelle prime fasi della MdP, con un deterioramento cognitivo che si associa a maggiore perdita colinergica corticale (Shimada 2009). In altre parole la riduzione dell'attività AChE correlata con peggiori prestazioni nei test esecutivi e attentivi, appare un tratto distintivo del tipo di compromissione cognitiva presente nella MdP (Bohnen 2006).

L'Acetilcolina (ACh) a livello cerebrale è fondamentale prodotta attraverso 3 principali sistemi (Aosaki 2010). Gli interneuroni colinergici che costituiscono ca 1-2% dei neuroni striatali intrinseci responsabili della quota di ACh presente a livello dello striato (Zhou 2002). Il nucleo basale di Meynert (nbM), nucleo proencefalico, maggiore responsabile dell'input colinergico alla corteccia cerebrale e a selettivi nuclei del talamo (Perry 1999). Il nucleo peduncolopontino (PPN) che fornisce la maggioranza dell'input colinergico al talamo con proiezioni allo striato, al cervelletto e al tronco encefalo (Pahapill 2000). Il PPN ha connessioni reciproche con i nuclei della base, in particolare con sostanza nera, nucleo subtalamico, globo pallido interno (Mena-Segovia 2004); si trova a livello del tegmento pontomesencefalico caudale e comprende una quota significativa di neuroni colinergici (oltre che glutammato, GABA e dopamina) (Jenkinson 2009). Nella MdP la degenerazione neuronale coinvolge anche i neuroni colinergici del PPN (Jellinger 1988, Zweig 1989, Rinne 2008), e del nbM (Jellinger 2006, Zweig 1993, Arendt 1983, Nakano 1984), mentre il sistema colinergico striatale appare sostanzialmente risparmiato dal processo neurodegenerativo (Calabresi 2006). La degenerazione di queste strutture è fortemente correlata al declino cognitivo in particolare delle funzioni attentive presente nei pazienti parkinsoniani (Yarnall 2011).

## **PARTE SPERIMENTALE**

### **Risposta d'orientamento nella malattia di Parkinson: ruolo del controllo bottom up**

Scopo di questo studio era valutare la risposta di orientamento nelle sue

componenti precoci preattentive e in quelle tardive volontarie, in soggetti affetti da malattia di Parkinson, utilizzando paradigmi psicofisiologici che evidenziassero il ruolo del controllo bottom up nella fase di orienting attentivo.

## **SOGGETTI E METODI**

Abbiamo condotto uno studio caso-controllo mettendo a confronto 19 pazienti parkinsoniani e 19 controlli sani. I pazienti sono stati reclutati consecutivamente dall'ambulatorio per lo studio dei Disordini del Movimento del nostro Dipartimento; i controlli, appaiati per età ( $\pm 2$  anni) e sesso sono stati reclutati nel medesimo arco di tempo, fra il personale tecnico, amministrativo e medico dell'Istituto.

La diagnosi di Malattia di Parkinson veniva posta seguendo i criteri clinici della U.K. Parkinson's disease Society Brain Bank (Hughes 1992). Le caratteristiche di malattia sono descritte nella tabella 1.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a:

- Indagine anamnestica accurata, volta a rilevare eventuali patologie concomitanti. Nei soggetti affetti da MdP in particolare sono state indagate l'età d'esordio della malattia, la durata di malattia, le caratteristiche della malattia all'esordio (forma clinica e lato interessato all'esordio), l'eventuale presenza di complicanze a lungo termine (fluttuazioni motorie, discinesie, allucinazioni). A completamento è stata effettuata un'anamnesi farmacologica dettagliata (anni di terapia, dose totale espressa in L-dopa equivalenti).
- Esame neurologico: il grado di severità della MdP è stato valutato mediante la scala di Hoehn-Yahr (Hoehn 1967) e il livello di compromissione motoria attraverso la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS - parte III) (Lang 1989). La valutazione è stata effettuata in ON.
- RM encefalo
- Batteria di scale autosomministrate atte a valutare: lo stato dell'umore (Beck Depression Inventory - BDI) e lo stato d'ansia, di stato e di tratto, (State and Trait Anxiety Inventory - STAI -1 e STAI -2);

- Valutazione neuropsicologica comprendente il MMSE per escludere la presenza di demenza
- Valutazione psicofisiologica mediante la registrazione dei Potenziali Evento-Correlati o Event Related Potentials (ERPs)

## **Valutazione Psicofisiologica**

### ***Registrazione***

Per l'esecuzione dei task i pazienti erano seduti su una sedia confortevole posta in una stanza faradizzata, insonorizzata e in penombra, indossando una cuffia e tenendo in mano un pulsante. Il segnale elettrofisiologico è stato registrato attraverso elettrodi esploranti Ag/AgCl collocati a F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz e P4, secondo il Sistema Internazionale 10-20; tutti gli elettrodi avevano un riferimento bimastrale. La terra era rappresentata da un elettrodo sito sulla fronte. I movimenti oculari (EOG, elettro-oculogramma) sono stati registrati con due elettrodi posti uno al di sopra e uno al di sotto dell'occhio sinistro. La resistenza degli elettrodi è stata mantenuta < 5 KOhm. I trial contaminati da artefatti oculari sono stati reiettati. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a 2 paradigmi.

### ***Paradigmi di stimolazione***

#### ***Mismatch Negativity***

Il task si componeva di due blocchi consecutivi di stimoli acustici. Ogni blocco consisteva in una sequenza pseudo-randomizzata di 500 stimoli acustici di cui 400 standard (1000 Hz – uguale tra i due blocchi) e 100 deviant. Nel primo blocco gli stimoli deviant (deviant 1) presentavano una frequenza di 1100 Hz; nel secondo blocco gli stimoli deviant (deviant 2) avevano una frequenza pari a 1200 Hz. L'intervallo interstimolo era di 1 s. Il tempo di analisi era pari ad 1 s: da -100ms prima dello stimolo acustico a +900ms.

La durata complessiva del task era di circa 20 minuti; durante la registrazione è stato chiesto ai soggetti di guardare un film muto riassumendone brevemente il contenuto al termine della prova.

### *P3a*

Venivano inviati 100 stimoli così suddivisi: 60 frequenti (1000Hz), 30 rari target (2000Hz), che il soggetto doveva contare mentalmente, e 10 stimoli novel inattesi (500Hz). La stimolazione era randomizzata (e diversa per ciascun soggetto), con un intervallo inter-stimolo variabile compreso fra 3000-7000 ms. Sulle tracce relative agli stimoli novel è stato considerato un tempo di analisi di 1 s: da -100ms prima dello stimolo acustico a +900ms.

### **Misure**

La MMN è definita dal picco di negatività compreso tra 150-250 ms nell'ambito della difference wave calcolata sottraendo la traccia mediata degli stimoli standard alla traccia mediata degli stimoli deviant. Sono state così ottenute 2 MMN (per il deviant 1 e per il deviant 2) di cui si sono misurate ampiezza e latenza in regione fronto-centrale. In corso di analisi il segnale è stato filtrato ricorrendo ad una banda passante compresa tra 0.1 e 20 Hz. Il valore della baseline è stato calcolato sui 100 ms antecedenti lo stimolo acustico.

La P300, identificata come il picco positivo nell'intervallo di tempo compreso tra 250 e 450 ms dopo lo stimolo acustico, è stata misurata in ampiezza e latenza in regione frontocentrale. Il valore della baseline è stato calcolato sui 100 ms antecedenti lo stimolo acustico. Sono state inoltre misurate le latenze delle componenti N1 (evocata dalla stimolazione uditiva, identificata come il picco negativo tra 50 e 150 ms), P2 ed N2. Sono stati infine calcolati il numero di prove corrette ed il numero di errori effettuati.

L'EEG è stato amplificato con sistema multifunzione Mizar Sirius EEG-EP digitale. L'acquisizione e l'analisi del segnale sono state ottenute con software Galileo NT. L'acquisizione dei dati è stata eseguita attraverso un sistema di interfaccia PC EBNet.

L'analisi statistica è stata condotta per le variabili categoriche mediante il chi-quadro e per le variabili continue con il T di Student per campioni indipendenti (se distribuite normalmente) e il test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti (se non distribuite normalmente). Le analisi di regressione lineare sono state effettuate utilizzando i coefficienti di Pearson e Spearman. Un

valore della  $p < 0.05$  è stato considerato staticamente significativo. Le analisi statistiche sono state condotte con il software SPSS (Versione 18.0). I valori ottenuti sono espressi come valore medio  $\pm$  la deviazione standard.

## **RISULTATI**

### **Caratteristiche demografiche**

I pazienti con MdP e i controlli non presentavano differenze relative alle loro caratteristiche demografiche con particolare riferimento ad età, sesso, scolarità. Le caratteristiche di malattia così come le caratteristiche demografiche del campione sono riportate nella tabella 1.

I pazienti non presentavano livelli di depressione patologici e i valori della BDI erano sovrapponibili a quelli dei controlli.

I livelli di ansia misurati attraverso i valori di STAI-1 e STAI-2 erano significativamente diversi tra pazienti e controlli: i pazienti parkinsoniani presentavano valori lievemente aumentati sia nell'ansia di stato (valore medio STAI-1=37,10;  $p=0.041$ ) che di tratto (valore medio STAI-2=40,05;  $p=0.005$ ). Non vi erano correlazioni fra i valori di ansia e depressione e le misurazioni elettrofisiologiche, né con le caratteristiche di malattia, eccetto che per una correlazione negativa fra dose media di terapia e livelli di ansia di stato ( $r = -0.459$   $p=0.048$ ).

### **Valutazione psicofisiologica**

#### *Paradigma MMN*

La latenza della componente MMN è risultata significativamente aumentata sia per la traccia derivata sul primo deviante ( $p=0.025$ ) che sul secondo ( $p=0.043$ ) nel gruppo dei pazienti parkinsoniani rispetto ai controlli. Al contrario, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nelle ampiezze fra i due gruppi.

La latenza della MMN sul secondo deviante mostrava una correlazione significativa e positiva con la durata della terapia dopaminergica ( $r=0.662$   $p=0.004$ ), e il dosaggio medio giornaliero ( $r=0.441$   $p=0.037$ ).

### *Paradigma P3*

La componente P3a è stata elicitata in tutti i soggetti arruolati. Non sono emerse differenze nelle latenze delle componenti N1-P2; al contrario, le latenze della componente N2 ( $p=0.029$ ) e della componente P3a ( $p=0.050$ ) erano significativamente prolungate nei soggetti affetti da MdP rispetto ai soggetti di controllo.

Le ampiezze delle componenti N1-P2 erano significativamente differenti fra i due gruppi: in particolare, la componente N1 presentava un'ampiezza più ridotta nel gruppo dei pazienti rispetto ai controlli ( $p=0.047$ ), al contrario la P2 risultava più ampia ( $p=0.047$ ). Non sono state rilevate differenze nelle ampiezze delle componenti tardive N2 e P3.

Non sono emerse correlazioni tra le latenze e le ampiezze della componente P3a e le caratteristiche cliniche di malattia, in particolare l'età di insorgenza e la durata di malattia, la durata di assunzione di terapia e la severità di malattia. La latenza della p3a è risultata correlare positivamente con il dosaggio medio giornaliero di terapia dopaminergica ( $r=0.590$   $p=0.008$ ).

I risultati summenzionati sono riassunti nella tabella 2.

## **DISCUSSIONE**

Scopo di questo studio era valutare l'orienting attentivo, nella sua componente precoce, preattentiva involontaria e nella sua componente più tardiva e volontaria in soggetti affetti da MdP.

Deficit attentivi sono stati ampiamente dimostrati in pazienti parkinsoniani, anche non dementi e in fase precoce di malattia.

Al contrario, pochi studi sono stati finora condotti in questa categoria di pazienti con lo scopo di evidenziare deficit in fenomeni attentivi non selettivi, qual è appunto la risposta di orienting ad uno stimolo nuovo o saliente.

L'aumento della latenza della MMN sia per il primo deviant (più difficile da discriminare) che per il secondo deviant (con caratteristiche di frequenza di suono più dissimili dallo standard e quindi più semplice da riconoscere) nel gruppo di pazienti parkinsoniani da noi studiati fa emergere un rallentamento nei processi automatici di risposta al cambiamento nel set di stimolazione uditiva.

I nostri pazienti pur in fase relativamente precoce di malattia (stadio H-Y 1 o 2) presentano delle difficoltà nei processi automatici di change detection non tanto legati alla capacità di allocare le risorse attentive necessarie per i processi di riconoscimento dello stimolo deviante, come dimostrato da un'ampiezza sostanzialmente sovrapponibile a quella dei controlli, ma da un rallentamento di questo processamento automatico. La correlazione da noi trovata tra i valori di latenza della MMN sul secondo deviante ("facile" da discriminare) e la durata, nonché la dose media giornaliera di terapia dopaminergica, fa sollevare l'ipotesi che i processi di discriminazione automatica dello stimolo siano fortemente legati al processo patologico neurodegenerativo, risentendone in via diretta: all'aumentare della richiesta di terapia dopaminergica necessaria per compensare il processo patologico in atto si assiste alla presenza di un tempo maggiore per poter processare automaticamente lo stimolo deviante, anche quando questo sia più semplice da discriminare.

L'attività dopaminergica nigro-striatale appare chiamata in causa nel riconoscimento di uno stimolo novel (Schultz 1997) e lesioni indotte sperimentalmente compromettono la risposta d'orientamento (Dunnett 1992). È infatti ipotizzato che il pathway nigrostriatale e le sue influenze sullo striato, generino segnali di alerting allo stimolo inatteso, promuovendo l'interruzione dei comportamenti in corso e contestualmente la messa in atto di una reazione adattativa (Zink 2006).

D'altra parte il possibile contributo dei gangli della base nella generazione della MMN resta ambiguo, come dimostrato da studi di MMN con registrazioni intracraniche in pazienti sottoposti a neurochirurgia stereotassica (Kropotov 1995); è possibile che il dato da noi trovato sia da riferire ad altre strutture e ad altri sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nella MdP. In effetti questa ipotesi è già stata avanzata in uno studio recente che ha dimostrato un'alterazione della MMN elicitata in pazienti dementi affetti da MdP rispetto a pazienti affetti da demenza a corpi di Lewy (Brønneck 2010); una possibile spiegazione di questo dato potrebbe risiedere, a detta degli Autori, nel deficit colinergico maggiormente presente nei pazienti con MdP rispetto ai pazienti con LBD (Ballard 2006); in effetti il sistema colinergico appare fortemente implicato nei processi di orienting attentivo.

La componente N1 misurata nel paradigma P3 risultava ridotta in ampiezza nei pazienti affetti da MdP. Poiché la componente N1 riflette il processamento automatico dello stimolo somministrato, indipendentemente dal contesto in cui questo viene somministrato, ed è in effetti una componente obbligata di qualsiasi stimolazione ERPs, è lecito ritenere che nei pazienti parkinsoniani la quantità di risorse attentive disponibili per il processamento automatico dello stimolo, sia pure libero da significati di salienza, devianza o novità, sia ridotta. La componente N1 rappresenta l'attività sincrona dei neuroni che prendono parte nel filtrare lo stimolo rilevante da quello irrilevante allo stadio del processamento pre-attentivo; successivamente tale informazione per poter essere posta a confronto con le informazioni immagazzinate in memoria, deve passare attraverso lo stadio del processamento attentivo (P2). Nei pazienti l'ampiezza della P2 appare aumentata, a significare una sorta di compenso nell'allocazione di quanta attentivi nella seconda fase di processamento dello stimolo. Queste variazioni di ampiezza potrebbero avere delle implicazioni sulla capacità di indirizzare correttamente le risorse attentive quando si tratti di mettere in atto uno switch attentivo rivolto verso uno stimolo nuovo (Escera 2000); vi potrebbe essere, in buona sostanza una inefficace prosecuzione del processamento dell'informazione.

I pazienti parkinsoniani, a fronte di una ben conservata ampiezza, presentavano infine un aumento della latenza della componente P3a. Questo potenziale esprime la capacità cerebrale di operare uno shift attentivo rivolto verso uno stimolo nuovo, effettuato consciamente, dopo che la valutazione e il riconoscimento della novità delle caratteristiche dello stimolo si sono correttamente poste in essere ed hanno raggiunto un livello di processamento che ha pieno accesso alla coscienza. In questo senso la P3a è considerata un indice di re-indirizzamento volontario dell'attenzione.

Questo potenziale è stato interpretato in termini di attivazione del lobo frontale ed è determinato dall'attenzione focale precoce: quando la richiesta di discriminazione dello stimolo aumenta il grado di attenzione focale, la P3a potrebbe indicare l'operatività di uno specifico network attentivo automatico in risposta alla difformità dello stimolo. I pazienti affetti da MdP faticano a produrre cambiamenti attentivi in risposta a modificazioni significative dello stimolo inatteso: mancano di una efficace risposta di orientamento generale

nel comportamento goal-directed.

La scelta di più paradigmi, e lo studio di diverse componenti, è stata effettuata al fine di poter tracciare il corso del processamento dello stimolo durante la risposta di orientamento.

I paradigmi utilizzati in questo studio sono accomunati dalla possibilità di studiare processi attentivi che sottendono, con una prevalenza assoluta, a meccanismi di controllo bottom up, essendo per lo più associati ad un processamento automatico dello stimolo e ad un re-indirizzamento precoce che, sebbene cosciente e per buona parte volontario (in antitesi al concetto di processamento *automatico*), prescinde dal controllo del soggetto sul proprio focus attentivo, che è in effetti impegnato in altri compiti.

