Il disturbo del controllo degli impulsi nella malattia di Parkinson: influenza sui processi decisionali individuali e sociali

Impulsive-compulsive disorders in Parkinson's Disease: influence on individual and social decision-making processes

GIORGIA PONSI^{1,2*}, MARIA SERENA PANASITI^{1,2}

*E-mail: giorgia.ponsi@uniroma1.it

¹Dipartimento di Psicologia, Sapienza Università di Roma ²IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma

RIASSUNTO. Scopo. La malattia di Parkinson (MP) è stata considerata per lungo tempo una patologia neurodegenerativa che interessava prevalentemente le funzioni motorie, a causa dell'interessamento dei gangli della base. Recenti ricerche hanno dimostrato però come queste strutture cerebrali abbiano un ruolo cruciale anche nelle funzioni cognitive e sociali di più alto livello come quelle esecutive, del controllo degli impulsi e nel decision-making. Metodo. È stata condotta una ricerca della letteratura scientifica peer-reviewed per individuare articoli che affrontassero il tema delle disfunzioni nei processi decisionali individuali e sociali nella MP. Risultati e discussione. Questo lavoro fornisce al lettore una rassegna della letteratura sui processi decisionali individuali e sociali nella MP, in particolare mette in evidenza come la presenza di disturbi del controllo degli impulsi e gli associati comportamenti di reward-seeking possano spiegare i sintomi sociali della MP sia in termini di anormale propensione al rischio sia di eccessiva salienza della ricompensa.

PAROLE CHIAVE: malattia di Parkinson, decision-making, social decision-making, disturbo del controllo degli impulsi, ricompensa.

SUMMARY. Aim. Parkinson's Disease (PD) has been considered for a long time as a neurodegenerative disorder affecting mainly motor functions, because of the involvement of basal ganglia. Recent research has shown that these brain structures have a crucial role even in higher level cognitive and social functions, as executive ones, impulse control and decision-making. **Method.** A research of the peer-reviewed scientific literature was conducted in order to identify articles on the dysfunctions in individual and social decision-making in PD. **Results and discussion.** This work provides the reader with a literature review on individual and social decision-making processes in PD, highlighting how the existence of impulse control disorders and the associated reward-seeking behaviors might elucidate the social symptoms of PD, both in terms of abnormal risk proneness and/or reward salience.

KEY WORDS: Parkinson's Disease, decision-making, social decision-making, impulsive-compulsive disorders, reward.

INTRODUZIONE

La malattia di Parkinson (MP) è la seconda malattia neurodegenerativa cronica e progressiva più comune che colpisce il 2-3% della popolazione con età maggiore di 65 anni. A causa del fenomeno dell'allungamento della vita media nei paesi occidentali, si prevede che il numero di persone affette dalla MP raddoppierà tra il 2005 e il 2030¹.

La MP è caratterizzata dalla morte precoce dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra pars compacta (SNpc) e dalla degenerazione delle terminazioni nervose nello striato (che esprime principalmente i recettori D1 eccitatori e D2 inibitori della dopamina). La risultante carenza dopaminergica che interessa i gangli della base, in particolare il putamen, causa disordini motori e del movimento come bradicinesia, acinesia, rigidità muscolare, tremore a riposo e invalidità posturale e difficoltà di deambulazione. Generalmente i

sintomi della MP compaiono quando il contenuto di dopamina striatale si riduce del 20-40% rispetto al quantitativo medio normale. Il sintomo legato alla deficienza di dopamina è l'ipocinesia, mentre rigidità e tremore implicano meccanismi neurochimici più complessi, che coinvolgono altri neurotrasmettitori in aggiunta alla dopamina (acetilcolina, GA-BA, serotonina e noradrenalina)^{2,3}.

La MP è una sinucleinopatia caratterizzata dalla presenza di aggregati della proteina α -sinucleina, detti corpi di Lewy e neuriti di Lewy. A oggi, l'associazione tra patologia di Lewy e la patogenesi della MP non è ancora pienamente compresa. Attualmente, il trattamento sintomatico della MP viene effettuato con medicinali che aumentano le concentrazioni di dopamina o che vanno a stimolarne i recettori. Trattamenti mirati alla riduzione dei processi neurodegenerativi non sono stati ancora sviluppati^{1,2}.

Le caratteristiche invalidanti della MP comprendono sin-

tomi motori che non rispondono alla terapia dopaminergica o che si sviluppano come complicazioni causate dall'utilizzo a lungo termine di farmaci dopaminergici. La terapia farmacologica disponibile per i pazienti con MP è finalizzata al ripristino del livello della dopamina nel cervello. Secondo l'ipotesi da overdose di dopamina^{4,5}, i farmaci dopaminergici hanno effetti benefici nelle aree cerebrali maggiormente colpite nei primi stadi della malattia – come lo striato dorsale – ma causano un'overdose di dopamina nelle aree meno colpite – come lo striato ventrale.

La MP è inoltre associata a una serie di sintomi non motori che includono: disfunzione olfattiva, disabilità cognitiva, demenza, sintomi psichiatrici (come disturbi dell'umore, apatia, ansia, psicosi, allucinazioni e confusione), disturbi del sonno, disfunzione vegetativa, dolore e fatica. Questi sintomi sono comuni nei primi stadi della MP e precedono frequentemente l'inizio dei classici sintomi motori, con una latenza media di 12-14 anni. Si presume che il processo patogeno che causa la MP sia attivo anche durante la fase premotoria (lo stadio che precede la comparsa dei disturbi del movimento), coinvolgendo regioni del sistema nervoso centrale e periferico, oltre ai neuroni dopaminergici della SNpc^{2,3,6}.

DISFUNZIONI COGNITIVE E DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

La disfunzione cognitiva nella MP può variare da una disabilità cognitiva lieve (nei primi stadi della malattia) alla demenza (negli stati avanzati della malattia)⁷⁻⁹ e questo influenza diverse abilità, tra cui il decision-making¹⁰⁻¹². Inoltre, i farmaci dopaminergici sono efficaci nell'alleviare molti dei sintomi motori della MP, ma possono a loro volta influenzare anche le funzioni cognitive, sia migliorandole, sia rendendole deficitarie³. Per esempio, i farmaci dopaminergici migliorano la prestazione in compiti mediati dai circuiti motori o associativi (per es., in test che misurano la memoria di lavoro, cognitive-sequencing e task-switching)¹³, ma la peggiorano in compiti mediati da quelli limbici (striato ventrale – cingolo anteriore) od orbitofrontali (caudato - corteccia orbitofrontale), per esempio in test che misurano apprendimento associativo condizionale, apprendimento incrementale con feedback e apprendimento probabilistico inverso).

La disfunzione esecutiva nella MP è caratterizzata da deficit nel controllo attenzionale, memoria di lavoro, pianificazione, problem-solving, controllo inibitorio, risoluzione del conflitto e ridotta abilità di eseguire due compiti contemporaneamente⁷.

Spesso in questi pazienti vi è una parziale sovrapposizione tra disfunzione esecutiva e deficit nel controllo inibitorio. Circa il 15% dei pazienti con MP mostrano comportamenti che possono essere dovuti a un disturbo del controllo degli impulsi (impulsive-compulsive disorders - ICD), come acquisto compulsivo, gioco d'azzardo patologico o ipersessualità 14. Questi comportamenti sono più comuni nei pazienti che seguono una terapia dopaminergica 15,16 e sono associati a depressione maggiore, ansia, sintomi ossessivo-compulsivi, ricerca della novità e impulsività 17. I disturbi del controllo degli impulsi rappresentano una categoria diagnostica riconosciuta solo recentemente, contraddistinta dalla presenza di azioni incontrollabili. Il DSM-IV-TR raccoglieva sotto l'espressione ombrello disturbo del controllo degli impulsi

quelle condizioni (gioco d'azzardo patologico, piromania, cleptomania e tricotillomania) caratterizzate dall'incapacità degli individui di resistere a un impulso o a una tentazione. Il DSM-5 ha invece inserito alcuni di questi disturbi (come piromania e cleptomania) tra quelli che compaiono la prima volta nell'infanzia e nell'adolescenza nel raggruppamento disturbi dirompenti da controllo degli impulsi e della condotta e ha spostato altri (come il gioco d'azzardo patologico) tra i disturbi di dipendenza¹⁸. È importante sottolineare che i comportamenti patologici che rientrano nella categoria dei disturbi del controllo degli impulsi sono definiti anche reward-seeking behaviors, cioè comportamenti finalizzati all'ottenimento di una ricompensa, e che i circuiti dopaminergici che proiettano allo striato - e che sono danneggiati nella MP – sono coinvolti nei meccanismi di elaborazione della ricompensa. È importante notare che la presenza di un'alterata sensibilità alla ricompensa e alla punizione, così come maggiori livelli di impulsività, rappresentano: 1) fattori di rischio psicopatologico per persone che soffrono di gioco d'azzardo patologico e acquisto compulsivo¹⁹; 2) predittori di maggior utilizzo di droghe in pazienti con dipendenze da sostanze di abuso²⁰.

Tradizionalmente, i gangli della base sono sempre stati considerati come strutture meramente motorie, importanti per la selezione e l'esecuzione del movimento. Il loro ruolo nelle funzioni cognitive è stato accertato solo recentemente in relazione alle connessioni dei gangli della base con aree della corteccia prefrontale che sono implicate nelle funzioni esecutive^{21,22}. Le disfunzioni esecutive presenti nella MP potrebbero essere associate a disfunzioni nel circuito frontostriatale tra il nucleo caudato e la corteccia prefrontale dorsolaterale^{23,24}.

Recenti studi hanno inoltre dimostrato che due strutture dei gangli della base (nucleo subtalamico e globo interno pallido) sono coinvolte nel controllo degli impulsi: infatti la loro stimolazione aumenta i comportamenti impulsivi sia nei roditori^{25,26} sia negli umani²⁷. La presenza di disturbi del controllo degli impulsi nei pazienti affetti da MP è associata ad alterazioni strutturali a livello cerebrale: a differenza dei pazienti con MP non ICD, i pazienti MP ICD mostrano un assottigliamento corticale a livello precentrale sinistro e superiore frontale e danni a tratti di sostanza bianca nelle aree motorie ed extramotorie²⁸. Inoltre severità e durata dei disturbi del controllo degli impulsi modulano la connettività funzionale tra i circuiti sensorimotori, visivi e cognitivi in questi pazienti²⁸.

DISFUNZIONI DEI PROCESSI DECISIONALI INDIVIDUALI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

La capacità di controllo degli impulsi si riflette drasticamente sui processi decisionali in quanto influenza la capacità di riflettere sulle conseguenze delle proprie scelte²⁹. È stato visto infatti che persone molto impulsive hanno difficoltà nell'apprendimento basato sui feedback³⁰ e danno più peso alle gratificazioni piccole ma immediate rispetto a quelle più grandi ma tardive³¹.

Il processo di decision-making comprende diversi stadi mediati da diverse strutture cerebrali e sistemi di neurotrasmettitori, tra cui i gangli della base svolgono un ruolo cruciale^{32,33}. In particolare, il processo decisionale comprende:

- la rappresentazione e l'assegnamento di valori e probabilità alle diverse opzioni di scelta (ovvero la valutazione in termini di possibile reward di ognuna delle alternative), sostenuti da corteccia ventromediale prefrontale (VmPFC)³⁴⁻³⁷, striato³⁸⁻⁴⁰ e corteccia cingolata anteriore⁴¹⁻⁴⁴;
- la selezione delle opzioni in base ai valori loro assegnati (ovvero la selezione di una delle alternative valutate nella fase precedente), sostenuta dalle cortecce prefrontale laterale e parietale – in particolare, area intraparietale laterale, collicolo superiore – e campi visivi frontali (FEF)⁴⁵⁻⁴⁷;
- azione, esecuzione del movimento e monitoraggio dell'azione (ovvero il raggiungimento dell'alternativa selezionata nella fase precedente), sostenuti da corteccia premotoria e corteccia cingolata anteriore⁴⁸;
- valutazione dell'esito del processo decisionale e dell'azione (ovvero la valutazione, in termini di reward ottenuto, della scelta compiuta nella fase precedente), sostenuta da striato dorsale-ventrale^{49,50}, corteccia cingolata anteriore⁵¹⁻⁵⁴ e amigdala⁵⁵.

I compiti sperimentali utilizzati per studiare il decisionmaking possono essere suddivisi in due categorie: 1) decision-making in condizioni di rischio (per esempio, Game of Dice Task - GDT e Cambridge Gambling Task - CGT) e 2) decision-making in condizioni di incertezza" (per esempio Iowa Gambling Task - IGT; Probabilistic Classification Learning Task - PCL; Weather Prediction Task - WPT; Probabilistic Reversal Learning - PRL; Procedural Learning Transitive Inference Task - PLTIT; Chaining task)3. Questa distinzione si basa sul livello di conoscenza delle probabilità da parte dell'agente che si sottopone al compito sperimentale. Il decision-making in condizioni di rischio si riferisce a situazioni in cui le probabilità sono conosciute (o conoscibili), mentre le situazioni di incertezza sono quelle in cui le probabilità non sono logicamente deducibili o inferibili dall'informazione presentata nel compito^{55,56}.

I risultati degli studi volti a esplorare le abilità di decisionmaking nella MP hanno portato a risultati inconsistenti. Alcuni studi hanno rivelato deficit nel decision-making in condizioni di rischio in pazienti con MP, i quali: 1) tendono a scegliere più spesso le opzioni più rischiose rispetto ai partecipanti di controllo^{10,57}; 2) mostrano minor propensione al rischio in assenza di feedback immediato⁵⁸; 3) tendono a fare scommesse più velocemente quando assumono farmaci dopaminergici (on medication) rispetto a quando non assumono farmaci dopaminergici (off medication) e rispetto al gruppo di controllo, suggerendo un pattern comportamentale indice di maggiore impulsività⁵. Al contrario, Delazer et al.⁵⁹ hanno mostrato che in una versione adattata del compito (Probability-Associated Gambling Task) i pazienti con MP on-medication hanno la stessa performance dei partecipanti di controllo. Anche per quanto riguarda il decision-making in condizioni di incertezza i risultati sono inconsistenti. Alcuni studi che hanno impiegato l'Iowa Gambling Task (IGT) mostrano come i pazienti con MP prendano decisioni simili a quelle dei partecipanti di controllo^{57,60-62}, mentre altri studi evidenziano come tendano a prendere decisioni più svantag-giose rispetto ai controlli^{11,12,59,63-66}. Per quanto riguarda i correlati neurali, studi di neuroimmagine⁶⁷ e studi di lesione⁶⁸ indicano che la prestazione all'IGT sia una misura della funzionalità della corteccia prefrontale orbitale e ventromediale⁶⁹. Uno studio recente ha mostrato come il volume della corteccia laterale orbitofrontale correli con la performance all'IGT in pazienti affetti da MP⁷⁰. Recentemente Benussi et al.⁷¹ hanno inoltre osservato che stimolare la corteccia prefrontale dorso laterale (dorsolateral prefrontal cortex - DLPFC) destra con stimolazione transcranica a corrente diretta continua (transcranial direct current stimulation - tDCS) catodica in pazienti affetti da MP migliori il loro punteggio all'IGT rispetto alla stimolazione sham, suggerendo un effetto di modulazione dell'impulsività.