Presi in considerazione nel loro insieme i risultati ottenuti implicano che la risposta di orientamento nella MdP sia compromessa, in tutte le sue diverse fasi, anche in task in cui per definizione il processo attentivo risiede sotto il controllo delle caratteristiche dello stimolo, ovvero si ponga in essere un orienting di tipo prevalentemente esogeno.

## **CONCLUSIONI**

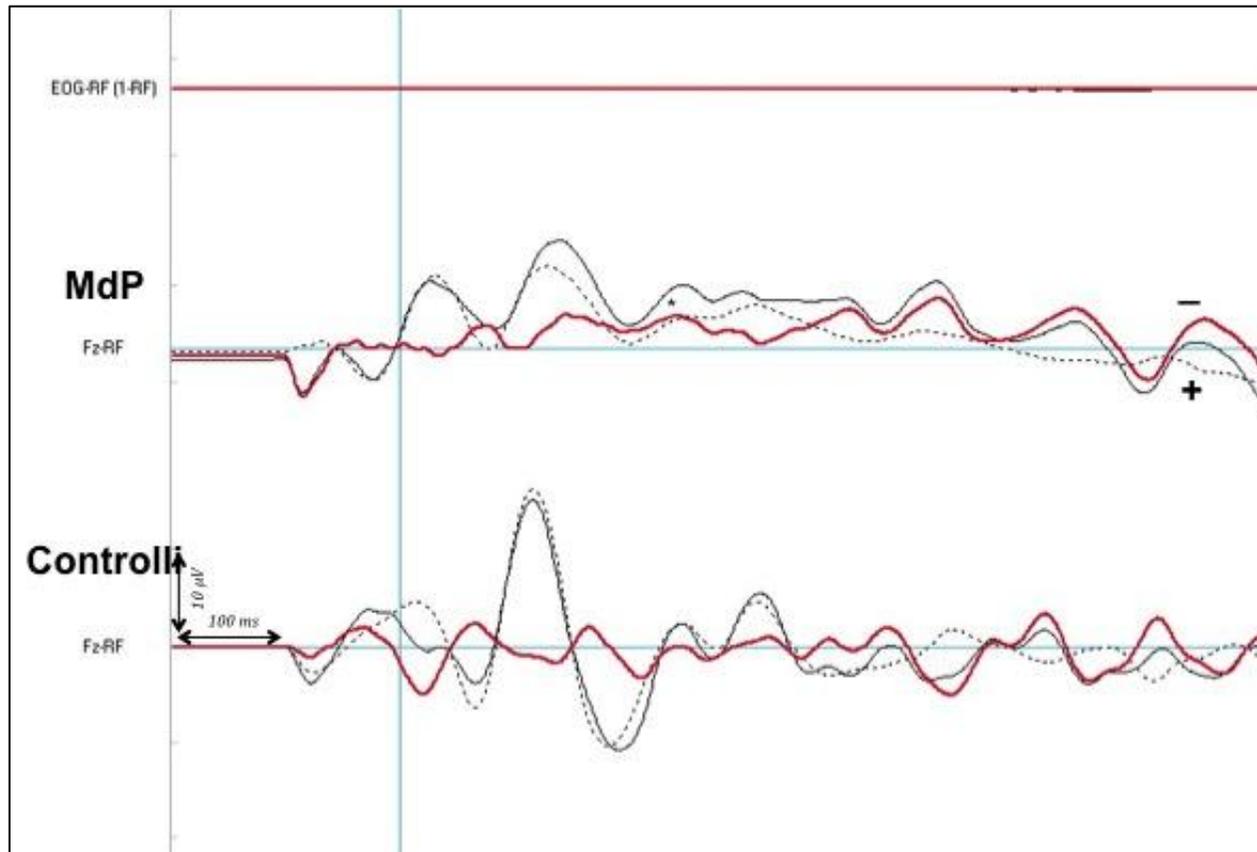
Il paziente parkinsoniano, come noto dalla letteratura, presenta delle difficoltà nell'utilizzo di strategie che sfruttino cues internamente guidati (Brown e Marsden 1988). Alla luce dei risultati ottenuti attraverso lo studio della risposta di orientamento controllata da meccanismi bottom up, è lecito ritenere che le possibilità di compenso attraverso strategie dipendenti da cues esterni debbano tenere conto anche delle manifeste difficoltà nella capacità di indirizzare l'attenzione allo stimolo esterno al fine di operare una risposta di orientamento adeguata.

Tabella 1: caratteristiche demografiche e cliniche del campione in esame

	MdP (n=19)	Controlli (n=19)	p
M/F	17/2	13/6	ns
Età	65,85 ± 9,05	64,95 ± 8,04	ns
Anni di studio	10,76 ± 4,53	11,12 ± 4,82	ns
BDI	9,9 ± 5,8	8,13 ± 9,86	ns
STAI1	37,10 ± 4,75	32,94 ± 6,42	0.041
STAI2	40,05 ± 6,26	31,25 ± 10,67	0.005
MMSE	28,26 ± 1,8	28,78 ± 2,05	ns
età media esordio (range)	61,58±9.05 (42-74)	-	
durata media di patologia aa (range)	4.42 ± 3.4 (1-13)	-	
UPDRS III	13,78±6,39		
HY			
1	14 (73,7%)		
2	5 (26,3%)	-	
mm di terapia	47,4±39,8	-	
dose equivalenti	522,63 ± 305,84	-	
terapia (%)			
solo Ldopa	7 (36,8%)		
solo Dopaminoagonista	6 (31,6%)		
Ldopa + Dopaminoagonista	6 (31,6%)		
	1 (4,5%)	-	
forma clinica all'esordio (%)			
acinetico-rigida	7 (36,8%)		
tremorigena	1 (5,3%)		
mista	11 (57,9%)		

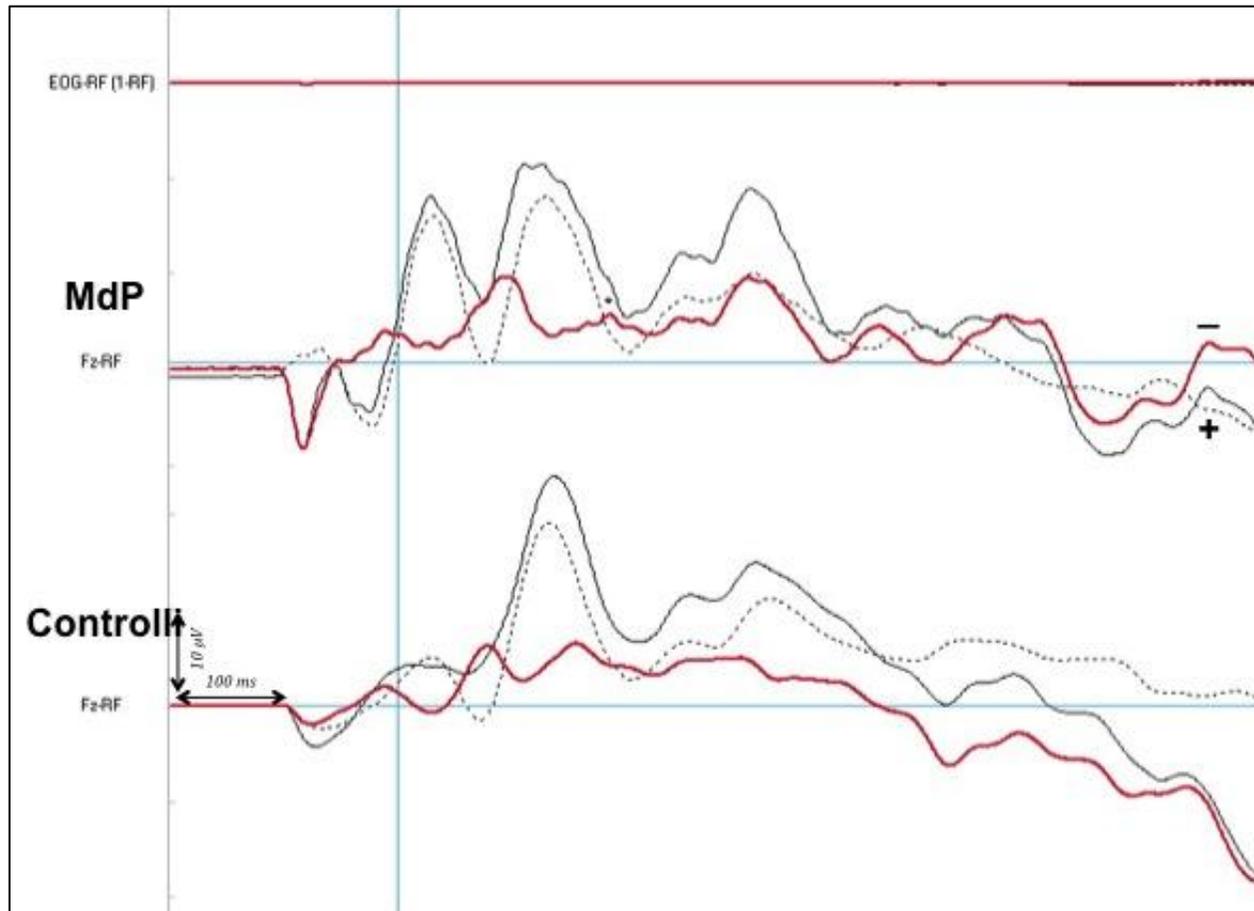
Tabella 2: risultati psicofisiologici

	MdP (19)	Controlli (19)	p
<b>MMN</b>			
Dev1			
LAT (ms)	220,43 ±33,55	192,05 ±32,89	0.025
AMP (µV)	-1,36 ±1,20	-1,17 ±1,35	ns
Dev2			
LAT (ms)	185,79 ±41,77	150,45 ±25,10	0.01
AMP (µV)	-1,99 ±1,55	-2,53 ±1,99	ns
<b>P300</b>			
LAT (ms)			
N1	131,98 ±24,32	122,48 ±24,43	ns
P2	218,59 ±39,58	212,64 ±36,80	ns
N2	290,13 ± 39,44	258,88 ± 45,24	0.029
P3a	394,06 ± 42,57	370,57 ± 30,53	0.050
AMP (µV)			
N1	-9,45 ± 5,71	-13,07 ± 5,14	0.047
P2	7,61 ± 6,60	3,95 ± 4,24	0.051
N2	-4,13 ± 5,89	-3,91 ± 4,91	ns
P3a	9,53 ± 5,75	10,98 ± 6,10	ns



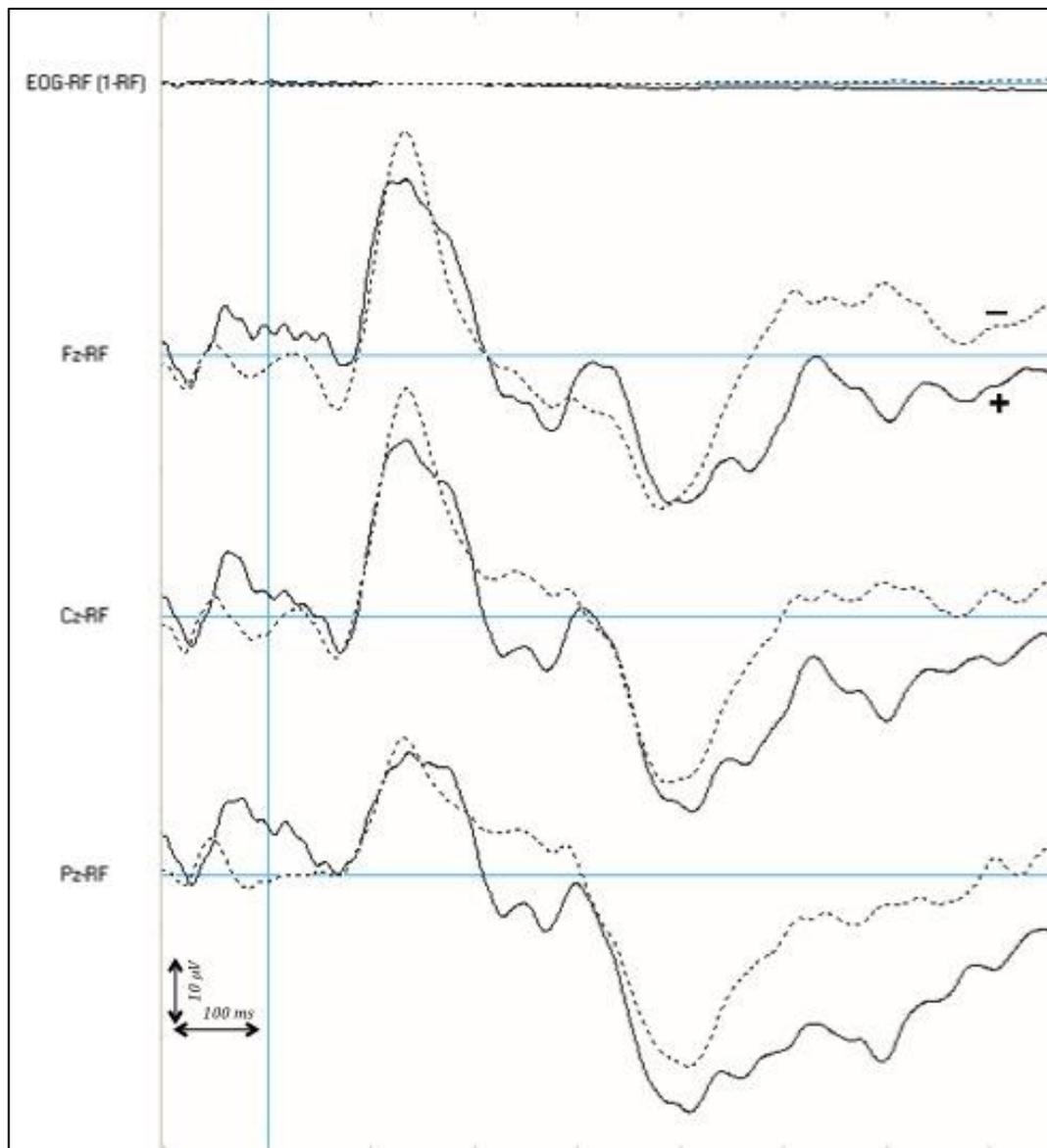
MMN Deviant 1

Grand Average MdP vs controlli: MMN (in rosso), standard (linea tratteggiata), deviant (linea continua)



MMN Deviant 2

Grand Average MdP vs controlli: MMN (in rosso), standard (linea tratteggiata), deviant (linea continua)



P3a: Grand Average MdP (linea continua) e controlli (linea tratteggiata)

**ORIENTING ATTENTIVO  
NEL TREMORE ESSENZIALE**

## **I DISTURBI COGNITIVI TREMORE ESSENZIALE: STATO DELL'ARTE**

Diversi lavori hanno recentemente descritto lievi deficit attentivi e delle funzioni esecutive associate all'ET quali deficit nei test di fluenza verbale, denominazione, mental set shifting, memoria verbale e working memory, attenzione complessa uditiva e visiva, funzioni visuospatiali. Queste disfunzioni non sembrano essere specifiche dell'ET ma si manifestano anche ad esempio in corso di MdP; non sono inoltre specifiche di neurodegenerazione, poiché si trovano spesso associate a patologia cerebellare, anche post-ictale. Perciò tali deficit potrebbero essere attribuiti a una disfunzione relativa delle aree frontali dovuta a un effetto insito nei circuiti cerebello-talamo-corticali come conseguenza di patologia cerebellare, o essere imputabili a malfunzionamento dei circuiti meso-corticali (Benito-Leon 2006c, Louis 2005a).

Il primo lavoro a mettere in luce la presenza di disturbi riferibili a disfunzione del lobo frontale nei pazienti affetti da ET si deve a Gasparini e coll. nel 2001: sono stati studiati 27 pazienti con ET segregati in due gruppi a seconda della presenza di familiarità per ET o di familiarità per MdP messi a confronto con 15 controlli sani e 15 soggetti affetti da MdP. I pazienti affetti da ET mostravano deficit significativi nei test attentivi e di pensiero astratto, attribuibili alle funzioni esecutive frontali, sostanzialmente sovrapponibili a quelli presenti nella MdP, tanto da condurre gli autori a ritenere l'ET una variante oligosintomatica della MdP per quanto riguarda le funzioni cognitive, costituendo una sorta di continuum sintomatologico fra controlli sani e MdP, in cui i soggetti con familiarità per ET si collocano più vicino alla norma rispetto a quelli con familiarità per MdP (Gasparini 2001).

Parallelamente, sempre nel 2001, veniva condotto uno studio analogo da Lombardi e coll., in una popolazione di 18 soggetti affetti da ET a confronto con 18 pazienti parkinsoniani, tutti candidati al trattamento neurochirurgico.

Anche in questo caso i pazienti con ET presentavano deficit nei test di fluenza verbale, denominazione, mental set-shifting, memoria verbale e working memory, che risultavano lievi nel complesso, ma variavano da insignificanti fino a molto severi, con una performance comunque migliore rispetto ai parkinsoniani. Non vi era correlazione tra la severità del tremore e i deficit cognitivi. Venivano poi osservate specifiche alterazioni della personalità, indicative di una disfunzione affettiva associata a quella esecutiva (Lombardi 2001).