Confrontando direttamente il decision-making in condizioni di rischio (GDT) e quello in condizioni di incertezza (IGT) in pazienti con MP on-medication, Euseneuer et al.⁵⁷ hanno rilevato un comportamento deficitario nel secondo ma non nel primo. Inoltre, il decision-making in condizioni di rischio sembra essere maggiormente deficitario nei pazienti con MP e demenza⁵⁹.

La propensione al rischio nei pazienti affetti da MP potrebbe non essere la sola variabile che spiega il comportamento di questi pazienti. Gli studi sopra riportati, infatti, non prendono in considerazione la presenza di disturbi del controllo degli impulsi associati alla MP. Verificare la presenza di questi disturbi in studi futuri potrebbe contribuire a far diminuire il numero delle inconsistenze presenti in letteratura. Infatti, il disturbo del controllo degli impulsi e la presenza di reward-seeking behaviors associati alla MP potrebbero causare una diversa salienza della ricompensa nei compiti di decision-making a seconda della progressione della malattia o del grado di coinvolgimento dei circuiti dopaminergici che proiettano allo striato.

I compiti che esaminano sia rischio sia incertezza includono spesso una componente di apprendimento, quindi è necessario considerare che differenze nella prestazione possano essere attribuite sia a differenze nell'apprendimento sia a differenze individuali nella propensione al rischio. Spesso non è possibile separare le due componenti in compiti di decisione che comprendono anche una componente di apprendimento (per esempio quando i partecipanti tentano di inferire le probabilità sottostanti alle diverse opzioni di scelta)³. In letteratura ci sono evidenze che suggeriscono come la deficienza dopaminergica a livello dei gangli della base porti a un apprendimento procedurale deficitario^{72,73}. Studi che hanno utilizzato compiti di apprendimento e classificazione probabilistica (Probabilistic Classification Learning Task - PCL) come il compito di predizione meteorologica (Weather Prediction Task - WPT) mostrano come i processi di apprendimento procedurale nei pazienti con MP on-medication siano deficitari^{66,74-77}. In modo simile, in compiti di Probabilistic Reversal Learning (PRL), i pazienti con malattia di Parkison on-medication tendono a continuare a fare la scelta iniziale (non più adattiva) più a lungo rispetto ai partecipanti di controllo⁷⁸⁻⁸¹. Nel Procedural Learning Transitive Inference Task (PLTIT) i pazienti con MP on-medication sono maggiormente sensibili al feedback positivo rispetto che a quello negativo (e l'opposto è vero per pazienti con MP off-medication⁸²). In un compito simile, il Chaining Task, i pazienti con MP hanno prestazioni paragonabili ai controlli (cioè sono in grado di apprendere la sequenza corretta alla stessa velocità dei controlli e con la medesima accuratezza⁸³) quando sono on-medication. Al contrario, quando i pazienti con MP sono testati off-medication, la loro prestazione è significativamente inferiore a quella dei controlli^{83,84}. Infine, altri studi che hanno impiegato compiti di decision-making dinamico85, in cui ai parteci-

panti viene richiesto di controllare un sistema dinamico per raggiungere un determinato obiettivo, hanno rilevato l'assenza di deficit in pazienti con MP on-medication⁸⁶⁻⁸⁸.

Oltre al decision-making economico, i pazienti con MP mostrano deficit anche nel decision-making percettivo basato su informazioni precedentemente acquisite^{89,90}: i pazienti con MP hanno difficoltà nel combinare l'informazione acquisita in precedenza con l'informazione sensoriale corrente nel guidare le decisioni percettive⁹⁰.

Una recente meta-analisi³ rivela che i pazienti affetti da MP riportano processi decisionali deficitari rispetto ai controlli sani nel 65% degli esperimenti analizzati. I predittori più forti della prestazione deficitaria in compiti di decisione in pazienti affetti da MP sono:

- la presenza di un feedback discreto nel compito, rispetto al feedback cumulativo o all'assenza di feedback. Molti studi indicano come la prestazione deficitaria dei pazienti con MP sia il frutto di un deficit nell'elaborazione del risultato che deriva dal feedback trial-by-trial causato a sua volta da danni allo striato ventrale^{91,92}. Questi pazienti sono capaci di fare scelte vantaggiose in uno scenario di gioco d'azzardo quando tutta l'informazione necessaria viene loro fornita esplicitamente e nessun feedback sul risultato viene fornito⁹³. Shohamy et al.⁹⁴ hanno comparato la prestazione al compito di predizione meteorologica con e senza feedback e hanno mostrato che pazienti con MP nella condizione no-feedback presentano una prestazione decisamente migliore rispetto a quelli nella condizione feedback. Gli stessi autori hanno interpretato questa evidenza come un deficitario apprendimento incrementale basato sul feedback nei pazienti con MP95. Lo stesso risultato è stato replicato da Schmitt-Eliassen et al. 96. Al contrario, Wilkinson et al. 76 hanno riportato una prestazione deficitaria di questi pazienti in entrambe le versioni del compito (con e senza feedback);
- lo status medico dei pazienti (on- versus off-medication). Da una meta-analisi emerge come i pazienti on-medication abbiano una probabilità maggiore di mostrare una prestazione deficitaria in compiti decisionali rispetto ai pazienti off-medication³. Il sistema dopaminergico del mesencefalo è molto importante per i processi di apprendimento da feedback⁹⁴ e di elaborazione della ricompensa^{97,98}. Quindi i pazienti con MP dovrebbero avere una prestazione peggiore in compiti decisionali rispetto ai controlli quando testati off medication (quando cioè i livelli di dopamina sono bassi) e una prestazione similare quando sono testati on-medication (quando cioè i farmaci ripristinano i normali livelli di dopamina nel cervello). Al contrario, l'evidenza suggerisce che i pazienti con MP tendono ad avere prestazione migliori quando sono testati off medication, piuttosto che on medication, in compiti come WPT, CGT, IGT, PRL^{4,78,79,81,99}. Le ipotesi proposte per spiegare questo fenomeno sono due: Frank et al.82 propongono che i farmaci dopaminergici inducano ridotta o assente capacità di imparare dal feedback negativo. In alternativa, la prestazione deficitaria nei compiti di decisione potrebbe derivare dall'overdose di dopamina a livello dei gangli della base come lo striato ventrale⁴.

Queste evidenze suggerirebbero che la MP, in particolare quando accompagnata a disturbi di controllo degli impulsi 100,

potrebbe essere associata a deficit specifici legati all'abilità di prendere decisioni (fase di analisi di costi-benefici e di elaborazione del feedback), ma non a un deficit generale nella presa di decisione ¹⁰¹.