Nel 2002, Tröster e coll. hanno valutato le performances cognitive in un campione più ampio di pazienti (101 pazienti con ET, candidati alla talamotomia o alla DBS). In accordo con gli studi precedenti i soggetti affetti da ET avevano punteggi nei test attentivi e in quelli relativi a selettive funzioni esecutive, inferiori alla norma (Tröster 2002).

Tale dato veniva ulteriormente confermato da studi pubblicati successivamente con simili disegni sperimentali e presupposti teorici fondamentalmente sovrapponibili (Lacritz 2002, Duane 2002, Vermilion 2002).

Un ulteriore passo in avanti viene fatto con la pubblicazione del lavoro di Şahin e coll. nel 2006, che indagava la funzione cognitiva in un gruppo di 16 pazienti relativamente giovani (età media 29,6 con un range 18-52), a confronto con una popolazione sana di controllo, e correlava l'entità del deficit cognitivo riscontrato con la severità del tremore e il flusso cerebrale regionale valutato mediante SPECT. I pazienti presentavano scarse performances cognitive nei test esploranti le funzioni visuospatiali e la memoria verbale; in questi pazienti era presente inoltre un'ipoperfusione frontale bilaterale che correlava inversamente con i punteggi ai test e con la severità del tremore, a supportare l'ipotesi che un'alterazione dei circuiti fronto-cerebellari può essere alla base di questa patologia (Şahin 2006).

Sempre nel 2006 viene pubblicato da Benito-Leòn e coll, uno studio di popolazione caso-controllo che confermava, su un'ampia popolazione spagnola (232 pazienti e 696 controlli) i deficit cognitivi già osservati in precedenza (Benito-Leòn 2006a).

L'ET dunque si associa a deficit – talora subclinici, talora più evidenti – della memoria e soprattutto delle funzioni esecutive frontali. I correlati anatomici di tali deficit non sono ancora chiari. Il pattern neuropsicologico presente nel ET

appare sovrapponibile a quello riscontrato nelle lesioni del lobo frontale, del talamo o a livello delle connessioni striato-frontali (come nella MdP). D'altra parte analoghi deficit sono stati descritti in pazienti con malattie cerebellari (post stroke o degenerative). Se da una parte dunque i circuiti cerebello-talamo-corticali sono stati tradizionalmente considerati quali responsabili di funzioni esclusivamente motorie, numerose evidenze indicano che essi possano esercitare un ruolo rilevante nei processi cognitivi. La loro alterazione – presente nell'ET – sarebbe all'origine del quadro cognitivo deficitario in questi pazienti. Peraltro l'ET specie se ad esordio in età avanzata, presenta un rischio aumentato di demenza, come dimostrato da due ampi studi del Gruppo di Studio per i Disordini Neurologici nella Spagna Centrale (NEDICES) (Benito-Leòn 2006b, Bermejo-Pareja 2007). Gli autori ipotizzano un coinvolgimento dei corpi di Lewy nella patogenesi del disturbo cognitivo anche nel ET, prendendo a modello la MdP in cui è verosimile che la presenza di corpi di Lewy a livello della neocortex, nonché il coinvolgimento delle vie meso-corticali siano all'origine della riconosciuta sindrome disesecutiva riscontrata in questa malattia; di fatto anche l'associazione della demenza con un'età d'esordio avanzata, viene spiegata proprio nella MdP con un aumento dei corpi di Lewy a livello neocorticale. Ciò solleva diverse questioni: i casi di ET che sviluppano demenza, sono gli stessi a presentare corpi di Lewy? Le forme di ET con demenza sono in realtà forme misdiagnosticate di MdP, o evolveranno nel tempo in MdP? Oppure sono forme fruste di Malattia di Alzheimer?. A queste e ad altre questioni tenta di rispondere un interessante editoriale di Elble del 2007 in presentazione dei lavori del NEDICES Group, relativamente ai rapporti fra ET e AD (Elble 2007): il processo patologico responsabile dell'AD coinvolge progressivamente anche striato, substantia nigra e corteccia motoria, tanto che la malattia può talora simulare la MdP o la CBD, proprio perché interessa le vie motorie, e tale coinvolgimento può essere di tipo tremorigeno. È possibile dunque che l'AD promuova l'espressione clinica dell'ET, che rimarrebbe altrimenti subclinico. Di fatto, nella popolazione esaminata dal NEDICES Group la presenza di un AD clinico o subclinico potrebbe aumentare la probabilità di manifestare un tremore d'azione clinicamente significativo in soggetti predisposti, spiegando quindi l'associazione tra ET e AD. Sebbene l'esordio clinico dell'ET preceda di 10

anni circa l'esordio di demenza, il processo patologico dell'AD, come noto inizia anni prima di una franca espressione clinica, ed è una patologia comune nell'anziano. È anche ipotizzabile che la presenza di corpi di Lewy (o l'AD subclinico) spieghi la presenza di tremore a riposo che si verifica in circa il 15% dei pazienti con ET (Cohen 2003).

È altresì possibile che viceversa sia l'ET a promuovere l'espressione clinica dell'AD. Proprio la presenza di una certa quota di deterioramento cognitivo presente nei pazienti, anche giovani, affetti da ET, a fronte di una relativa paucità di anomalie nei reperti autoptici, induce a formulare alcune ipotesi: l'ET causa tali deficit, non inducendo importanti anomalie strutturali, ma impedendo il fisiologico firing ritmico di alcuni circuiti neuronali – non solo quelli motori – ma anche quelli responsabili dei processi cognitivi. In altre parole la malattia agirebbe riducendo la riserva cognitiva mediante l'alterazione dei fisiologici processi funzionali cellulari. Se così fosse, un AD subclinico verrebbe più facilmente ad essere espresso sul piano sintomatologico, ed avrebbe pertanto una maggiore incidenza e prevalenza nei pazienti affetti da ET.

## **PARTE SPERIMENTALE**

### **Funzioni cognitive nel Tremore Essenziale: ruolo dell'attenzione volontaria e sostenuta**

Scopo del primo studio era quello di esaminare il pattern psicofisiologico della performance cognitiva nei pazienti con ET, usando un set di paradigmi che esplorassero l'orienting attentivo volontario, il context-updating, l'aspettativa attentiva, e la preparazione all'azione.

#### **SOGGETTI E METODI:**

22 pazienti (10 maschi, 12 femmine; età media  $69,6 \pm 11,3$  anni) con diagnosi di ET secondo il Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor (Deuschl 1998) provenienti dall'ambulatorio per i Disturbi del Movimento, sono stati reclutati consecutivamente in un periodo di 9 mesi

(ottobre 2009-giugno 2010). Tutti i pazienti sono stati clinicamente valutati attraverso la Fahn Tolosa Marin rating Scale (FTM - Fahn 1993) e la Clinical Rating Scale for tremor (TRS - Bain 1993).

L'età all'esordio variava fra i 12 e i 73 anni (media  $55.4 \pm 18.05$ ) e la durata di malattia fra 2 e 60 anni (media  $14.2 \pm 14,8$ ). 16 pazienti (72.7%) avevano familiarità positiva per ET. 10 (45.5%) assumevano farmaci: in particolare 5 assumevano alprazolam, 4 propranololo, 1 primidone.

22 soggetti sani di controllo appaiati per sesso ed età (12 maschi, 10 femmine; età media  $68.4 \pm 11.3$  anni), senza storia di patologie neurologiche, sono stati reclutati tra il personale medico, paramedico e tecnico dell'istituto di Malattie Nervose e Mentali. Nessuno aveva familiarità per tremore; 2 soggetti assumevano il propranololo per trattare l'ipertensione, 2 assumevano alprazolam.

Tutti i soggetti inclusi nello studio erano destrimani.

## **Valutazione Psicofisiologica**

### ***Registrazione***

I partecipanti erano seduti su una poltrona confortevole posta in una stanza insonorizzata e in penombra, indossando una cuffia e tenendo in mano un pulsante; venivano invitati a ridurre quanto possibile l'ammicciamento spontaneo e a fissare lo sguardo in un punto durante il task per minimizzare i movimenti oculari. Il segnale elettrofisiologico è stato registrato attraverso elettrodi esploranti Ag/AgCl collocati a F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz e P4, secondo il Sistema Internazionale 10-20; tutti gli elettrodi avevano un riferimento bimastoideo. La terra era rappresentata da un elettrodo sito su Fpz. I movimenti oculari (EOG, elettrooculogramma) sono stati registrati con due elettrodi posti uno al di sopra e uno al di sotto dell'occhio sinistro. Le impedenze degli elettrodi venivano mantenute  $< 5 \text{ KOhm}$ . L'attività EEG e EOG veniva filtrata con una banda passante di 0.1–70 Hz. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a 2 paradigmi.

## ***Paradigmi di stimolazione***

### *P300*

Ciascuna sessione consisteva di due blocchi consecutivi in cui venivano somministrati stimoli uditivi, (toni puri di 200ms di durata e 80 dB di intensità) binauralmente attraverso le cuffie. Nel primo blocco di 65 trials, venivano somministrati due diversi tipi di stimoli: stimoli standard frequenti (1000Hz) e stimoli rari target (2000Hz) inviati secondo una sequenza randomizzata con una probabilità di 0,33. Senza interruzione e senza che il soggetto ne fosse consapevole, seguiva il secondo blocco, in cui venivano introdotti stimoli inattesi novel (500Hz). Il blocco a tre stimoli consisteva di 100 trials con 60 standard, 30 target, e 10 stimoli novel. Il soggetto aveva il compito di contare mentalmente gli stimoli target, riportando il risultato alla fine dell'esperimento. L'intervallo inter-stimolo era variabile e compreso fra 3000-8000 ms.

### *CNV*

Il task, a scelta multipla per stimoli appaiati, comprendeva 100 trial così composti: a uno stimolo warning S1 (un flash 100  $\mu$ s, 1,5 J, somministrato da una lampada stroboscopica posta a 30 cm dal soggetto) seguiva uno stimolo S2 (un suono), di 1000 o 2000 Hz (200ms di durata e 80 dB di intensità), che poteva essere frequente (1000 Hz) o raro e target (2000 Hz); il suono target aveva una probabilità di comparsa di 0,33 e non appena il soggetto lo avesse riconosciuto, doveva schiacciare un pulsante più velocemente possibile. La sequenza era pseudo-randomizzata e l'intervallo S1-S2 era di 1750ms. L'intervallo fra trial e trial era variabile, compreso fra 5-10 s.

### ***Misure***

I trial contaminati da artefatti oculari venivano automaticamente rigettati, attraverso l'analisi online della registrazione EOG. I trial con altri tipi di artefatti (muscolari) venivano manualmente eliminati nell'analisi offline. Per la P300 il tempo di analisi era di 1000 ms, con una baseline calcolata sui 100ms antecedenti l'onset dello stimolo. Nel paradigma p3 sono state misurate le componenti N1, P2, N2, P3a and P3b. Le componenti precoci N1 e P2 sono state identificate rispettivamente come il picco negativo più ampio 75 e 140 ms e il picco positivo più ampio fra 140 e 220 ms. La componente N2 era

identificata come il picco negativo più ampio compreso fra 220 e 270 ms. La componente P3b misurata su Pz, è stata identificata come il picco positivo più ampio nell'intervallo di tempo compreso tra 250 e 500 ms nelle risposte target del paradigma p3; La componente P3a misurata su Fz, è stata identificata come il picco positivo più ampio nell'intervallo di tempo compreso tra 250 e 500 ms nelle risposte novel del paradigma p3. Per l'ampiezza veniva considerata la misura baseline-picco (Picton 2000)

Per la CNV è stato considerato un tempo di analisi di 5 s e la baseline era misurata a partire da -500ms prima di S1. L'ampiezza della CNV, determinata a Fz, Cz e Pz è stata considerata come Area Totale (shift negativo fra S1 e S2), e in 3 finestre di interesse: W1 (tra 500-700 ms dopo S1) W2 (tra 1000-1200 ms dopo S1), e W3 (200 ms precedenti a S2). Sono stati infine calcolati il tempo di reazione relativo al target per i trial corretti, il numero di prove corrette (0-1000ms) ed il numero di errori, omissioni o risposte premature.

### **Valutazione Neuropsicologica**

I soggetti sono stati sottoposti a una batteria di test neuropsicologici per valutare stato cognitivo generale (MMSE), linguaggio (Token Test e denominazione orale dell'Aachener Aphasia Test), memoria verbale (Digit Span e Rey Auditory Verbal Learning Test - RAVLT) e memoria visiva (Test di Corsi), funzioni visuo-spaziali (copia della Figura Complessa di Rey Osterrieth), funzioni esecutive (Frontal Assessment Battery – FAB; Digit Span indietro; Test di Corsi indietro; Fluenza verbale fonologica e semantica; Torre di Londra; Stima Tempi e Pesi - STEP), working memory, prassie (tets per l'aprassia ideomotoria e bucco-facciale), ragionamento astratto (Matrici Progressive di Raven) e attenzione (Matrici Attentive).

Prima di ciascuna sessione di registrazione, a tutti i soggetti venivano somministrate le scale STAI (1 e 2) e BDI per valutare eventuali livelli di ansia e depressione.

L'analisi statistica è stata condotta per le variabili categoriche mediante il chi-quadro e per le variabili continue con il T di Student per campioni indipendenti. Le analisi di regressione lineare sono state effettuate utilizzando i coefficienti

di Pearson. È stato considerato staticamente significativo un valore della  $p < 0.05$ . Le analisi statistiche sono state condotte con il software SPSS (Versione 18.0). I valori ottenuti sono espressi come valore medio  $\pm$  la deviazione standard.

## **RISULTATI**

### **Caratteristiche demografiche**

I pazienti con ET e i controlli non presentavano differenze relative alle loro caratteristiche demografiche con particolare riferimento ad età, sesso, scolarità, assunzione di alcool e caffè.

I valori di BDI non risultavano significativamente differenti tra i due gruppi. I valori medi erano ben al di sotto del cut off per una depressione moderata/severa e nessuno dei soggetti era clinicamente depresso.

Non emergono differenze nei valori di STAI-1 e STAI-2 tra pazienti e controlli: i pazienti ET hanno presentato valori lievemente aumentati sia nell'ansia di stato che di tratto. Non sono state rilevate correlazioni tra i valori di STAI-1 e STAI-2 e le caratteristiche di malattia nei pazienti con ET. I valori di BDI, al contrario, correlavano positivamente ed in modo significativo con la severità di malattia misurata attraverso la FTM TOT ( $r=0.434$   $p=0.049$ ), FTMa ( $r=0.485$   $p=0.026$ ), FTMc ( $r=0.471$   $p=0.031$ ); una significatività ai limiti si riscontrava con la TRS ( $r=0.384$   $p=0.08$ ).

### **Valutazione psicofisiologica**

#### *Paradigma P3*

Le componenti P3b sono state elicitate nell'86,4% dei pazienti e in tutti i controlli. Non sono emerse differenze nelle latenze delle componenti N1-P2-N2-P3b e tra le ampiezze di N1-P2-N2. L'ampiezza della componente P3b era ai limiti della significatività tra i due gruppi (0.06), mostrando un valore più ampio nel gruppo ET.

Le componenti P3a sono state acquisite nell'86,4% dei pazienti e nel 90,9% dei controlli. Non sono state rilevate differenze nelle ampiezze delle componenti N1-P2-N2-P3a e nelle latenze di N1-P2-N2. La latenza della P3a era significativamente aumentata nel gruppo dei pazienti ( $p < 0.05$ ). Le risposte

corrette erano sovrapponibili tra i due gruppi.

I valori sono riportati nella tabella 2

Non sono emerse correlazioni tra le latenze e le ampiezze delle componenti P3 e le caratteristiche cliniche di malattia, in particolare l'età di insorgenza e la durata di malattia. La gravità del tremore, sia misurata con la FTM-TRS che con la TRS di Bain, correlava positivamente con la latenza della P3b. Non sono emerse correlazioni tra le componenti P3 e i livelli di ansia e depressione.

### *Paradigma CNV*

La CNV è stata elicitata nel 100% dei soggetti. Non vi erano differenze tra i due gruppi per nessun parametro della CNV né nei tempi di reazione. Non sono state trovate correlazioni con le caratteristiche cliniche di malattia ad eccezione di una correlazione positiva tra i tempi di reazione e la gravità di malattia misurata attraverso la FTM TOT ( $r=0.565$   $p=0.010$ ). Tale correlazione si attesta su valori borderline quando riferita alle parti della FTM - FTMa ( $r=0,409$   $p=0,073$ ), FTMb ( $r=0.595$   $p=0.006$ ), FTMc ( $r=0.508$   $p=0.022$ ) - e alla TRS ( $r=0.540$   $p=0.014$ ).

### **Valutazione Neuropsicologica**

Il 59,1% dei pazienti e il 36,4% dei controlli sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica.