DISFUNZIONI DEI PROCESSI DECISIONALI SOCIALI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Le decisioni sociali sono descritte come scelte le cui conseguenze hanno un impatto non solo sul decisore (colui che prende le decisioni), ma anche su uno o più individui¹⁰². Queste decisioni sono di solito prese in contesti interpersonali che includono altri agenti sociali i cui stati mentali, intenzioni e comportamenti futuri sono incerti¹⁰³. Le decisioni sociali vengono studiate in gran parte grazie all'impiego di paradigmi sperimentali utilizzati nell'ambito dell'economia comportamentale (Game Theory)¹⁰⁴. In questi paradigmi sperimentali le decisioni dipendono da concomitanti decisioni altrui e pertanto richiedono l'inferenza e l'elaborazione delle motivazioni ed emozioni dell'altro individuo (o degli altri individui). Questi paradigmi possono essere sia di tipo oneshot sia multiple-round: nel primo caso le decisioni sociali sono prese all'interno di una singola interazione, mentre nel secondo caso le decisioni possono ripetersi diverse volte; pertanto le conseguenze delle proprie azioni e la conoscenza dell'altro individuo influenzano le scelte correnti tramite meccanismi di apprendimento di rinforzo 105,106 .

Tra i processi decisionali sociali si annoverano quelli che per esempio ci portano a fidarci o meno di un'altra persona¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, a punire individui che infrangono le norme sociali andando incontro a un costo personale¹⁰⁹ (punizione altruistica) o quelli che ci portano a ingannare altre persone¹¹⁰⁻¹¹³.

Il controllo degli impulsi ricopre un ruolo fondamentale anche in questo tipo di decisioni: alti livelli di impulsività comportano elevati livelli di fiducia nei confronti di altri individui e una maggiore probabilità di non reciprocare la fiducia altrui¹¹⁴. La decisione di punire gli altri per aver violato una norma sociale può essere una scelta impulsiva¹¹⁵ o deliberata, a seconda del fatto che sia guidata da un senso di competizione o cooperazione con il prossimo¹¹⁶. Anche la decisione di ingannare l'altro può essere più o meno impulsiva: è stato visto che un alto livello di impulsività porta a una maggiore probabilità di agire disonestamente¹¹⁷⁻¹¹⁹, ma anche che in alcune persone e in alcuni contesti l'onestà è la scelta più impulsiva, in quanto rappresenta una scelta automatica che non necessita di processi deliberativi¹²⁰⁻¹²³.

Strutture cerebrali come il sistema limbico, i gangli della base e la corteccia prefrontale sono reclutate per prendere decisioni sociali, in particolare quelle che riguardano la fiducia verso gli altri. Lo studio dei processi decisionali sociali nella MP è rilevante perché esiste una sovrapposizione tra le aree cerebrali rilevanti per la neurobiologia della fiducia e quelle il cui funzionamento viene maggiormente colpito nel corso della malattia¹²⁴.

Uno studio recente in cui è stato impiegato il Trust Game¹⁰⁷ dimostra come pazienti con MP che giocano nel ruolo di investitori si fidino meno degli altri rispetto ai controlli¹²⁵. Questi risultati non sono spiegati da bassa propensione al rischio, status medico, durata della malattia o gravità dei sintomi motori¹²⁵. Inoltre, pazienti con MP si fidano più di controparti rappresentate tramite volti avatar rispetto a quelle

rappresentate da volti umani durante il Trust Game¹²⁴. Questi risultati sono in linea con quelli che esaminano la propensione a fidarsi delle persone con alti livelli di impulsività¹¹⁴ e dei pazienti neuropsicologici con lesioni della corteccia prefrontale ventromediale (VMPFC)¹²⁶. Per quanto riguarda il Trust Game, i pazienti con lesioni della VMPFC tendono infatti a: 1) fidarsi significativamente meno degli altri rispetto ai controlli quando giocano nel ruolo di investitori e 2) a reciprocare la fiducia altrui significativamente meno rispetto ai controlli quando giocano nel ruolo di fiduciari. Anche nell'Ultimatum Game e nel Dictator Game i pazienti con lesioni della VMPFC tendono a donare meno denaro agli altri individui e a mostrare profili comportamentali meno prosociali¹²⁶. Una possibile spiegazione avanzata da Krajbich et al. ¹²⁶ riguarda l'elaborazione delle emozioni sociali e il ruolo della VMPFC nella previsione delle conseguenze delle proprie azioni e delle ricompense future. Questi pazienti presenterebbero quindi un'insensibilità al senso di colpa, che a sua volta produrrebbe deficit nella valutazione dei benefici futuri derivanti dal fidarsi di un altro individuo, come guadagnare una somma più alta o crearsi una reputazione positiva.

Uno studio recente ha testato pazienti con MP con e senza comportamenti impulsivo-compulsivi (impulsive-compulsive behaviors - ICB), on e off-medication in una versione del Trust Game che comprendeva una fase di punizione altruistica (da impiegare nel caso in cui la controparte non avesse ricambiato la fiducia del paziente)127. I pazienti con MP senza ICB, sia on sia off- medication, decidevano di punire più frequentemente rispetto ai controlli, mentre i pazienti con MP con ICB decidevano di punire di più rispetto ai controlli quando erano on-medication, ma in modo non significativamente diverso rispetto ai controlli quando erano off-medication¹²⁷. Questi risultati sembrano suggerire un ruolo della dopamina nel guidare le decisioni di punire altri individui e sono in accordo con studi che mostrano come la somministrazione di L-DOPA renda gli individui più egoisti in assenza della possibilità di essere puniti (probabilmente a causa di un incremento nel processo di reward-seeking), ma non influenzi il comportamento sociale quando questo è potenzialmente sanzionabile128.

Infine, è stato visto che i pazienti affetti da MP con ICB non differiscono dai pazienti con MP senza ICB in un compito che esamina l'influenza delle emozioni in un compito di categorizzazione di volti (Probabilistic Face Decision Task). La categorizzazione di volti è infatti normalmente influenzata da stimoli emozionali consci o inconsci 129,130. In particolare, i pazienti on-medication erano meno influenzati dagli stimoli emozionali (come i pazienti con deficit di regolazione emozionale) 131 rispetto ai pazienti off medication, il che potrebbe spiegare in parte la loro ridotta capacità di seguire le norme sociali 132.

Uno studio recente suggerisce inoltre che i pazienti con MP affetti da problemi di gioco d'azzardo (gambling) patologico presentino specifiche caratteristiche di personalità ¹³³. In particolare i pazienti gamblers on medication sono maggiormente propensi alla menzogna e presentano un profilo di personalità in linea con il cluster A di tipo paranoide dei disturbi di personalità in Asse 2 (DSM-IV-TR)¹³³. La relazione tra propensione alla menzogna e MP non è ancora stata chiarita: uno studio di caso singolo su un paziente con MP testato on-medication mostra come questo paziente presentasse una maggiore tendenza a mentire¹³⁴, mentre altri studi sug-

geriscono che i pazienti con MP e tremore essenziale mostrino un pattern comportamentale di iper-onestà^{135,136}. Abe et al.¹³⁵ mostrano come la difficoltà a mentire sia associata a una disfunzione a livello della corteccia prefrontale. Questi risultati suggeriscono che il deficit nell'abilità di mentire sia una specifica caratteristica di pazienti con disturbi del movimento con disfunzione dei circuiti fronto-subcorticali come MP e tremore essenziale¹³⁶.