Nei soggetti di controllo non sono stati ottenuti risultati patologici in nessuno dei test somministrati. Nel gruppo dei pazienti ET sono emersi valori patologici unicamente nello STEP test. I due gruppi hanno presentato performance significativamente differenti nel Digit Span indietro ( $p=0.003$ ), nel test di Corsi inverso ( $p=0.034$ ), nello STEP ( $p=0.008$ ), nella FAB ( $p=0.040$ ), nella TOL per quanto riguarda i tempi di esecuzione ( $p=0.027$ ) e nel Token test ( $p=0.047$ ). È emersa una correlazione negativa tra i valori dello Corsi inverso e la gravità di malattia (FTM TOT ( $r=-0.562$   $p=0.029$ ), FTMb ( $r=-0.519$   $p=0.048$ ), FTMc ( $r=-0.726$   $p=0.002$ ), si è ottenuta una significatività borderline con TRS ( $r=-0.464$   $p=0.082$ )). Una correlazione positiva è emersa tra i tempi di esecuzione della TOL e la durata di malattia ( $r=0.722$   $p=0.008$ ). I livelli di ansia, in particolare l'ansia di tratto, correlavano in modo significativo nel gruppo ET con test di

Corsi inverso, FAB, TOL e token test.

I valori medi e le correlazioni sono illustrati in tabella 3

## **DISCUSSIONE**

### **Dati neuropsicologici**

Tutti i soggetti arruolati in questo studio presentavano minimi livelli di depressione come rivelato dai valori di BDI.

Le due popolazioni differivano per livello di ansia sia di stato che di tratto; i controlli riportavano valori normali mentre i pazienti con ET si attestavano su valori di ansia lieve. Questi risultati sono in linea con molti report recenti che descrivono la presenza di livelli di ansia più elevati (Tan 2005, Louis 2001a) in associazione a tratti di personalità di evitamento (Chatterjee 2004).

Come osservato da altri studi, è possibile che la neocortex e le aree limbiche cerebrali implicate nella modulazione dell'emotività possano essere secondariamente coinvolte nell'ET (Tan 2005).

Le correlazioni tra i valori di BDI e la severità di malattia nel gruppo ET suggeriscono che il quadro depressivo, pur lieve presente in questi pazienti, possa essere la conseguenza di una compromissione della qualità delle loro performance motorie. Queste osservazioni confermano precedenti dati di letteratura che documentano una correlazione nell'ambito dell'ET tra la severità dei sintomi depressivi e la gravità di quelli motori (Miller 2007; Louis 2010a).

I nostri dati psicometrici concordano con precedenti studi che riportano la presenza di un lieve deficit cognitivo in particolare nei test atti a valutare attenzione, working memory e funzioni esecutive (Gasparini 2001, Troster 2002, Lacritz 2002, Duane 2002, Sahin 2006, Higginson 2008, Louis 2010a). I pazienti con ET, pur registrando delle performances peggiori rispetto ai controlli, hanno mostrato valori patologici esclusivamente nello STEP (valori medi:  $33.38 \pm 10.87$ ; cut off  $\geq 40$ ; valori sotto il cut off 8/13: 61%), test di stima, funzione tipicamente esecutiva frontale. Nel nostro campione, livelli di ansia – in particolare di tratto - maggiori, correlano con performances cognitive peggiori. Questi dati suggeriscono che un'influenza del profilo psicologico nell'assessment cognitivo non possa essere totalmente esclusa. Nel gruppo di

controllo non era presente alcuna correlazione tra i valori neuropsicologici e i livelli di ansia. Perciò anche se i valori dei pazienti si collocavano in un range di sostanziale normalità appare plausibile che tanto l'ansia quanto le disfunzioni cognitive siano parti integranti ma indipendenti della malattia in aggiunta ai sintomi motori.

### **Dati psicofisiologici**

Lo scopo dello studio era di indagare la performance cognitiva nei pazienti con ET mediante l'impiego degli ERPs che costituiscono uno strumento utile per identificare i network funzionali coinvolti nella fisiopatologia dell'ET poiché sono evocati indipendentemente dall'abilità motoria del soggetto.

I pazienti con ET hanno mostrato un'aumentata latenza della componente P3a, mentre la latenza della P3b era sovrapponibile al gruppo di controllo.

Si ritiene che la P3b esprima una misura della "velocità del pensiero" e in particolare della velocità del processo di categorizzazione degli stimoli. Al contrario, la novelty P3 o P3a è elicitata nel momento in cui stimoli inattesi vengono inseriti in una sequenza acustica frammisti a stimoli target e standard. La componente è elicitata quando uno stimolo inatteso cattura l'attenzione ed è stata correlata con il reindirizzamento del focus attentivo. (Friedman 2001).

I pazienti con ET, mostrando una P3a di latenza aumentata rispetto ai controlli, denunciano un'incapacità a produrre una novelty P3 che rispecchi le caratteristiche tipiche di questa componente: in particolare, quando confrontata alla P3 elicitata dallo stimolo target (P3b), la componente P3a ottenuta non si è rivelata né più ampia né più precoce in latenza.

Pur in presenza di dati discordanti, probabilmente a causa delle differenti tecniche impiegate (McCarthy 1987; Bledowski 2004a; Bledowski 2004b; Strobel 2008; Volpe 2007), gran parte degli studi concordano nell'identificare i generatori della P300 nell'ambito del lobo parietale, della giunzione temporo-parietale e nella corteccia cingolata (Bocquillon 2011). Al contrario le aree prefrontali laterali sembrano contribuire maggiormente alla genesi della P3a (Bocquillon 2011; Knight 1998).

La novelty P3 riflette l'attività di un ampio network corticale nel quale lo stimolo in ingresso può determinare uno switching attentivo correlato ai meccanismi frontali che governano la risposta di orientamento al "novelty"; al contrario, la produzione e l'organizzazione esecutiva di risposte può essere determinata da operazioni che coinvolgono principalmente network attentivi temporo/parietali. (Polich 2007; Bledowski 2004b). I nostri risultati che si riferiscono all'aumento delle latenze della P3a ci permettono di sostenere che i pazienti con ET presentano una lieve disfunzione del network corticale frontale che risponde alla novità, mentre i processi di context-updating sembrano integri come confermato da una latenza P3b conservata.

La fisiopatologia dell'ET è ancora poco chiara; studi recenti sottolineano il ruolo del cervelletto in questa malattia. Anche se il quadro anatomo-patologico appare eterogeneo, gli studi post mortem hanno dimostrato che il sottotipo più frequente (circa il 75%) è caratterizzato da modificazioni degenerative a carico del cervelletto. Si riscontra frequentemente riduzione del numero delle cellule di Purkinje, un incremento del numero di torpedoes (ingrossamento degli assoni delle cellule di Purkinje come risposta al danno cellulare), un'eterotopia delle cellule di Purkinje e un'accentuazione dell'arborizzazione dendritica (Louis 2009; Louis 2008). Sintomi cerebellari come l'atassia della marcia, le anomalie dei movimenti oculari e il tremore intenzionale sono comuni nei pazienti con ET e gli studi di neuroimaging, tra cui la PET, l'fMRI, la spettroscopia MRI e gli studi di morfometria hanno dimostrato anomalie funzionali, metaboliche e strutturali nel cervelletto dei pazienti con ET (Louis, 2010b). Inoltre, studi effettuati su modelli animali hanno dimostrato come il nucleo olivare inferiore costituisca il generatore dell'attività oscillatoria che proietta al cervelletto attraverso i nuclei tronco-encefalici e da qui verso il midollo spinale (Elble 1998; Deuschl 2000).

La funzione più importante del cervelletto è la regolazione della coordinazione, dell'equilibrio e dell'eloquio. Appare evidente, tuttavia, che il cervelletto possa essere implicato anche in funzioni cognitive. I nostri dati riguardanti l'aumento della latenza della P3a rafforzano l'ipotesi che i pazienti con ET, a causa del loro coinvolgimento cerebellare, presentino difficoltà nel compiere task fortemente correlati all'attivazione dei circuiti attentivi prefrontali.

Un precedente studio ERPs ha rilevato un rallentamento della latenza P3 in pazienti con ILOCA, suggerendo che la P300 possa costituire uno strumento attendibile al fine di rivelare deficit cognitivi correlati alla patologia cerebellare (Tachibana 1999). Studi di neuroanatomia hanno dimostrato la presenza di ampie connessioni fronto-cerebellari bidirezionali, in particolare con la corteccia prefrontale: la corteccia prefrontale dorsolaterale si connette al cervelletto mediante i nuclei pontini mentre il cervelletto invia proiezioni alla corteccia prefrontale attraverso il nucleo dentato e il talamo creando un circuito cortico-cerebellare che costituisce la base anatomica per la cosiddetta “dismetria del pensiero”, una sindrome disesecutivo-affettiva già descritta nei pazienti con danno cerebellare (Schmahmann 1997, Schmahmann 1998, Baillieux 2008, Schmahmann 2004). Inoltre, recenti studi con DTI hanno dimostrato la compromissione delle fibre di proiezione cerebellare e alterazioni diffuse della sostanza bianca nell’encefalo dei pazienti con ET, ponendosi in linea con l’ipotesi fisiopatologia della compromissione dei network cerebello-corticali alla base dell’ET (Klein 2011). Questi dati hanno mostrato un diffuso coinvolgimento della sostanza bianca anche a carico delle aree frontali ed in parte delle aree temporo-parietali, ipotizzando così che il substrato anatomico della sindrome disesecutiva frontale nei pazienti con ET sia costituito da una patologia della sostanza bianca (Shin 2008).

Ad oggi, in letteratura viene riportato un solo studio effettuato con potenziali visivi ERPs nei pazienti con ET. Tale studio nasceva con l’obiettivo di valutare se le componenti ERPs P100 e P300 potessero risultare determinanti nel differenziare l’ET dalla MdP. I nostri risultati appaiono in linea con questo studio dal momento che i pazienti ET mostravano un’ampiezza più ampia della componente visiva P3b senza riportare differenze nei valori di latenza (Antal 2000). Si ritiene che l’ampiezza della componente P3 sia funzione del carico di risorse attentive allocate nel task. Alla luce dei nostri dati, è ipotizzabile che i pazienti con ET richiedano rispetto ai controlli sani una maggiore quantità di risorse attentive da impiegare nell’espletamento di un compito operativo.

La CNV, diversamente, sembra essere ben rappresentata nei pazienti con ET mantenendo integre tutte le sue caratteristiche morfologiche. Questo potenziale lento offre una buona misura dei grandi fronti di depolarizzazione implicati nella genesi e nell’integrazione raffinata delle attività associative

(McCallum 1968) e il complesso meccanismo di elicitazione sembra chiamare in causa molteplici funzioni cognitive come l'arousal, l'attenzione, la motivazione, la scelta operativa e la programmazione motoria (Tecce 1972). Pur in presenza di minime e selettive disfunzioni cognitive correlate ai network attentivi, i pazienti con ET sarebbero dunque in grado di sostenere l'attenzione finalizzata all'espletamento di un compito operativo come dimostrato nell'ambito di un task di condizionamento operante.

## **CONCLUSIONI**

I nostri dati psicofisiologici dimostrano come nei pazienti con ET sia presente un lieve deficit cognitivo principalmente correlato alla valutazione della "novelty", parte conscia e più avanzata della risposta di orientamento.

Allo stesso tempo, essi contribuiscono a far luce sul coinvolgimento dei network attentivi frontali, rivelando un quadro fisiopatologico ben più complesso alla base della malattia di quanto non sia oggi noto.

Tuttavia, altri studi saranno necessari per chiarire meglio fino a che punto i meccanismi implicati nel processamento attentivo di uno stimolo siano compromessi in questo "classico" *disturbo del movimento*.

Tabella 1: Caratteristiche Demografiche e cliniche del campione

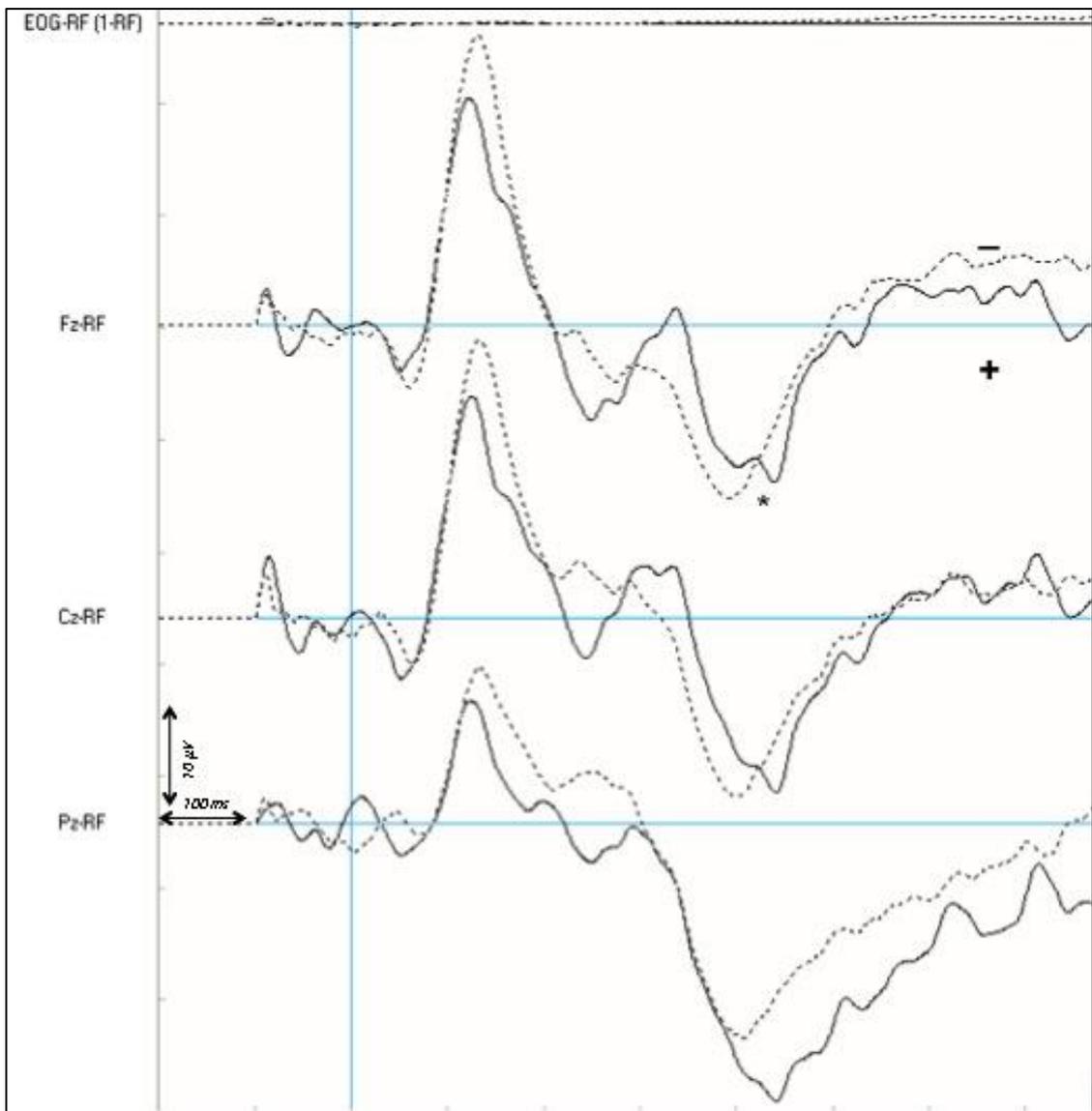
	<b>Patients (n=22)</b>	<b>Controls (n=22)</b>	<b>p</b>
M/F	10/12	12/10	ns
Mean Age (range) yrs	69.6±11.3 (32-83)	68.4±11.3 (32-82)	ns
Education (range) yrs	9,4±3.8 (5-13)	10.7±4.3 (5-18)	ns
STAI-1	40.05±10.76	33.63±7.8	0.039
STAI-2	44.57±10.23	36.7±8.5	0.012
BDI	11.2±10.3	7.9±8.5	ns
Mean age at onset (range)	55.4±18.05 (12-73)	-	
Mean disease duration yrs (range)	14.2±14.8 (2-60)	-	
FTM TRS	TOT	23.2±13.6	
	A	7.05±3.3	
	B	12.05±7.7	
	C	4.1±3.7	-
TRS (Bain)		14.1±8.7	-
tADL		29.85±4.1	-
Familiarity y/n (%)	16/6 (72,7%)	0/22	<0.001
Medication y/n (%)	10/12 (45,5%)	4/18 (22,2%)	
	Alprazolam (%)	5 (22,7%)	2 (9,1%)
	Propranolol (%)	4 (18,2%)	2 (9,1%)
	Primidone (%)	1 (4,5%)	-

Tabella 2: paradigma P3. Valori medi di latenza e ampiezza

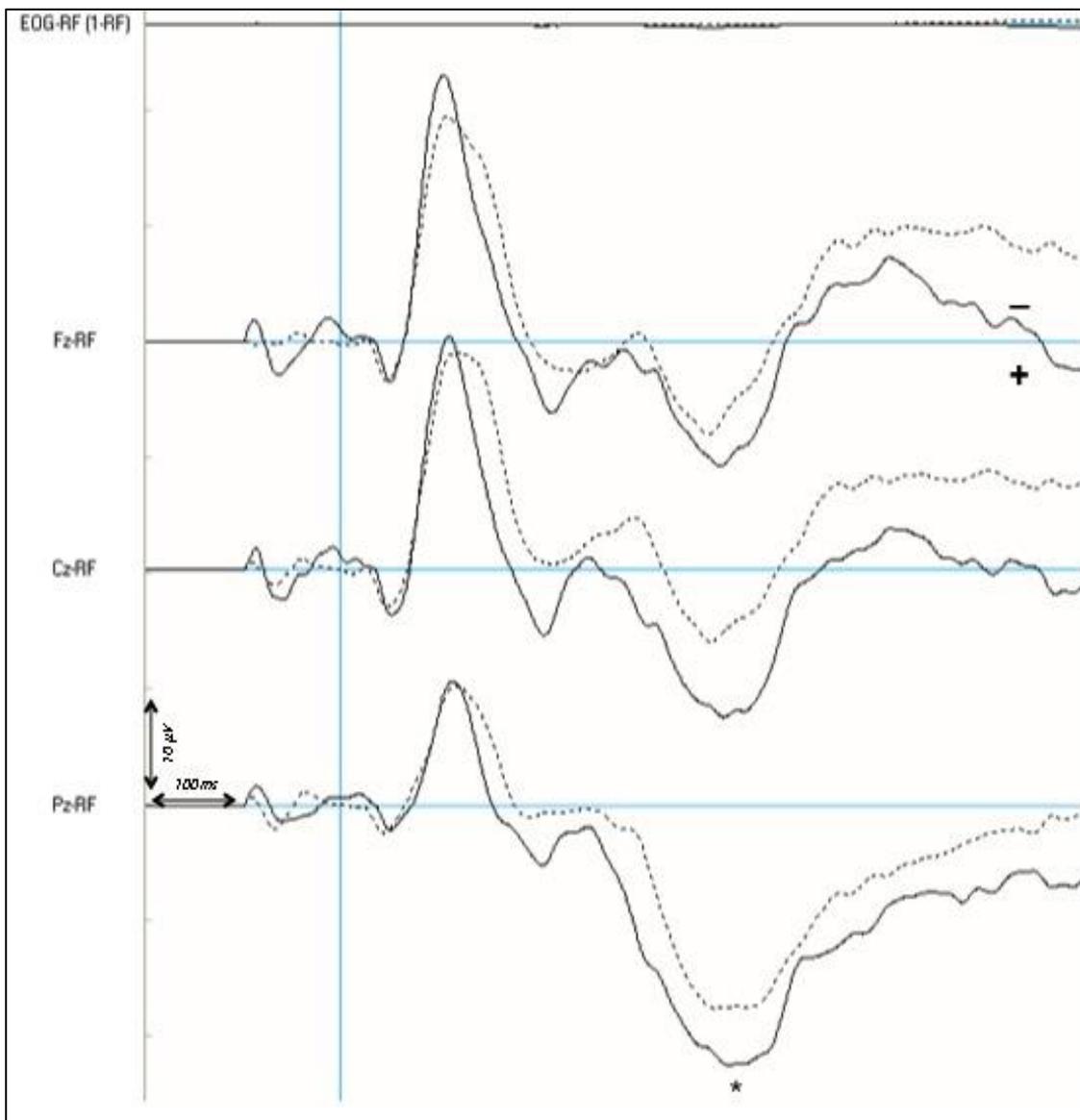
	TARGET (P3b)			NOVEL (P3a)		
	Patients (n=19)	Controls (n=22)	p	Patients (n=19)	Controls (n=20)	p
LAT (ms)						
N1	110.39 ± 12.9	112.19 ± 15.7	ns	120.06±14.56	125.15±22.90	ns
P2	185.21 ± 28.554	191.18 ± 28.274	ns	206.9±33.2	219.79±34.21	ns
N2	239.83 ± 28.460	249.64 ± 42.771	ns	267.57±47.98	275.63±39.05	ns
P3	400.39 ± 43.095	389.11 ± 32.103	ns	410.64±44.84	379.47±35.28	0.02
AMP (µV)						
N1	-7.02±4.6	-6.79±4.1	ns	-11.01±3.3	-13.49±6.81	ns
P2	5.32±4.2	2.56±3.9	0.03	4.73±5.52	4.89±6.65	ns
N2	-2.32±5.2	-2.85±4.3	ns	-3.11±5.90	-4.04±6.54	ns
P3	14.72±6.9	10.98±5.2	0.06	10.49±7.0	10.84±5.59	ns

Tabella 3: risultati neuropsicologici

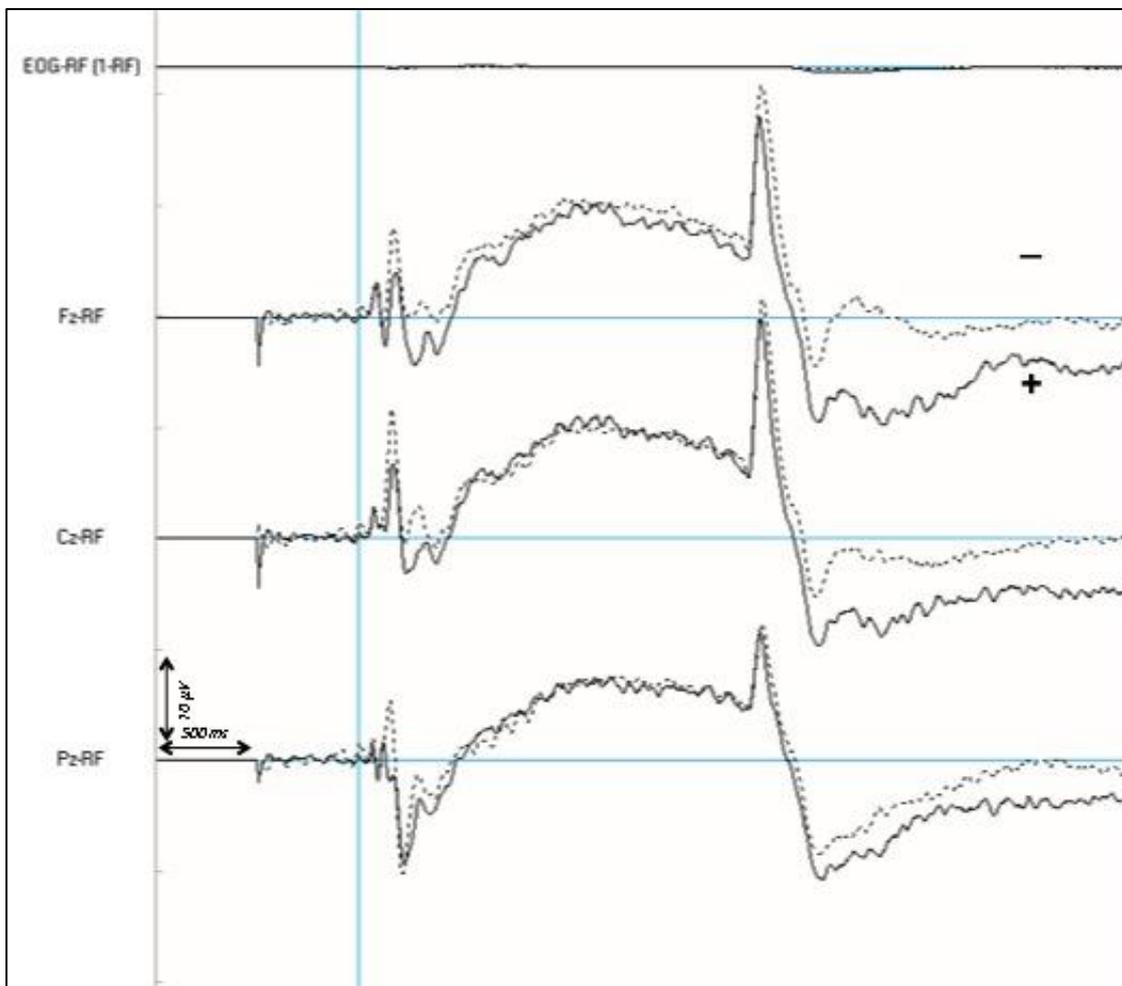
				Correlations ET group	
	Patients	Controls	p	STAI-1	STAI-2
Mini Mental State Examination	27.9±2.2	28.2±2.2	ns		
Token Test	33.85 ± 2.66	35.88 ± 0.35	0.047	p=ns	r=-0.494 p=0.023
AAT (oral denomination section)	8.93 ± 0.26	8.75 ± 0.46	ns		
Rey's Complex Figure Copy Test			ns		
Attentive matrices	43.32 ± 10.13	50.44 ± 2.18	0.065	p=ns	r=-0.569 p=0.005
Digit Span	4.97 ± 0.80	6.09 ± 0.76	0.003	p=ns	r=-0.459 p=0.028
RAVLT Immediate Recall	39.62 ± 7.65	40.10 ± 6.70	ns		
RAVLT Delayed Recall	7.99 ± 2.37	8.15 ± 2.12	ns		
Corsi's Block Tapping test	4.98 ± 1.25	4.91 ± 0.86	ns		
Frontal Assessment Battery	15.45 ± 2.10	17.25 ± 1.05	0.040	p=ns	r=-0.596 p=0.007
Digit Span backward	3.87 ± 1.18	4.13 ± 1.25	ns		
Corsi's Block Tapping Test backward	3.97 ± 0.95	4.88 ± 0.84	0.034	r=-0,556 p=0,006	r=-0.636 p=0.001
Phonological Verbal Fluency Test	34.28 ± 12.16	38.10 ± 9.33	ns		
Semantic Verbal Fluency Test	34.28 ± 12.16	38.10 ± 9.33	ns		
Tower of London – total score	27.25 ± 8.97	31.00 ± 3.07	ns		
Tower of London – latency	235.92 ± 214.25	120.73 ± 45.38	ns		
Tower of London – execution time	572.33 ± 282.00	323.13 ± 82.40	0.027	p=ns	r=0.464 p=0.039
STEP	37.23 ± 5.67	43.75 ± 3.45	0.008	p=ns	p=ns
Ideomotor Apraxia Test	19.83 ± 0.58	19.75 ± 0.70	ns		
Bucco-facial Apraxia Test	19.83 ± 0.58	19.75 ± 0.70	ns		
Raven's Progressive Matrices	25.88 ± 4.58	28.53 ± 4.07	ns		



P3a: Grand Average ET (linea continua) e controlli (linea tratteggiata)



P3b: Grand Average ET (linea continua) e controlli (linea tratteggiata)



CNV: Grand Average ET (linea continua) e controlli (linea tratteggiata)

## **Orienting Attentivo Involontario nel Tremore Essenziale**

Scopo del secondo studio era quello di valutare selettivamente la funzione di attenzione involontaria nei soggetti affetti da tremore essenziale, utilizzando la Mismatch Negativity, risposta elettrofisiologica cerebrale della capacità di riconoscere una modificazione delle caratteristiche dello stimolo, indipendentemente da dove cada il focus attentivo del soggetto.

### **SOGGETTI E METODI:**

16 pazienti (4 maschi, 12 femmine; età media  $67,00 \pm 11,79$  anni) con diagnosi di ET secondo il Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor (Deuschl 1998) provenienti dall'ambulatorio per i Disturbi del Movimento, sono stati reclutati per questo studio. La severità di malattia è stata valutata attraverso la Fahn Tolosa Marin Tremor Rating Scale (FTM - Fahn 1993) e la Clinical Rating Scale for tremor (TRS - Bain 1993).

L'età all'esordio variava fra i 7 e i 70 anni (media  $47,0 \pm 21,40$ ) e la durata di malattia fra 5 e 60 anni (media  $21,06 \pm 16,59$ ). 11 pazienti (68.75%) avevano familiarità positiva per ET. 4 pazienti assumevano farmaci: in particolare 2 assumevano alprazolam, 1 propranololo, 1 primidone.

15 soggetti sani di controllo appaiati per sesso ed età (6 maschi, 9 femmine; età media  $66,87 \pm 12,1$  anni), senza storia di patologie neurologiche, sono stati reclutati tra il personale medico, paramedico e tecnico dell'istituto di Malattie Nervose e Mentali. Nessuno aveva familiarità per tremore; 1 soggetto assumeva il propranololo per trattare l'ipertensione, 1 assumeva alprazolam.

Tutti i soggetti inclusi nello studio erano destrimani.

Prima di ciascuna sessione di registrazione a tutti i soggetti reclutati venivano somministrate le scale STAI (1 e 2) e BDI per valutare eventuali livelli di ansia e depressione. Tutti i soggetti sono stati sottoposti al MMSE per escludere la presenza di demenza.

### **Valutazione Psicofisiologica**

#### ***Registrazione***

Il segnale elettrofisiologico veniva registrato - mentre i partecipanti sedevano su una poltrona confortevole posta in una stanza insonorizzata e in penombra, indossando una cuffia - attraverso elettrodi esploranti Ag/AgCl collocati a F3,

Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz e P4, secondo il Sistema Internazionale 10-20; tutti gli elettrodi avevano un riferimento bimastoideo. La terra era rappresentata da un elettrodo sito su Fpz. I movimenti oculari (EOG, elettrooculogramma) venivano registrati con due elettrodi posti uno al di sopra e uno al di sotto dell'occhio sinistro. Le impedenze degli elettrodi venivano mantenute < 5 KOhm. L'attività EEG e EOG veniva filtrata con una banda passante di 0.1–70 Hz.

### ***Paradigma di stimolazione: Mismatch Negativity***

Il task si componeva di un blocco di stimoli acustici caratterizzato da una sequenza pseudo-randomizzata di 500 stimoli acustici di cui 400 standard (1000 Hz) e 100 deviant (1100 Hz). L'intervallo interstimolo era di 1 s. Il tempo di analisi era pari ad 1 s: da -100ms prima dello stimolo acustico a +900ms.

La durata complessiva del task era di circa 10 minuti; durante la registrazione è stato chiesto ai soggetti di guardare un film muto riassumendone brevemente il contenuto al termine della prova.

### ***Misure***

La MMN, analizzata nell'ambito della difference wave calcolata sottraendo la traccia mediata degli stimoli standard alla traccia mediata degli stimoli deviant, veniva definita come picco di negatività compreso tra 150-250 ms, e ne venivano misurate ampiezza e latenza in regione fronto-centrale. In corso di analisi il segnale era filtrato ricorrendo ad una banda passante compresa tra 0.1 e 20 Hz. Il valore della baseline è stato calcolato in relazione ai 100 ms antecedenti lo stimolo acustico.

L'EEG è stato amplificato con sistema multifunzione Mizar Sirius EEG-EP digitale. L'acquisizione e l'analisi del segnale sono state ottenute con software Galileo NT. L'acquisizione dei dati è stata eseguita attraverso un sistema di interfaccia PC EBNet.

L'analisi statistica è stata condotta per le variabili categoriche mediante il chi-quadro e per le variabili continue con il T di Student per campioni indipendenti (se distribuite normalmente) e il test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti (se non distribuite normalmente). Le analisi di regressione lineare sono state effettuate utilizzando i coefficienti di Pearson e Spearman. Un

valore della  $p < 0.05$  è stato considerato staticamente significativo. Le analisi statistiche sono state condotte con il software SPSS (Versione 18.0). I valori ottenuti sono espressi come valore medio  $\pm$  la deviazione standard.

## **RISULTATI**

### **Caratteristiche demografiche**

I pazienti affetti da ET e i controlli non presentavano differenze relative alle loro caratteristiche demografiche con particolare riferimento ad età, sesso, scolarità, assunzione di alcool e fumo.

Nessun soggetto arruolato nello studio era demente e i valori medi di MMSE erano sovrapponibili nei due gruppi.

I pazienti presentavano valori di BDI e STAI-1 sovrapponibili a quelli dei controlli. I valori di ansia di tratto (ansia dunque quale elemento relativamente stabile della personalità) misurata attraverso la STAI-2, risultavano significativamente superiori nei pazienti affetti da tremore rispetto al gruppo di controllo ( $p=0.03$ ), senza tuttavia raggiungere in senso assoluto livelli di franca patologia.

### **Valutazione psicofisiologica**

La MMN è stata elicitata in 15/16 pazienti affetti da ET (93,75%) e in tutti i soggetti di controllo. Non vi erano differenze significative nelle misure di latenza e ampiezza fra i due gruppi in esame. Non sono state trovate correlazioni significative fra i parametri della MMN e le caratteristiche demografiche del campione sia analizzato in toto che solo nell'ambito dei pazienti affetti da ET.

Non vi erano correlazioni significative fra i valori di latenza e ampiezza della MMN e severità di malattia (FTM TOT e sotto-parti, TRS) e durata di malattia. Una forte correlazione positiva (prossima alla significatività) è stata invece riscontrata tra età d'esordio della patologia e latenza dell'onda ( $r=0.488$ ;  $p=0.06$ ). Analizzando il campione di pazienti in base all'età d'esordio è stata trovata una differenza statisticamente significativa della latenza della MMN fra soggetti con età d'esordio superiore e inferiore ai 65 anni (cut off che in letteratura determina un esordio "tardivo" di patologia) (Benito-Leon 2006b)

con una latenza prolungata nei soggetti con esordio in età avanzata ( $p=0,005$ ). I pazienti con età d'esordio tardivo presentavano inoltre una latenza dell'onda significativamente aumentata anche rispetto al gruppo di controllo ( $p=0.002$ ). Analizzando tali valori anche secondo il 50° percentile (52 anni) del nostro campione, tale dato si confermava.

Le ampiezze medie e le latenze sono riportati nella tabella 2.