Pochi studi hanno affrontato la relazione tra MP e prosocialità. Recentemente Arshad et al. 137 hanno scoperto che i sintomi motori lateralizzati indurrebbero dei bias sistematici nella lateralizzazione della cognizione numerica e di conseguenza nel decision-making. I risultati di Arshad et al. mostrano come i pazienti con sintomi motori localizzati prevalentemente a destra esibiscano un bias patologico verso le quantità numeriche più piccole e quindi compiano scelte meno prosociali (invio di somme monetarie più basse) durante il Dictator Game, mentre i pazienti con sintomi motori localizzati a sinistra mostrino un bias verso le quantità numeriche più grandi e prendano decisioni più sociali (invio di somme monetarie più alte) nel Dictator Game.

Infine, è importante notare come questi pazienti mostrino delle problematiche anche in altri processi socio-emozionali, che possono a loro volta influenzare il decision-making sociale, come deficit nel riconoscimento delle espressioni emozionali altrui¹³⁸⁻¹⁴⁰. Recenti meta-analisi evidenziano come questi pazienti abbiano anche delle anomalie a carico della teoria della mente (l'abilità di inferire gli stati mentali e affettivi di altri individui)¹⁴¹⁻¹⁴⁷, che sono presenti già nei primi stadi della malattia¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ e che potrebbero essere mediate da disfunzioni cerebrali nel sistema dei neuroni specchio^{151,152}. ma non nelle vie dopaminergiche¹⁴⁸. Alcuni studi evidenziano come sia la teoria della mente cognitiva sia quella affettiva siano deficitarie nella MP¹⁵³⁻¹⁵⁵, mentre altri riportano una prevalenza di deficit maggiore nella teoria della mente cognitiva^{148,149,156}. I deficit nella teoria della mente sono spesso associati a fenomeni di deterioramento cognitivo e deficit nelle funzioni esecutive¹⁴².

CONCLUSIONI

La presente rassegna ha messo in luce il ruolo dei deficit del controllo degli impulsi nell'influenzare i processi decisionali individuali e sociali in pazienti affetti da MP. Lo studio dei reward-seeking behaviors associati alla MP potrebbe rivelarsi utile nel chiarire ulteriormente il ruolo della salienza della ricompensa nei processi decisionali di questi pazienti e per chiarire le inconsistenze presenti attualmente in letteratura.

La MP è stata a lungo considerata una patologia neurodegenerativa che interessava prevalentemente le funzioni motorie, a causa dell'interessamento dei gangli della base come substantia nigra e striato. Negli ultimi anni però molteplici ricerche hanno dimostrato come i gangli della base abbiano un ruolo anche nelle funzioni cognitive e sociali¹⁵⁷ di più alto livello, come quelle esecutive^{21,22}, di decision-making^{32,33} e di controllo degli impulsi²⁵⁻²⁷.

Le funzioni cognitive e sociali di alto livello, essendo essenziali per interagire e comprendere gli altri, sono risultate essere un importante fattore protettivo, migliorando la qualità della vita e, in generale, il benessere biopsicosociale dei

pazienti¹⁵⁷. Questa rassegna ha evidenziato come la co-presenza del disturbo del controllo degli impulsi nella MP sembri essere un fattore chiave nello sviluppo di deficit non-motori, come per esempio deficit nei processi decisionali in condizioni di rischio^{5,10,57} e nelle decisioni che riguardano la fiducia^{124,125}. Prendere in considerazione la presenza del disturbo del controllo degli impulsi nella MP potrebbe aiutare a sotto-tipizzare i pazienti e questo potrebbe, a sua volta, non solo contribuire a diminuire le inconsistenze attualmente presenti in letteratura, ma anche migliorare la personalizzazione del trattamento, affiancando per esempio al trattamento farmacologico un trattamento cognitivo comportamentale che sembra essere particolarmente efficace nel trattamento dei disturbi impulsivi¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

Ricerche future dovranno stabilire inoltre qual è il ruolo delle differenze individuali nel predisporre solo determinati individui (come quelli con variazioni genetiche al gene DRD4 che codifica per il recettore della dopamina DA)¹⁶¹ allo sviluppo di questi comportamenti patologici in seguito a somministrazione di farmaci dopaminergici.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Finanziamento: questa pubblicazione scientifica è stata sovvenzionata da un finanziamento ottenuto dalla Fondazione BIAL (BIAL Foundation Grant for Scientific Research, No. 276/18).

BIBLIOGRAFIA

- 1. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson's Disease. Nat Rev Dis Prim 2017; 3: 1-21.
- Kalia L V., Lang AE. Parkinson's Disease. Lancet 2015; 386: 896-912.
- 3. Ryterska A, Jahanshahi M, Osman M. What are people with Parkinson's Disease really impaired on when it comes to making decisions? A meta-analysis of the evidence. Neurosci Biobehav Rev 2013; 37: 2836-46.
- Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robins TW. L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's Disease. Neuropsychologia 2003; 41: 1431-41.
- Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Frontal cognitive function in patients with Parkinson's Disease on and off Levodopa. Brain 1988; 111: 299-321.
- Davie CA. A review of Parkinson's Disease. Br Med Bull 2008; 86: 109-27.
- 7. Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's Disease: a review. J Neuropsychol 2013; 7: 193-224.
- Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's Disease. Lancet Neurol 2010; 9: 1200-13.
- Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement disorder society task force guidelines. Mov Disord 2012; 27: 349-56.
- Brand M, Kalbe E, Labudda K, et al. Decision-making impairments in patients with pathological gambling. Psychiatry Res 2005; 133: 91-99.
- Mimura M, Oeda R, Kawamura M. Neuroscience: impaired decision-making in Parkinson's Disease. Parkinsonism Relat Disord 2006; 12: 169-75.
- 12. Pagonabarraga J, García-Sánchez C, Llebaria G, et al. Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's Disease. Mov Disord 2007; 22: 1430-35.

- MacDonald PA, Monchi O. Differential effects of dopaminergic therapies on dorsal and ventral striatum in Parkinson's Disease: implications for cognitive function. Parkinsons Dis 2011; 2011: 1-18.
- Rossi PJ, Shute JB, Opri E, et al. Impulsivity in Parkinson's Disease is associated with altered subthalamic but not globus pallidus internus activity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88: 968-70.
- Kon T, Ueno T, Haga R, et al. The factors associated with impulse control behaviors in Parkinson's Disease: a 2-year longitudinal retrospective cohort study. Brain Behav 2018: e01036.
- Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson Disease: a cross-sectional study of 3090 patients. Arch Neurol 2010; 67: 589-95.
- Voon V, Sohr M, Lang AE, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. Ann Neurol 2011; 69: 986-96.
- 18. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
- 19. Mestre-Bach G, Granero R, Steward T, et al. Reward and punishment sensitivity in women with gambling disorder or compulsive buying: implications in treatment outcome. J Behav Addict 2016; 5: 658-65.
- Nuijten M, Blanken P, Van Den Brink W, et al. Impulsivity and attentional bias as predictors of modafinil treatment outcome for retention and drug use in crack-cocaine dependent patients: results of a randomised controlled trial. J Psychopharmacol 2016; 30: 616-26.
- 21. Brown P, Marsden C. What do the basal ganglia do? Lancet 1998; 351: 1801-4.
- Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. Brain Cogn 2000; 42: 183-200.
- Cools R, Clark L, Owen AM, et al. Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. J Neurosci 2002; 22: 4563-67.
- 24. Marié RM, Barré L, Dupuy B, et al. Relationships between striatal dopamine denervation and frontal executive tests in Parkinson's Disease. Neurosci Lett 1999; 260: 77-80.
- 25. Aleksandrova LR, Creed MC, Fletcher PJ, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus increases premature responding in a rat gambling task. Behav Brain Res 2013; 245: 76-82.
- 26. Summerson SR, Aazhang B, Kemere CT. Characterizing motor and cognitive effects associated with deep brain stimulation in the GPi of hemi-parkinsonian rats. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 2014; 22: 1218-27.
- Moum SJ, Price CC, Limotai N, et al. Effects of STN and GPi deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. PLoS One 2012; 7: e 29768.
- 28. Imperiale F, Agosta F, Canu E, et al. Brain structural and functional signatures of impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's Disease. Mol Psychiatry 2018; 23: 459-66.
- Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. Nat Neurosci 2005; 8: 1458-63.
- Franken IHA, van Strien JW, Nijs I, et al. Impulsivity is associated with behavioral decision-making deficits. Psychiatry Res 2008; 158: 155-63.
- Grecucci A, Giorgetta C, Rattin A, et al. Time devours things: how impulsivity and time affect temporal decisions in pathological gamblers. PLoS One 2014; 9: e109197.
- Kable JW, Glimcher PW. The neurobiology of decision: consensus and controversy. Neuron 2009; 63: 733-45.
- Rangel A, Camerer C, Montague PR. A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. Nat Rev Neurosci 2008; 9: 545-56.