## **DISCUSSIONE**

Avendo riscontrato un disturbo attentivo attribuibile alla funzione di orienting volontario nei pazienti con ET col precedente protocollo di studio, un approfondimento della parte più precoce, involontaria e pre-attentiva di questa fase del processing dell'informazione appariva mandatorio. Abbiamo perciò deciso di sottoporre pazienti affetti da ET ad un paradigma di stimolazione atto ad elicitare la MMN, risposta elettrofisiologica osservata in seguito alla presentazione di un cambiamento discriminabile (deviante) in una sequenza di stimoli regolare (standard).

Nel nostro campione i valori di latenza e ampiezza della MMN erano sovrapponibili a quelli del gruppo di controllo, ad indicare che presi nel loro insieme i pazienti non presentavano deficit nella fase preattentiva della risposta di orientamento allo stimolo.

I deficit cognitivi presenti nel ET, descritti in letteratura e determinati attraverso la testatura neuropsicologica, sono lievi e non presentano un pattern specifico. Si ritiene che siano il risultato di un'attività anomala nelle vie cerebello-corticali secondaria ad una patologia primariamente cerebellare (Troster 2002, Sahin 2006). Informazioni utili sono giunte da studi di imaging funzionale: Cerasa et al. hanno dimostrato una maggiore attivazione fronto-parietale durante l'esecuzione dello Stroop test nei pazienti con ET (Cerasa 2010); Passamonti et al. hanno dimostrato una maggiore attivazione del cervelletto nei pazienti con ET durante l'esecuzione di un compito di working-memory e un'alterazione delle connessioni tra il cervelletto e la corteccia cerebrale (Passamonti 2011). Nonostante il riscontro di queste anomalie circuitistiche funzionali, le performance cognitive dei pazienti in esame erano sovrapponibili a quelle dei soggetti di controllo in entrambi gli studi.

Il ruolo del cervelletto nell'elicitare la MMN è stato esaminato solo in pochi studi. Studi su conigli dimostrano la presenza nel cervelletto di risposte elettriche distinte in risposta a stimoli uditivi, visivi e somatosensoriali devianti, ma se queste risposte siano il corrispettivo della MMN non è chiaro (Astikainen 2000, Astikainen 2001, Ruusuvirta 1996). Negli esseri umani, due studi di imaging hanno riportato l'attivazione del cervelletto in paradigmi MMN di durata (Dittmann-Balcar 2001, Schall 2003). Uno studio su pazienti con lesioni cerebellari unilaterali ha dimostrato una diminuzione della risposta allo stimolo tattile deviante applicato sul lato affetto (ipsilaterale) rispetto alla risposta evocata dallo stimolo deviante applicato al lato sano (Restuccia 2007). Infine uno studio su pazienti con degenerazione cerebellare ha dimostrato come la latenza della MMN fosse aumentata solo per stimoli in cui la caratteristica deviante fosse la durata; un trend analogo si riscontrava per stimoli diversi in intensità, mentre non vi era alcuna alterazione nella MMN per stimoli diversi in tonalità o sede, a significare che il cervelletto possiede un ruolo critico nel rappresentare la precisa relazione temporale fra due stimoli rilevanti (timing hypothesis) nell'ambito della capacità di generare un'attesa dello stimolo in arrivo (sensory prediction hypothesis) (Moberget 2008). La scelta da noi fatta di utilizzare uno stimolo deviante per caratteristiche di frequenza di stimolazione può essere pertanto alla base del riscontro di una latenza normale della MMN nei pazienti con ET.

D'altra parte accanto al coinvolgimento dei network cerebello-corticali ci sono osservazioni che suggeriscono spiegazioni alternative ai deficit cognitivi presenti nel ET: ci sono prove preliminari che suggeriscono una riduzione della sostanza grigia cerebrale, oltre che cerebellare nei pazienti con ET, il cui significato in relazione alla presenza di deficit cognitivi, richiede ulteriori approfondimenti (Bagepally 2011). Inoltre il riscontro di una maggiore prevalenza e incidenza di demenza nella popolazione anziana di pazienti con ET suggerisce che questo sottogruppo di pazienti abbia un coinvolgimento patologico della corteccia cerebrale durante il corso della malattia; la ragione di questa associazione è attualmente sconosciuta (Benito-Leon 2006b, Bermejo-Pareja 2007). Resta inoltre irrisolta un'altra importante questione circa quest'ultimo aspetto: se i pazienti anziani con ET siano affetti dalla stessa malattia dei pazienti più giovani con ET o vi sia una differenza circa gli

aspetti fisiopatologici, basata sull'età di insorgenza di malattia; al momento attuale tale elemento non emerge da alcuno studio presente in letteratura.

I nostri dati elettrofisiologici sembrano offrire un ulteriore elemento di discussione circa quest'ultima osservazione: nel nostro campione i pazienti con un'età d'esordio tardiva (oltre i 65 anni) presentano una latenza della MMN prolungata sia in confronto ai pazienti con età d'esordio giovane che con i soggetti di controllo, a sottolineare ulteriormente un andamento di tipo diverso, circa funzioni squisitamente cognitive, tra pazienti ad esordio precoce o tardivo.

La base di questa associazione fra disturbi cognitivi ed esordio tardivo non è chiara. Recenti studi post-mortem hanno dimostrato un'aumentata prevalenza di corpi di Lewy a livello del tronco encefalo nel ET (Ross 2004, Louis 2005b) sollevando la questione se i casi ET con demenza abbiano una patologia a corpi di Lewy. In alternativa, altri meccanismi patologici potrebbero spiegare meglio questa associazione. A tutt'oggi non esistono studi (di imaging o post-mortem) che abbiano valutato la prevalenza di patologia vascolare sottocorticale nei casi ET rispetto a soggetti di controllo. Nello studio spagnolo NEDICES (Benito-Leon 2006b), e nel corrispettivo studio newyorkese (Thawani 2009) la maggior parte dei casi ET con demenza aveva una diagnosi clinica di AD, e un recente studio neuropatologico ha dimostrato nei cervelli ET una maggiore – seppur lieve – presenza di placche e grovigli Alzheimer-like (Louis 2007a, Louis 2008).

## **CONCLUSIONI**

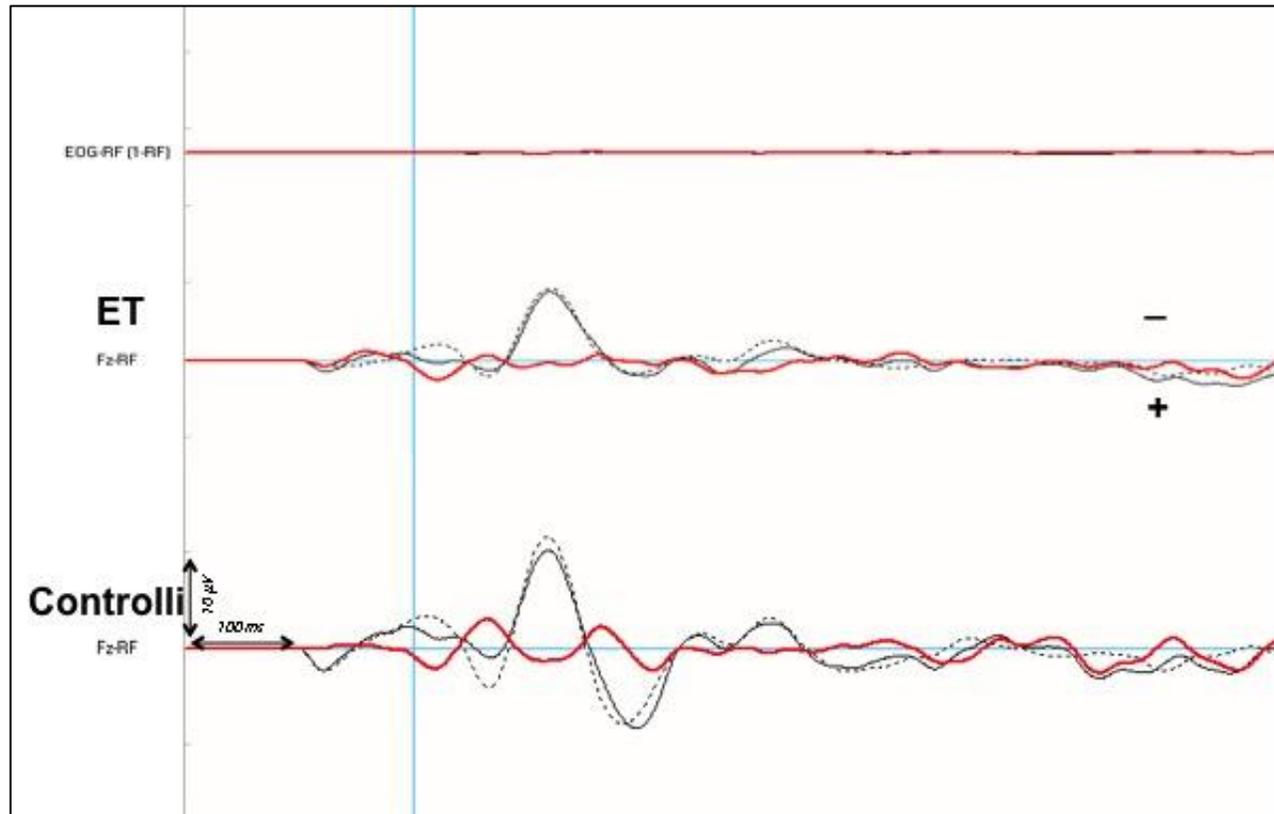
L'utilizzo di un protocollo di stimolazione per la MMN ha consentito di approfondire l'osservazione del deficit attentivo riscontrato nei pazienti affetti da ET: la fase di orienting infatti, nella sua componente precoce e preattentiva appare intatta. D'altra parte i soggetti con ET ad esordio tardivo presentano una più ampia compromissione dei network di orienting con coinvolgimento anche dei meccanismi di change detection, ad indicare un processo patologico più esteso e complesso.

Tabella 1: caratteristiche demografiche e cliniche del campione in esame

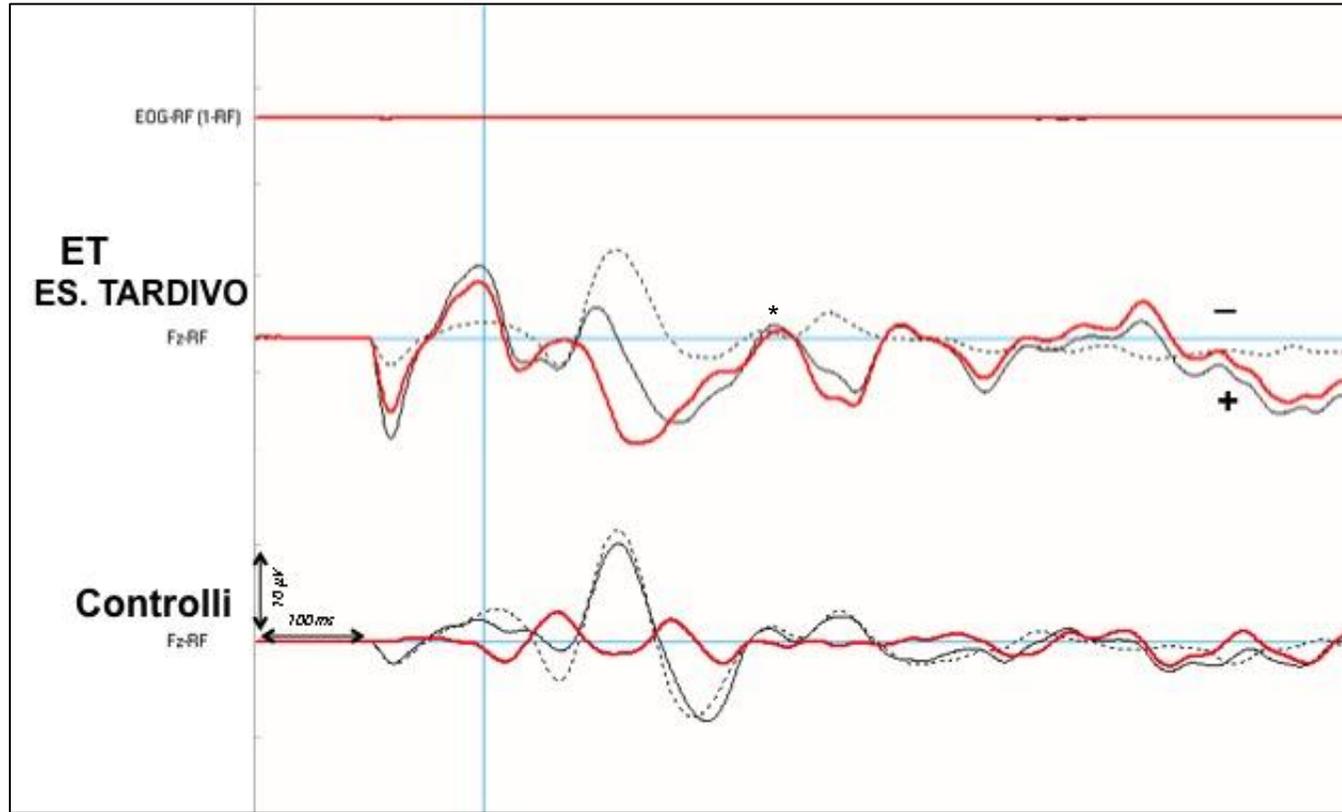
	<b>ET (16)</b>	<b>Controlli (15)</b>	<b>p</b>
Età	67,00 ± 11,79	66,86 ± 13,01	ns
Anni di studio	9,64 ± 3,65	10,71 ± 4,89	ns
MMSE	27,81 ± 2,19	28,39 ± 1,97	ns
BDI	13,80 ± 12,06	5,60 ± 1,95	ns
STAI1	41,73± 12,19	33,70± 7,05	ns
STAI2	44,60 ± 11,78	35,90 ± 6,66	0.03

Tabella 2: risultati psicofisiologici

	<b>ET (15)</b>	<b>Controlli (15)</b>	<b>p</b>
MMN			
LAT (ms)	221,46 ±34,41	202,27 ±34,72	ns
AMP (µV)	-0,79 ±1,90	-1,27 ±1,25	ns
	<b>Esordio tardivo (6)</b>	<b>Controlli (15)</b>	
LAT (ms)	243,45 ±20,70	202,27 ±34,72	0.002
AMP (µV)	-0,25 ± 1,67	-1,27 ±1,25	ns



Grand Average ET vs controlli: MMN (in rosso), standard (linea tratteggiata), deviant (linea continua)



Grand Average ET ad esordio tardivo vs controlli: MMN (in rosso), standard (linea tratteggiata), deviant (linea continua)

## **Considerazioni conclusive**

I disturbi del movimento a lungo e storicamente sono stati considerati immuni dal coinvolgimento delle funzioni cognitive da parte del processo patologico di base. Il raffinarsi delle indagini diagnostiche, e della caratterizzazione clinica di queste patologie ha però messo in luce la co-esistenza di disturbi cognitivi, a carico in particolare della sfera esecutiva, ampliandone le descrizioni più tradizionali.

Con gli studi soprariportati abbiamo voluto indagare in maniera più selettiva un ulteriore aspetto della funzione attentiva, che in qualche senso “precede” la funzione di controllo esecutivo, l’orienting attentivo, trovandolo alterato – seppure in maniera quantitativamente e qualitativamente diversa, in entrambe le patologie oggetto di indagine: il tremore essenziale e la malattia di Parkinson.

Queste due malattie costituiscono la parte prevalente della popolazione dei pazienti affetti da disturbi del movimento e pur essendo due entità cliniche distinte, ben segregate e in grado variabile ben descritte sotto il profilo fisiopatologico, presentano alcuni punti di contatto (Fekete 2011, Shahed 2007).

Oltre a dati epidemiologici molto suggestivi, che riportano un’incidenza della MdP 3.5 volte più elevata nei pazienti con ET rispetto a controlli (Benito-Leon 2009), nonché una maggiore probabilità per i pazienti con ET di avere una forma di MdP tremorigena piuttosto che acinetico-rigida (Louis 2007b, Hedera 2009), nonché la presenza di entrambe le malattie in ampie famiglie di pazienti (Rocca 2007, Deng 2007), ulteriori evidenze provengono da studi clinici, di imaging e anatomopatologici.

Innanzitutto i pazienti con MdP accanto al classico tremore a riposo possono presentare un tremore posturale che possiede caratteristiche molto simili al tremore posturale del ET (Jankovic 1999, Louis 2001b), mentre d’altra parte pazienti con ET possono presentare tremore a riposo (Cohen 2003), bradicinesia (Montgomery 2000) o troclea (Elble 2002). Entrambe le malattie poi condividono una comparsa relativamente precoce di iposmia che è correlata alla patologia a corpi di Lewy nel bulbo e nel tratto olfattorio (Ondo

2005). Il riscontro – recente - di corpi di Lewy nei cervelli di pazienti con ET, in particolare a livello del troncoencefalo, induce ad identificare una *variante* anatomopatologica di pazienti (Louis 2007a). Che tale alterazione patologica risieda in un sottogruppo di pazienti potrebbe in qualche modo fornire una valida motivazione al riscontro di diverse entità cliniche alcune delle quali con chiare evidenze di overlapping con la MdP (Louis 2010b). L'interpretazione di questo dato è complessa: non essendovi stato un riscontro nei pazienti MdP di anomalie nei pathways cerebellari (Louis 2009), è possibile che il legame patofisiologico di questa sovrapposizione risieda in una disfunzione della via dopaminergica (Shahed 2007).