- Chib VS, Rangel A, Shimojo S, et al. Evidence for a common representation of decision values for dissimilar goods in human ventromedial prefrontal cortex. J Neurosci 2009; 29: 12315-20.
- Fellows LK, Farah MJ. The role of ventromedial prefrontal cortex in decision making: judgment under uncertainty or judgment per se? Cereb Cortex 2007; 17: 2669-74.
- Gläscher J, Hampton AN, O'Doherty JP. Determining a role for ventromedial prefrontal cortex in encoding action-based value signals during reward-related decision making. Cereb Cortex 2009; 19: 483-95.
- 37. Lebreton M, Jorge S, Michel V, et al. An automatic valuation system in the human brain: evidence from functional neuroimaging. Neuron 2009; 64: 431-39.
- 38. Lau B, Glimcher PW. Value representations in the primate striatum during matching behavior. Neuron 2008; 58: 451-63.
- Litt A, Plassmann H, Shiv B, et al. Dissociating valuation and saliency signals during decision-making. Cereb Cortex 2011; 21: 95-102.
- O'Doherty JP, Buchanan TW, Seymour B, et al. Predictive neural coding of reward preference involves dissociable responses in human ventral midbrain and ventral striatum. Neuron 2006; 49: 157-66.
- 41. Croxson PL, Walton ME, O'Reilly JX, et al. Effort-based costbenefit valuation and the human brain. J Neurosci 2009; 29: 4531-41
- Kennerley SW, Walton ME, Behrens TEJ, et al. Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. Nat Neurosci 2006; 9: 940-47.
- Rushworth MFS, Behrens TEJ. Choice, uncertainty and value in prefrontal and cingulate cortex. Nat Neurosci 2008; 11: 389-97.
- Walton ME, Croxson PL, Behrens TEJ, et al. Adaptive decision making and value in the anterior cingulate cortex. Neuroimage 2007; 36: T142-54.
- 45. Gottlieb J. From thought to action: the parietal cortex as a bridge between perception, action, and cognition. Neuron 2007; 53: 9-16.
- Kiani R, Hanks TD, Shadlen MN. Bounded integration in parietal cortex underlies decisions even when viewing duration is dictated by the environment. J Neurosci 2008; 28: 3017-29.
- Shadlen MN, Newsome W. Neural basis of a perceptual decision in the parietal cortex (area LIP) of the rhesus monkey. J Neurophysiol 2001; 86: 1916-36.
- 48. Ernst M, Paulus MP. Neurobiology of decision making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. Biol Psychiatry 2005; 58: 597-604.
- Kurniawan IT, Guitart-Masip M, Dayan P, et al. Effort and valuation in the brain: the effects of anticipation and execution. J Neurosci 2013; 33: 6160-69.
- Yamada H, Inokawa H, Matsumoto N, et al. Neuronal basis for evaluating selected action in the primate striatum. Eur J Neurosci 2011; 34: 489-506.
- Cai X, Padoa-Schioppa C. Neuronal encoding of subjective value in dorsal and ventral anterior cingulate cortex. J Neurosci 2012; 32: 3791-808.
- 52. Kennerley SW, Wallis JD. Evaluating choices by single neurons in the frontal lobe: outcome value encoded across multiple decision variables. Eur J Neurosci 2009; 29: 2061-73.
- Seo H, Lee D. Temporal filtering of reward signals in the dorsal anterior cingulate cortex during a mixed-strategy game. J Neurosci 2007; 27: 8366-77.
- Walton ME, Mars RB. Probing human and monkey anterior cingulate cortex in variable environments. Cogn Affect Behav Neurosci 2007; 7: 413-22.
- 55. Trepel C, Fox CR, Poldrack RA. Prospect theory on the brain? Toward a cognitive neuroscience of decision under risk. Cogn Brain Res 2005; 23: 34-50.

- 56. Meder B, Le Lec F, Osman M. Decision making in uncertain times: what can cognitive and decision sciences say about or learn from economic crises? Trends Cogn Sci 2013; 17: 257-60.
- Euteneuer F, Schaefer F, Stuermer R, et al. Dissociation of decision-making under ambiguity and decision-making under risk in patients with Parkinson's Disease: a neuropsychological and psychophysiological study. Neuropsychologia 2009; 47: 2882-90.
- Labudda K, Brand M, Mertens M, et al. Decision making under risk condition in patients with Parkinson's Disease: a behavioural and fMRI study. Behav Neurol 2010; 23: 131-143.
- Delazer M, Sinz H, Zamarian L, et al. Decision making under risk and under ambiguity in Parkinson's Disease. Neuropsychologia 2009; 47: 1901-8.
- 60. Poletti M, Frosini D, Lucetti C, et al. Decision making in de novo Parkinson's Disease. Mov Disord 2010; 25: 1432-36.
- Stout JC, Rodawalt WC, Siemers ER. Risky decision making in Huntington's Disease. J Int Neuropsychol Soc 2001; 7: 92-101.
- 62. Thiel A, Hilker R, Kessler J, et al. Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's Disease: a pet study. J Neural Transm 2003; 110: 1289-301.
- 63. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, et al. Motivation, reward, and Parkinson's Disease: influence of dopatherapy. Neuropsychologia 2002; 40: 2257-67.
- Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Tolosa E, et al. Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's Disease. Eur J Neurosci 2009; 30: 1162-71.
- 65. Kobayakawa M, Koyama S, Mimura M, et al. Decision making in Parkinson's Disease: analysis of behavioral and physiological patterns in the Iowa Gambling Task. Mov Disord 2008; 23: 547-52
- Perretta JG, Pari G, Beninger RJ. Effects of Parkinson Disease on two putative nondeclarative learning tasks: probabilistic classification and gambling. Cogn Behav Neurol 2005; 18: 185-02
- Li X, Lu ZL, D'Argembeau A, et al. The Iowa Gambling Task in fMRI images. Hum Brain Mapp 2010; 31: 410-23.
- Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. Brain 2000; 123: 2189-202.
- Poletti M, Bonuccelli U. Orbital and ventromedial prefrontal cortex functioning in Parkinson's Disease: neuropsychological evidence. Brain Cogn 2012; 79: 23-33.
- Kobayakawa M, Tsuruya N, Kawamura M. Decision-making performance in Parkinson's Disease correlates with lateral orbitofrontal volume. J Neurol Sci 2017; 372: 232-8.
- 71. Benussi A, Alberici A, Cantoni V, et al. Modulating risky decision-making in Parkinson's Disease by transcranial direct current stimulation. Eur J Neurol 2017; 24: 751-4.
- Faure A, Haberland U, Condé F, et al. Lesion to the nigrostriatal dopamine system disrupts stimulus-response habit formation. J Neurosci 2005; 25: 2771-80.
- Wilkinson L, Jahanshahi M. The striatum and probabilistic implicit sequence learning. Brain Res 2007; 1137: 117-30.
- Mattox ST, Valle-Inclán F, Hackley SA. Psychophysiological evidence for impaired reward anticipation in Parkinson's Disease. Clin Neurophysiol 2006; 117: 2144-53.
- Sage JR, Anagnostaras SG, Mitchell S, et al. Analysis of probabilistic classification learning in patients with Parkinson's Disease before and after pallidotomy surgery. Learn Mem 2003; 10: 226-36.
- Wilkinson L, Lagnado DA, Quallo M, et al. The effect of feedback on non-motor probabilistic classification learning in Parkinson's Disease. Neuropsychologia 2008; 46: 2683-95.
- Witt K, Nuhsman A, Deuschl G. Dissociation of habit-learning in Parkinson's and Cerebellar Disease. J Cogn Neurosci 2002; 14: 493-9.

- 78. Cools R. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's Disease as a function of dopaminergic medication and task demands. Cereb Cortex 2001; 11: 1136-43.
- 79. Cools R, Altamirano L, D'Esposito M. Reversal learning in Parkinson's Disease depends on medication status and outcome valence. Neuropsychologia 2006; 44: 1663-73.
- 80. Peterson DA, Elliott C, Song DD, et al. Probabilistic reversal learning is impaired in Parkinson's Disease. Neuroscience 2009; 163: 1092-101.
- 81. Swainson R, Rogers RD, Sahakian BJ, et al. Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. Neuropsychologia 2000; 38: 596-612.
- 82. Frank MJ, Seeberger LC, Reilly RCO. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. Science 2004; 306: 1940-3.
- 83. Shohamy D, Myers CE, Grossman S, et al. The role of dopamine in cognitive sequence learning: evidence from Parkinson's Disease. Behav Brain Res 2005; 156: 191-9.
- 84. Nagy H, Kéri S, Myers CE, et al. Cognitive sequence learning in Parkinson's Disease and amnestic mild cognitive impairment: dissociation between sequential and non-sequential learning of associations. Neuropsychologia 2007; 45: 1386-92.
- 85. Berry DC, Broadbent DE. On the relationship between task performance and associated verbalizable knowledge. Q J Exp Psychol Sect A 1984; 36: 209-31.
- Osman M, Wilkinson L, Beigi M, et al. Patients with Parkinson's Disease learn to control complex systems via procedural as well as non-procedural learning. Neuropsychologia 2008; 46: 2355-63.
- Witt K, Daniels C, Daniel V, et al. Patients with Parkinson's Disease learn to control complex systems-an indication for intact implicit cognitive skill learning. Neuropsychologia 2006; 44: 2445-51.
- 88. Rutledge RB, Lazzaro SC, Lau B, et al. Dopaminergic drugs modulate learning rates and perseveration in parkinson's patients in a dynamic foraging task. J Neurosci 2009; 29:15104-114.
- 89. Perugini A, Basso MA. Perceptual decisions based on previously learned information are independent of dopaminergic tone. J Neurophysiol 2018; 119: 849-61.
- Perugini A, Ditterich J, Basso MA. Patients with Parkinson's Disease show impaired use of priors in conditions of sensory uncertainty. Curr Biol 2016; 26: 1902-10.
- 91. Poldrack R, Clark J, Paré-Blagoev EJ, et al. Interactive memory systems in the human brain. Nature 2001; 414: 546-50.
- 92. Seger CA. The roles of the caudate nucleus in human classification learning. J Neurosci 2005; 25: 2941-51.
- 93. Minati L, Piacentini S, Ferrè F, et al. Choice-option evaluation is preserved in early Huntington and Parkinson's Disease. Neuroreport 2011; 22: 753-7.
- Shohamy D, Myers CE, Grossman S, et al. Cortico-striatal contributions to feedback-based learning: converging data from neuroimaging and neuropsychology. Brain 2004; 127: 851-9.
- 95. Shohamy D, Myers CE, Kalanithi J, et al. Basal ganglia and dopamine contributions to probabilistic category learning. Neurosci Biobehav Rev 2008; 32: 219-36.
- 96. Schmitt-Eliassen J, Ferstl R, Wiesner C, et al. Feedback-based versus observational classification learning in healthy aging and Parkinson's Disease. Brain Res 2007; 1142: 178-88.
- Hollerman JR, Tremblay L, Schultz W. Involvement of basal ganglia and orbitofrontal cortex in goal-directed behavior. Prog Brain Res 2000; 126: 193-215.
- 98. Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. Neuron 2002; 36: 241-63.
- 99. Shohamy D, Myers CE, Geghman KD, et al. L-dopa impairs learning, but spares generalization, in Parkinson's Disease. Neuropsychologia 2006; 44: 774-84.