L'approccio ERPs allo studio delle funzione attentive ha rivelato la compromissione della capacità di orientamento precoce allo stimolo in entrambe le patologie oggetto di studio. Se questo rafforzi le osservazioni circa un denominatore comune di queste due distinte entità cliniche, o quanto meno di un sottogruppo di queste due entità cliniche, resta una questione aperta. Già studi di testatura psicometrica si sono posti questo quesito e già il primo report circa i disturbi cognitivi nel ET affermava che il ET potrebbe rappresentare una variazione oligosintomatica della MdP nella *cognition*, formando una sorta di continuum caratterizzato da un progressivo deficit delle funzioni esecutive (Gasparini 2001). Anche per quanto riguarda il sistema attentivo di orienting, una similitudine con quanto descritto circa il sistema esecutivo può essere fatta.

L'aumentare del corpo di conoscenze anatomo-patologiche, cliniche e funzionali ha consentito di maturare una visione più complessa dei disturbi del movimento.

L'approccio psicofisiologico studia il flusso dell'informazione in tempo reale, indipendentemente dalla capacità motoria del soggetto in esame, e può contare su un'ampia possibilità di manipolare i task al fine di studiare le funzioni cognitive in maniera molto selettiva. L'utilizzo degli ERPs ha dunque contribuito a far emergere deficit – talora anche subclinici – arricchendo il profilo clinico di alcuni dei più comuni disturbi motori, e sembra poter fornire un modello di studio estremamente promettente e applicabile a tutti i disordini del movimento.

# **BIBLIOGRAFIA**

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56: 730–736.
2. Alho K, Winkler I, Escera C, Huutilainen M, Virtanen J, Jääskeläinen IP, Pekkonen E, Ilmoniemi RJ. Processing of novel sounds and frequency changes in the human auditory cortex: magnetoencephalographic recordings. *Psychophysiology* 1998; 35:211-224
3. Amici S, Boxer A. Oiling the gears of the mind: roles for acetylcholine in the modulation of attention. In: Miller BL, Cummings JL, ed. *The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders*. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2007: 135–145.
4. Antal A, Dibó G, Kéri S, Gábor K, Janka Z, Vécsei L, Benedek G. P300 component of visual event-related potentials distinguishes patients with idiopathic Parkinson's disease from patients with essential tremor. *J Neural Transm* 2000;107:787-797.
5. Aosaki T, Miura M, Suzuki T, Nishimura K, Masuda M. Acetylcholine-dopamine balance hypothesis in the striatum: an update. *Geriatr Gerontol Int*. 2010; 10 (Suppl 1): S148–S157
6. Arendt T, Bigl V, Arendt A, Tennstedt A. Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease, paralysis agitans and Korsakoff's disease. *Acta Neuropathol*. 1983; 61: 101–108
7. Asplund CL, Todd JJ, Snyder AP, Marois R. A central role for the lateral prefrontal cortex in goal-directed and stimulus-driven attention. *Nat Neurosci*. 2010 Apr;13(4):507-12.
8. Astikainen P, Ruusuvirta T, Korhonen T. Cortical and subcortical visual event-related potentials to oddball stimuli in rabbits. *Neuroreport* 2000;11:1515–1517.

9. Astikainen P, Ruusuvirta T, Korhonen T. Somatosensory event-related potentials in the rabbit cerebral and cerebellar cortices: A correspondence with mismatch responses in humans. *Neurosci Lett* 2001; 298, 222–224
10. Bagepally BS, Bhatt MD, Chandran V, Saini J, Bharath RD, Vasudev M, Prasad C, Yadav R, Pal PK. Decrease in cerebral and cerebellar gray matter in essential tremor: a voxel- based morphometric analysis under 3T MRI. *J Neuroimaging*; 2011 Mar 29. doi:10.1111/j.1552-6569.2011.00598.x
11. Baillieux H, De Smet HJ, Paquier PF, De Deyn PP, Marien P. Cerebellar neurocognition: Insights into the bottom of the brain. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:763-73
12. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, Behari M, Vidailhet M, Gresty M, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD. Assessing Tremor severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:868-873
13. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Burn D, Cassidy T, Starfeldt R, Larsen JP, Brown R, Tovee M. Fluctuations in attention: PD dementia vs. DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002; 59: 1714–1720.
14. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71
15. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006a;66:69 –74.
16. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Elderly onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology* 2006b;66:1500 –1505
17. Benito-Leon J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol* 2006c;2:666-678
18. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Apr;80(4):423-5.
19. Bennett KM, Waterman C, Scarpa M, Castiello U. Covert visuospatial attentional mechanisms in Parkinson's disease. *Brain* 1995;118:153–166

20. Bermejo-Pareja F, Louis ED, Benito-Leon J, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. *Mov Disord* 2007;22:1573-1580
21. Birbaumer N, Elbert T, Canavan A, Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiol Rev* 1990;70:1-41
22. Bledowski C, Prvulovic D, Goebel R, Zanella FE, Linden DE. Attentional systems in target and distractor processing: a combined ERP and fMRI study. *Neuroimage* 2004a;22:530-540
23. Bledowski C, Prvulovic D, Hoechstetter K, Scherg M, Wibral M, Goebel R, Linden DE. Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2004b;24:9353-9360.
24. Bocquillon P, Bourriez JL, Palmero-Soler E, Betrouni N, Houdayer E, Derambure P, Dujardin K. Use of swLORETA to localize the cortical sources of target- and distractor-elicited P300 components. *Clin Neurophysiol* 2011;122:1991-2002
25. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, Mathis CA, Moore RY, DeKosky ST. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol*. 2003; 60: 1745–1748.
26. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanco LS, Lopresti BJ, Constantine GM, Mathis ChA, Davis JG, Moore RY, Dekosky ST. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol*. 2006; 253: 242–247.
27. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Constantine GM, Mathis CA, Moore RY. Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 641–643.
28. Bohnen NI, Müller ML, Koeppe RA, Studenski SA, Kilbourn MA, Frey KA, Albin RL. History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology*. 2009; 73: 1670–1676
29. Bosboom JL, Stoffers D, Wolters EC. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2004; 111: 1303–1315.

30. Bouquet C A, Bonnaud V, Gil R. Investigation of supervisory attentional system functions in patients with Parkinson's disease using the Hayling task. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003. 25751–760
31. Bradley MM. Natural selective attention: orienting and emotion. *Psychophysiology*. 2009;46(1):1-11.
32. Briand KA, Strallow D, Hening W, Poizner H, Sereno AB. Control of voluntary and reflexive saccades in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 1999;129(1):38-48.
33. Briand KA, Hening W, Poizner H, Sereno AB. Automatic orienting of visuospatial attention in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2001;39(11):1240-9
34. Broadbent, D. E. *Perception and Communication* (Pergamon, New York, 1958).
35. Brønneck K, Ehrt U, Emre M, De Deyn PP, Wesnes K, Tekin S, Aarsland D. Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 1136-1142
36. Brønneck K, Emre M, Lane R, Tekin S, Aarsland D. Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 1064–1068
37. Brønneck KS, Nordby H, Larsen JP, Aarsland D. Disturbance of automatic auditory change detection in dementia associated with Parkinson's disease: A mismatch negativity study. *Neurobiol Aging*. 2010;31(1):104-13.
38. Bronson MB. 2000. *Self-regulation in early childhood: nature and nurture*. New York: Guilford Press.
39. Brown R, Marsden C. Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain* 1988; 111: 323–345.
40. Calabresi P, Picconi B, Parnetti L, Di Filippo M. A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 974–983.
41. Canning CG. The effect of directing attention during walking under dual task conditions in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 95 - 99.

42. Cerasa A, Passamonti L, Novellino F, Salsone M, Gioia MC, Morelli M, et al. Fronto-parietal over activation in patients with essential tremor during Stroop task. *Neuroreport* 2010;21(2):148-51
43. Chatterjee A, Jurewicz EC, Applegate LM, Louis ED. Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75: 958–961
44. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol* 2003; 60: 405–410.
45. Corbetta M, Kincade JM, Ollinger JM, McAvoy MP, Shulman GL. Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nat Neurosci* 2000; 3:292–297.
46. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2002 Mar;3(3):201-15.
47. Courchesne E, Hillyard SA, Galambos R. Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;39:131-43.
48. Crawford T, Henderson L, Kennard C. Abnormalities of nonvisually-guided eye movements in Parkinson's disease. *Brain* 1989;112:1537–1586.
49. Crevits L, De Ridder K. Disturbed striatoprefrontal mediated visual behavior in moderate to severe Parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63(3):296-9
50. Cui RQ, Egkher A, Huter D, Lang W, Lindinger G, Deecke L. High resolution spatiotemporal analysis of the contingent negative variation in simple or complex motor tasks and a non-motor task. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1847-1859
51. Cunnington R, Windischberger C, Deecke L et al. The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *Neuroimage* 2002; 15: 373-85.
52. d'Agostino VC, Francia E, Licursi V, Cerbo R. Clinical and personality features of allodynic migraine. *Neurol Sci.* 2010 Jun;31 Suppl 1:S159-61.

53. Deng H, Le WD, Hunter CB, Mejia N, Xie WJ, Jankovic J. A family with Parkinson disease, essential tremor, bell palsy, and parkin mutations. *Arch Neurol* 2007; 64: 421–424.
54. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998;13(Suppl. 3):2–23
55. Deuschl G, Elble RJ. The pathophysiology of essential tremor. *Neurology* 2000;54:S14-20
56. Dittmann-Balçar A, Jüptner M, Jentzen W, Schall U. Dorsolateral prefrontal cortex activation during automatic auditory duration-mismatch processing in humans: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett.* 2001 Aug 3;308(2):119-22.
57. Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nature Neurosci* 2000;3: 277–283
58. Downes JJ, Sharp HM, Costall BM, Sagar HJ, Howe J. Alternating fluency in Parkinson's disease: an evaluation of the attentional control theory of cognitive impairment. *Brain* 1993;116:887-902.
59. Driver J, Frackowiak RS. Neurobiological measures of human selective attention. *Neuropsychologia.* 2001;39(12):1257-62.
60. Duane DD, Vermilion KJ. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2002;58:1706.
61. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol* 1997; 244: 2–8.
62. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Näätänen R, Polich J, Reinvang I, Van Petten C. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400 *Clin Neurophysiol* 2009;120:1883–1908.
63. Dunnett SB, Iversen SD. Sensorimotor impairments following localized kainic acid and 6-hydroxydopamine lesions of the neostriatum. *Brain Res.* 1982; 248(1):121-7.

64. Early TS, Posner MI, Reiman EM, Raichle ME. Left striato-pallidal hyperactivity in schizophrenia, pt. II: phenomenology and thought disorder. *Psychiatr Dev* 1989;7(2):109-21.
65. Elble RJ. Animal models of action tremor. *Mov Disord* 1998;13(Suppl3):35-39
66. Elble RJ, Dubinsky RM, Ala T. Alzheimer's disease and essential tremor finally meet. *Mov Disord* 2007; 22: 1525-1527
67. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 229–237.
68. Escera C, Alho K, Schröger E, Winkler I. Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiol Neurootol*. 2000;5(3-4):151-66.
69. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor In: Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993:273–280
70. Fan J, Gu X, Guise KG, Liu X, Fossella J, Wang H, Posner MI. Testing the behavioral interaction and integration of attentional networks. *Brain Cogn*. 2009 Jul;70(2):209-20.
71. Fekete R, Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(3):391-8.
72. Fernandez-Duque D, Posner MI. Brain imaging of attentional networks in normal and pathological states. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2001 Feb;23(1):74-93.
73. Filoteo JV, Delis DC, Salmon DP, Demadura T, Roman MJ, Shults CW. An examination of the nature of attentional deficits in patients with Parkinson's disease: evidence from a spatial orienting task. *J Int Neuropsychol Soc* 1997;3(4):337-47.
74. Fleminger S. Control of simultaneous movements distinguishes depressive motor retardation from Parkinson's disease and neuroleptic parkinsonism. *Brain* 1992; 115:1459-1480.
75. Flowers KA, Robertson C. Perceptual abnormalities in Parkinson's disease: top-down or bottom-up processes? *Perception*. 1995; 24: 1201-1221.

76. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004; 127: 550–560.
77. Francia A, Luzi G, Morreale M, Vanacore N. Can immune disorders influence therapeutic approaches in treatment of epilepsy among neurologists? A first cooperative national recognition in Italy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010 Oct-Dec;23(4):1267-9.
78. Frederici AD, Pfeifer E, Hahne A. Event-related brain potentials during natural speech processing: effects of semantic, morphological and syntactic violations. *Brain Res Cogn Brain Res.* 1993; 1: 183-192.
79. Friedman D, Kazmerski VA, Cycowicz YM. Effects of aging on the novelty P3 during attend and ignore oddball tasks. *Psychophysiology* 1998; 35: 508–520
80. Friedman D, Cycowicz YM, Gaeta H. The novelty P3 an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci Biobehav Rev* 2001;25:355-373
81. Gaillard AW. The late CNV wave: preparation versus expectancy. *Psychophysiology* 1977; 14:563-568.
82. Garrido MI, Kilner JM, Stephan KE, et al. The mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol* 2009 in press.
83. Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, Fabbrini G, Brusa L, Lenzi GL, Meo G. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J Neurol* 2001;248:399-402
84. Georgiou N, Bradshaw JL, Iansek R, Phillips JG, Mattingley JB, Bradshaw JA. Reduction in external cues and movement sequencing in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994 Mar;57(3):368-70.
85. Gianfranceschi M, Pegan R, Romagnoli F, Paolantoni D, Macchioni M, Di Salle M, Gigliotti A , De Lucia M, Mannarelli D. Grazie di tutto. 2012; 10: 1980-2012
86. Giard MH, Perrin F, Pernier J, Bouchet P. Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology* 1990; 27:627–640.

87. Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Rohrbaugh JW, Babb TL, Crandall PH. Endogenous potentials in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 1980; 210: 803–805.
88. Hamano T, Lüders HO, Ikeda A, Collura TF, Comair YG, Shibasaki H. The cortical generators of contingent negative variation in humans: a study with subdural electrodes. *Elettroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 104:257-268
89. Hedera P, Fang JY, Phibbs F, Cooper MK, Charles PD, Davis TL. Positive family history of essential tremor influences the motor phenotype of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 2285–2288.
90. Higginson CI, Wheelock VL, Levine D, King DS, Pappas CT, Sigvardt KA. Cognitive deficits in essential tremor consistent with frontosubcortical dysfunction. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;30:760-5.
91. Hikosaka O, Wurtz RH. Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. III. Memory-contingent visual and saccade responses. *J Neurophysiol* 1983;49(5):1268-84
92. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427–42.
93. Horstink MW, Berger HJ, van Spaendonck KP, van den Bercken JH, Cools AR. Bimanual simultaneous motor performance and impaired ability to shift attention in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53(8):685-90.
94. Huges AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;155:181- 184.
95. James, W. *The Principles of Psychology* (Dover, New York, 1890).
96. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 646–650.
97. Jellinger K. The pedunculo-pontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51: 540–543
98. Jellinger KA. The morphological basis of mental dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006; 248: 167–172

99. Jenkinson N, Nandi D, Muthusamy K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus. *Mov Disord.* 2009; 24: 319–328
100. Kaan E, Swaab TJ. Electrophysiological evidence for serial sentence processing: a comparison between non-preferred and ungrammatical continuations. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003; 17: 621-635.
101. Kazmerski V A, Friedman D. Repetition of novel stimuli in an ERP oddball paradigm: aging effects. *J Psychophysiol* 1995; 9. 298–311
102. Kitagawa M, Fukushima J, Tashiro K. Relationship between antisaccades and the clinical symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1994;44: 2285–2289
103. Klein JC, Lorenz B, Kang JS, Baudrexel S, Seifried C, van de Loo S, Steinmetz H, Deichmann R, Hilker R. Diffusion tensor imaging of white matter involvement in essential tremor. *Hum Brain Mapp* 2011;32:896-904.
104. Knight RT. Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1984; 59: 9–20
105. Knight RT. Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature* 1996; 383: 256–259
106. Knight RT. Distributed cortical network for visual attention. *J Cogn Neurosci* 1997;9: 75–91
107. Knight RT, Scabini D. Anatomic bases of event-related potentials and their relationship to novelty detection in humans. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:3–13
108. Kotchoubey B. Event-related potentials, cognition, and behavior: A biological approach. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:42-65
109. Lacritz LH, Dewey R, Giller C, Cullum CM. Cognitive functioning in individuals with “benign” essential tremor. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:125–129.
110. Lang AE, Fahn S. Assessment of Parkinson’s disease. In: Munsat TL, editor. *Quantification of neurologic deficit.* Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 1989: 285–309.

111. Langlais PJ, Thal L, Hansen L, Galasko D, Alford M, Masliah E. Neurotransmitters in basal ganglia and cortex of Alzheimer's disease with and without Lewy bodies. *Neurology* 1993; 43: 1927–1934
112. Li M, Kuroiwa Y, Wang L, Kamitani T, Omoto S, Hayashi E, Takahashi T, Suzuki Y, Koyano S, Ikegami T, Matsubara S. Visual event-related potentials under different interstimulus intervals in Parkinson's disease: relation to motor disability, WAIS-R, and regional cerebral blood flow. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 209-219.
113. Linden DE. The P300: Where in the Brain Is It Produced and What Does It Tell Us? *Neuroscientist* 2005; 11;563-576.
114. Lombardi WJ, Woolston BA, Roberts FW, Gross RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2001;57:785-790.
115. Lorenz D, Deuschl G. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. *Curr Opin Neurol* 2007;20: 447-452.
116. Louis ED, Barnes L, Albert SM, Cote L, Schneier FR, Pullman SL, Yu Q. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord* 2001a;16:914–20
117. Louis ED, Levy G, Côte LJ, Mejia H, Fahn S, Marder K. Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2001b;58(10):1630-4
118. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005a;4:100-110
119. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, Rajput A, Pahwa R, Lyons KE, Ross GW, Borden S, Moskowitz CB, Lawton A, Hernandez N. Essential tremor pathology: a case-control study from the Essential Tremor Centralized Brain Repository. *Mov Disord* 2005b; 20:A1241.
120. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, Rajput A, Pahwa R, Lyons KE, Ross GW, Borden S, Moskowitz CB, Lawton A, Hernandez N. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007a;130(Pt 12):3297–3307.
121. Louis ED, Frucht SJ. Prevalence of essential tremor in patients with Parkinson's disease vs. Parkinson-plus syndromes. *Mov Disord* 2007b; 22: 1402–1407.

122. Louis ED, Vonsattel JP. The emerging neuropathology of essential tremor. *Mov Disord* 2008;23:174 –182.
123. Louis ED. Essential tremors a family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol* 2009;66:1202-1208
124. Louis ED. Essential tremor as a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Sci* 2010a;289:144-148
125. Louis ED. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet Neurol* 2010b;9:613–622.
126. Louis ED, Benito-Leon J, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F. Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. *Eur J Neurol* 2010c;17:1291-1297
127. Loveless NE, Sanford AJ. The impact of warning signal intensity on reaction time and components of the contingent negative variation. *Bio Psychol* 175; 2:217-226
128. Mc Callum WC, Walter WG. The effect of attention and distraction on the contingent negative variation in normal and neurotic subjects. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1968;35:319-329
129. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Third report of the DLB consortium *Neurology* 2005; 65: 1863-1872.
130. McCarthy G, Wood CC. Intracranial recordings of endogenous ERPs in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;Suppl 39:331–337.
131. Mena-Segovia J, Bolam JP, Magill PJ. Pedunculo-pontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trends Neurosci.* 2004 Oct;27(10):585-8.
132. Mesulam MM. Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient

- extrapersonal events. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354: 1325–1346
133. Miller KM, Okun MS, Fernandez HF, Jacobson CE, Rodriguez RL, Bowers D. Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. *Mov Disord* 2007;22:666–672.
  134. Minamoto H, Tachibana H, Sugita M et al. Recognition memory in normal aging and Parkinson's disease: behavioral and electrophysiologic measures. *Brain Res Cogn Brain Res* 2001; 11: 23-32.
  135. Moberget T, Karns CM, Deouell LY, Lindgren M, Knight RT, Ivry RB. Detecting violations of sensory expectancies following cerebellar degeneration: a mismatch negativity study. *Neuropsychologia* 2008;46(10):2569-79.
  136. Modini C, Romagnoli F, De Milito R, Romeo V, Petroni R, La Torre F, Catani M. Octogenarians: an increasing challenge for colorectal surgeons. An outcomes analysis of emergency colorectal surgery in the elderly. *Colorectal Dis.* 2012 Jan 10.
  137. Montgomery EBJr, Baker KB, Lyons K, Koller WC. Motor initiation and execution in essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 511–515.
  138. Mulckhuysen M, Theeuwes J. Unconscious attentional orienting to exogenous cues: A review of the literature. *Acta Psychol (Amst)*. 2010 Jul;134(3):299-309.
  139. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1239-1245.
  140. Näätänen R, Michie PT. Early selective-attention effects on the evoked potential: a critical review and reinterpretation. *Biol Psychol* 1979; 8:81-136.
  141. Näätänen R. *Attention and brain function*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum; 1992.
  142. Näätänen R, Alho K. Mismatch negativity-the measure for central sound representation accuracy. *Audiol Neurootol* 1997; 2:341-353.
  143. Näätänen R, Winkler I. The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol Bull* 1999; 125:826–859.

144. Näätänen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends Neurosci* 2001; 24:283-288.
145. Näätänen R, Jacobsen T, Winkler I. Memory-based or afferent processes in mismatch negativity (MMN): a review of the evidence. *Psychophysiology* 2005; 42:25-32.
146. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clin Neurophysiol* 2007; 118:2544-2590.
147. Nakano I, Hirano A. Parkinson's disease: neuron loss in the nucleus basalis without concomitant Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1984; 15: 415–418.
148. Nobre AC. The attentive homunculus: now you see it, now you don't. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001 Aug;25(6):477-96.
149. O'Sullivan EP, Shaunak S, Henderson L, Hawken M, Crawford TJ, Kennard C. Abnormalities of predictive saccades in Parkinson's disease. *Neuroreport* 1997;8(5):1209-13.
150. Ondo WG, Lai D. Olfaction testing in patients with tremor-dominant Parkinson's disease: is this a distinct condition? *Mov Disord* 2005; 20: 471-475
151. Owen A. Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease: The Role of Frontostriatal Circuitry. *The Neuroscientist* 2004; 10: 525-537.
152. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculo-pontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*. 2000; 123: 1767–1783.
153. Parasuraman R. The attentive brain: issues and prospects. In: Parasuraman R, ed. *The Attentive Brain*. Cambridge, MA: MIT Press; 1998: 3–13.
154. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. London: Sherwood, Neely, and Jones. 1817.
155. Passamonti L, Novellino F, Cerasa A, Chiriacco C, Rocca F, Matina MS, et al. Altered cortical-cerebellar circuits during verbal working memory in essential tremor. *Brain* 2011;134:2274-86.
156. Perry E., Walker M, Grace J., Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci*. 1999; 22: 273–280

157. Picton TW, Bentin S, Berg P, Donchin E, Hillyard SA, Johnson R Jr, Miller GA, Ritter W, Ruchkin DS, Rugg MD, Taylor MJ. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology* 2000;37:127-52.
158. Pillon B, Czernecki v, Dubois B. Dopamine and cognitive function. *Curr Opin Neurol* 2003; 16 (suppl 2): S17–S22.
159. Poliakoff E, O'Boyle D J, Moore A P. et al Orienting of attention and Parkinson's disease: tactile inhibition of return and response inhibition. *Brain* 2003. 126(Pt 9)2081–2092
160. Polich J, Herbst K. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol* 2000; 38:3–19.
161. Polich J. Theoretical overview of P3a and P3b. In: Polich J. *Detection of change: event-related potential and fMRI findings*. Kluwer Academic Press 2003, Norwell, MA, 83–98.
162. Polich J, Criado JR. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol*. 2006;60(2):172-85
163. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2128–2148
164. Posner, MI. Psychobiology of attention. In M. Gazzaniga and C. Blakemore (eds.), *Handbook of Psychobiology*. New York: Academic Press, (pp. 441-480) 1975.
165. Posner MI, Boies SJ, Components of attention, *Psychological Review* 1978; 391: 408.
166. Posner MI, Orienting of Attention, *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 1980; 32: 3-25.
167. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 1990; 13: 25–42
168. Posner MI, Rothbart MK. Attention, self-regulation and consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1998;353(1377):1915-27. Review.
169. Posner MI, Fan J. Attention as an organ system. In: Pomerantz JR, Crai MC, editors. *Topics in integrative neuroscience: from cells to cognition*. Cambridge: Cambridge University Press 2004.

170. Posner MI. Tenth annual George A. Miller distinguished lecture at the annual meeting of the Cognitive Neuroscience Society. San Francisco: Cognitive Neuroscience Society 2004.
171. Posner, MI. Cognitive Neuroscience of Attention (Guilford, New York, 2004).
172. Posner MI. Measuring alertness. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1129:193-9.
173. Rafal RD, Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ. Cognition and the basal ganglia: separating mental and motor components of performance in Parkinson's disease. *Brain* 1984;107:1083–1094
174. Ranganath C, Paller K A. Frontal brain activity during episodic and semantic retrieval: insights from event-related potentials. *J Cogn Neurosci* 1999;11: 598–609
175. Ranganath C, Rainer G. Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(3):193-202
176. Raz A. Anatomy of attentional networks. *Anat. Rec. B New. Anat.* 2004; 281:21–36
177. Raz A, Buhle J. Typologies of attentional networks. *Nat Rev Neurosci.* 2006 May;7(5):367-79.
178. Restuccia D, Della Marca G, Valeriani M, Leggio MG, Molinari M. Cerebellar damage impairs detection of somatosensory input changes. A somatosensory mismatch-negativity study. *Brain* 2007;130. 276–287.
179. Rinne JO, Ma SY, Lee MS, Collan Y, Roytta M. Loss of cholinergic neurons in the pedunclopontine nucleus in Parkinson's disease is related to disability of the patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008; 14: 553–557.
180. Rinne T, Alho K, Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Näätänen R. Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. *NeuroImage* 2000; 12:14–19.
181. Rizzolatti G, Riggio L, Dascola I, Umiltá C. Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: evidence in favor of a premotor theory of attention. *Neuropsychologia* 1987b; 25: 31–40
182. Robbins TW. Cognitive deficits in schizophrenia and Parkinson's disease: neural basis and the role of dopamine, P. Willner, J. Scheel-Kruger, Editors. *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*, Wiley, New York 1991.

183. Robertson C, Empson J. Slowed cognitive processing and high workload in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1999; 162: 27-33.
184. Rocca WA, Bower JH, Ahlskog JE, et al. Increased risk of essential tremor in first-degree relatives of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1607–1614.
185. Ross GW, Dickson DW, Cersosimo M, et al. Pathological investigation of essential tremor. *Neurology* 2004; 62(suppl 5):A537–A538.
186. Rowe J, Stephan K E, 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(Pt 2):276–289.
187. Rugg MD, Mark RE, Gilchrist J, Roberts RC. ERP repetition effects in indirect and direct tasks: effects of age and interitem lag. *Psychophysiology* 1997; 34: 572–586.
188. Ruusuvirta T, Korhonen T, Arikoski J, Kivirikko K. ERPs to pitch changes: a result of reduced responses to standard tones in rabbits. *Neuroreport*. 1996 Jan 31;7(2):413-6.
189. Sahin HA, Terzi M, Uçak S, Yapici O, Basoglu T, Onar M. Frontal functions in young patients with essential tremor: a case comparison study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:64-72
190. Sams M, Paavilainen P, Alho K, Näätänen R. Auditory frequency discrimination and event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 62:437–448
191. Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J Uema T, Boecker H, Passingham RE, Brooks DJ. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain* 1997; 120: 963-976.
192. Schall U, Johnston P, Todd J, Ward PB, Michie PT. Functional neuroanatomy of auditory mismatch processing: an event-related fMRI study of duration-deviant oddballs. *Neuroimage*. 2003 Oct;20(2):729-36.
193. Schmahmann JD. The cerebellum and cognition. *International Review of Neurobiology*, Vol. 41. San Diego: Academic Press, 1997.
194. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998;121:561–579

195. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16:367–378
196. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1999;275(5306):1593-9
197. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(2):67-76.
198. Sharpe MH. Patients with early Parkinson's disease are not impaired on spatial orientating of attention. *Cortex* 1990;26: 515–524.
199. Sharpe MH. Auditory attention in early Parkinson's disease: an impairment in focused attention. *Neuropsychologia* 1992. 30101–106.
200. Shestakova A, Brattico E, Huotilainen M, Galunov V, Soloviev A, Sams M, Ilmoniemi RJ, Näätänen R. Abstract phoneme representations in the left temporal cortex: magnetic mismatch negativity study. *Neuroreport* 2002;13:1813-1816.
201. Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, et al. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology.* 2009; 73: 273–278.
202. Shin DH, Han BS, Kim HS, Lee PH. Diffusion tensor imaging in patients with essential tremor. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:151–153
203. Shipp S. The brain circuitry of attention. *Trends Cogn Sci.* 2004 May;8(5):223-30.
204. Simons RF, Graham FK, Miles MA, Chen X. On the relationship of P3a and the Novelty-P3. *Biol Psychol.* 2001;56(3):207-18.
205. Sokolov EN. Higher nervous functions: the orienting reflex. *Annu. Rev. Physiol.* 1963; 25: 545–580
206. Sokolov EN, Nezlina NI, Polyanskii VB, Evtikhin DV. The orientating reflex: the "targeting reaction" and "searchlight of attention". *Neurosci Behav Physiol.* 2002;32(4):347-62.
207. Spelke E, Hirst W, Neisser, U. Skills of divided attention. *Cognition* 1976; 4:215–230

208. Spielberger CD. Manual for the State–Trait Anxiety Inventory (Self-Evaluation Questionnaire). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
209. Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1975; 38: 387–401
210. Stanzione P, Fattapposta F, Guiunti P. P300 variations in Parkinsonian patients before and during dopaminergic monotherapy: a suggested dopamine component in P300. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1991; 80: 446–453
211. Strobel A, Debener S, Sorger B, Peters JC, Kranczioch C, Hoehstetter K, Engel AK, Brocke B, Goebel R. Novelty and target processing during an auditory novelty oddball: a simultaneous event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 2008;40:869–883;
212. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science.* 1965; 150(700): 1187-8.
213. Tachibana H, Aragane K, Kawabata K, Sugita M. P3 latency change in aging and Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997a; 54: 296–302.
214. Tachibana H, Aragane K, Miyata Y, Sugita M. Electrophysiological analysis of cognitive slowing in Parkinson’s disease. *J Neurol Sci* 1997b; 149: 47–56.
215. Tachibana H, Kawabata K, Tornino V, Sugita M. Prolonged P3 latency and decreased brain perfusion in cerebellar degeneration. *Acta Neurol Scand* 1999;100:310-316
216. Tan EK, Fook-Chong S, Lum SY, Gabriel C, Koh KK, Prakash KM, Louis ED. Non-motor manifestations in essential tremor: Use of a validated instrument to evaluate a wide spectrum of symptoms. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:375–380
217. Tecce JJ. Contingent Negative Variation (CNV) and psychological processes in man. *Psychol Bull* 1972; 77 (2): 73-108.
218. Tecce JJ, Savigano-Bowman J, Meinbresse D. Contingent negative variation and the distraction-arousal hypothesis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1976; 41: 277-86.47

219. Thawani SP, Schupf N, Louis ED. Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York. *Neurology* 2009;73(8):621-5.
220. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Sabbagh MN, Schoos B, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology*. 2000; 54: 407–411.
221. Treisman, A. in *The Cognitive Neurosciences III* (ed. Gazzaniga, M. S.) 529–544 (MIT Press, New York, 2004).
222. Troster AI, Woods SP, Fields JA, Lyons KE, Pahwa R, Higginson CI, Koller WC. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? *Eur J Neurol* 2002;9:143–151.
223. Troster AI. Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: differentiation, early detection, and implications for “mild cognitive impairment” and biomarkers. *Neuropsychol Rev*. 2008; 18: 103–119
224. Vermilion K, Stone A, Duane D. Cognition and affect in idiopathic essential tremor. *Mov Disord* 2001;16:S30.
225. Volpe U, Mucci A, Bucci P, Merlotti E, Galderisi S, Maj M. The cortical generators of P3a and P3b: a LORETA study. *Brain Res Bull* 2007;73:220–230
226. Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, McCallum XC, Winter AL. Contingent negative variation: an electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain. *Nature* 1964;203:380-384.
227. Weingartner H, Burns S, Diebel R, LeWitt PA. Cognitive impairments in Parkinson's disease: distinguishing between effort-demanding and automatic cognitive processes. *Psychiatry Res*. 1984 Mar;11(3):223-35.
228. Woollacott M, Shumway- Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait Posture* 2002; 16 (1): 161–14.
229. Wright MJ, Burns RJ, Geffen GM, Geffen LB. Covert orientation of visual attention in Parkinson's disease: an impairment in the maintenance of attention. *Neuropsychologia* 1990;28:151–159.

230. Yamada T, Izyuinn M, Schulzer M, Hirayama K. Covert orienting in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(7):593-6.
231. Yamaguchi S, Kobayashi S. Contributions of the dopaminergic system to voluntary and automatic orienting of visuospatial attention. *J Neurosci*. 1998;18(5):1869-78.
232. Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The Interplay of Cholinergic Function, Attention, and Falls in Parkinson's Disease *Mov Disord*. 2011 Dec;26(14):2496-503
233. Yu AJ, Dayan P. Uncertainty, neuromodulation, and attention. *Neuron*. 2005; 46: 681–692
234. Zgaljardic D J, Borod J C, Foldi NS, Mattis P. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav Neurol* 2003.16: 193–210
235. Zhou F-M, Wilson CJ, Dani JA. Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum. *J Neurobiol*. 2002; 53: 590–605.
236. Zink CF, Pagnoni G, Chappelow J, Martin-Skurski M, Berns GS. Human striatal activation reflects degree of stimulus saliency. *Neuroimage*. 2006;29(3):977-83.
237. Zweig RM, Cardillo JE, Cohen M, Giere S, Hedreen JC. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 1993; 43: 986–991
238. Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, Mayeux R, Price DL. The pedunculo-pontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1989; 26: 41–46