- Djamshidian A, Averbeck BB, Lees AJ, et al. Clinical aspects of impulsive compulsive behaviours in Parkinson's Disease. J Neurol Sci 2011; 310: 183-8.
- 101. Ryterska A, Jahanshahi M, Osman M. Decision-making impairments in Parkinson's Disease as a by-product of defective cost-benefit analysis and feedback processing. Neurodegener Dis Manag 2014; 4: 317-27.
- 102. Fehr E, Camerer CF. Social neuroeconomics: the neural circuitry of social preferences. Trends Cogn Sci 2007; 11: 419-27.
- Rilling JK, Sanfey AG. The neuroscience of social decisionmaking. Annu Rev Psychol 2011; 62: 23-48.
- Von Neumann J, Morgenstern O. The theory of games and economic behavior. Princeton: Princeton University Press, 1944.
- 105. Lee D, Seo H. Neural basis of strategic decision making. Trends Neurosci 2016; 39: 40-8.
- 106. Ponsi G, Panasiti MS, Aglioti SM, et al. Right-wing authoritarianism and stereotype-driven expectations interact in shaping intergroup trust in one-shot vs multiple-round social interactions. PLoS One 2017; 12: e0190142.
- 107. Berg J, Dickhaut J, McCabe K. Trust, reciprocity, and social history. Games Econ Behav 1995; 10: 122-42.
- 108. Ponsi G, Monachesi B, Panasiti V, et al. Physiological and behavioral reactivity to social exclusion: a functional infrared thermal imaging study in patients with psoriasis. J Neurophysiol 2018; 121: 38-49.
- Nowak MA, Sigmund K. Evolution of indirect reciprocity. Nature 2005; 437: 1291-8.
- Panasiti MS, Pavone EF, Merla A, et al. Situational and dispositional determinants of intentional deceiving. PLoS One 2011;
 e: e19465.
- 111. Panasiti MS, Pavone EF, Mancini A, et al. The motor cost of telling lies: electrocortical signatures and personality foundations of spontaneous deception. Soc Neurosci 2014; 9: 573-89.
- 112. Panasiti MS, Cardone D, Pavone EF, et al. Thermal signatures of voluntary deception in ecological conditions. Sci Rep 2016; 6: 35174
- 113. Azevedo RT, Panasiti MS, Maglio R, et al. Perceived warmth and competence of others shapes voluntary deceptive behavior in a morally relevant setting. Br J Psychol 2017; 109: 25-44.
- 114. Ibáñez MI, Sabater-Grande G, Barreda-Tarrazona I, et al. Take the money and run: psychopathic behavior in the trust game. Front Psychol 2016; 7: 1866.
- Crockett MJ, Clark L, Lieberman MD, et al. Impulsive choice and altruistic punishment are correlated and increase in tandem with serotonin depletion. Emotion 2010; 10: 855-62.
- Espin AM, Branas-Garza P, Herrmann B, et al. Patient and impatient punishers of free-riders. Proc R Soc B Biol Sci 2012; 279: 4923-8.
- 117. Anderman EM, Cupp PK, Lane D. Impulsivity and academic cheating. J Exp Educ 2009; 78: 135-50.
- 118. Bereby-Meyer Y, Shalvi S. Deliberate honesty. Curr Opin Psychol 2015; 6: 195-8.
- 119. Gino F, Schweitzer ME, Mead NL, et al. Unable to resist temptation: how self-control depletion promotes unethical behavior. Organ Behav Hum Decis Process 2011; 115: 191-203.
- 120. Motro D, Ordóñez LD, Pittarello A, Welsh DT. Investigating the effects of anger and guilt on unethical decision making: a dual-process approach. Journal of Business Ethics 2016.
- Panasiti MS, Ponsi G. Commentary: investigating the effects of anger and guilt on unethical behaviour: a dual-process approach. Front Psychol 2017; 8: 322-35.
- 122. Xu ZX, Ma HK. Does honesty result from moral will or moral grace? Why moral identity matters. Journal of Business Ethics 2015; 127: 371-84.
- 123. Zhong C-B. The ethical dangers of deliberative decision making. Adm Sci Q 2011; 56: 1-25.
- 124. Javor A, Ransmayr G, Struhal W, et al. Parkinson patients' ini-

- tial trust in avatars: theory and evidence. PLoS One 2016; 11: 1-21
- 125. Javor A, Riedl R, Kirchmayr M, et al. Trust behavior in Parkinson's Disease: results of a trust game experiment. BMC Neurol 2015: 15: 1-7.
- 126. Krajbich I, Adolphs R, Tranel D, et al. Economic games quantify diminished sense of guilt in patients with damage to the prefrontal cortex. J Neurosci 2009; 29: 2188-92.
- 127. Djamshidian A, O'Sullivan SS, Doherty K, et al. Altruistic punishment in patients with Parkinson's Disease with and without impulsive behaviour. Neuropsychologia 2011; 49: 103-7.
- 128. Pedroni A, Eisenegger C, Hartmann MN, et al. Dopaminergic stimulation increases selfish behavior in the absence of punishment threat. Psychopharmacology 2014; 231: 135-41.
- 129. Ponsi G, Panasiti MS, Scandola M, et al. Influence of warmth and competence on the promotion of safe in-group selection: stereotype content model and social categorization of faces. Q J Exp Psychol 2016; 69: 1464-79.
- 130. Ponsi G, Panasiti MS, Rizza G, et al. Thermal facial reactivity patterns predict social categorization bias triggered by unconscious and conscious emotional stimuli. Proc R Soc B Biol Sci 2017; 284.
- 131. Panasiti MS, Ponsi G, Monachesi B, et al. Cognitive load and emotional processing in psoriasis: a thermal imaging study. Exp Brain Res 2019; 237: 211-22.
- Djamshidian A, O'Sullivan SS, Lees A, et al. Effects of dopamine on sensitivity to social bias in Parkinson's Disease. PLoS One 2012; 7: 3-8.
- 133. Brusa L, Pavino V, Massimetti MC, et al. Pathological gambling in Parkinson's Disease patients: dopaminergic medication or personality traits fault? J Neurol Sci 2016; 366: 167-70.
- 134. Cilia R, Siri C, Colombo A, et al. Multiple compulsive behaviors in multiple system atrophy: the importance of predisposition to addiction. Park Relat Disord 2014; 20: 355-7.
- 135. Abe N, Fujii T, Hirayama K, et al. Do parkinsonian patients have trouble telling lies? The neurobiological basis of deceptive behaviour. Brain 2009; 132: 1386-95.
- 136. Mameli F, Tomasini E, Scelzo E, et al. Lies tell the truth about cognitive dysfunction in essential tremor: an experimental deception study with the guilty knowledge task. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84: 1008-13.
- 137. Arshad Q, Bonsu A, Lobo R, et al. Biased numerical cognition impairs economic decision-making in Parkinson's Disease. Ann Clin Transl Neurol 2017; 4: 739-48.
- Assogna F, Pontieri FE, Caltagirone C, et al. The recognition of facial emotion expressions in Parkinson's Disease. Eur Neuropsychopharmacol 2008; 18: 835-48.
- 139. Clark US, Neargarder S, Cronin-Golomb A. Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in Parkinson's Disease. Neuropsychologia 2008; 46: 2300-9.
- Dujardin K, Blairy S, Defebvre L, et al. Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's Disease. Neuropsychologia 2004; 42: 239-50.
- 141. Bodden ME, Dodel R, Kalbe E. Theory of mind in Parkinson's Disease and related basal ganglia disorders: a systematic review. Mov Disord 2010; 25: 13-27.
- 142. Bora E, Walterfang M, Velakoulis D. Theory of mind in Parkin-

- son's Disease: a meta-analysis. Behav Brain Res 2015; 292: 515-20
- 143. Freedman M, Stuss DT. Theory of mind in Parkinson's Disease. J Neurol Sci 2011; 310: 225-7.
- 144. Mengelberg A, Siegert RJ. Is theory-of-mind impaired in Parkinson's Disease? Cogn Neuropsychiatry 2003; 8: 191-209.
- 145. Monetta L, Grindrod CM, Pell MD. Irony comprehension and theory of mind deficits in patients with Parkinson's Disease. Cortex 2009; 45: 972-81.
- 146. Saltzman J, Strauss E, Hunter M, et al. Theory of mind and executive functions in normal human aging and Parkinson's Disease. J Int Neuropsychol Soc 2000; 6: 781-8.
- 147. Tsuruya N, Kobayakawa M, Kawamura M. Is "reading mind in the eyes" impaired in Parkinson's Disease? Park Relat Disord 2011; 17: 246-8.
- 148. Péron J, Vicente S, Leray E, et al. Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's Disease. Neuropsychologia 2009; 47: 406-14.
- 149. Roca M, Torralva T, Gleichgerrcht E, et al. Impairments in social cognition in early medicated and unmedicated Parkinson Disease. Cogn Behav Neurol 2010; 23: 152-8.
- 150. Yu RL, Wu RM, Chiu MJ, et al. Advanced theory of mind in patients at early stage of Parkinson's Disease. Park Relat Disord 2012; 18: 21-4.
- 151. Alegre M, Rodríguez-Oroz MC, Valencia M, et al. Changes in subthalamic activity during movement observation in Parkinson's Disease: is the mirror system mirrored in the basal ganglia? Clin Neurophysiol 2010; 121: 414-25.
- Alegre M, Guridi J, Artieda J. The mirror system, theory of mind and Parkinson's Disease. J Neurol Sci 2011; 310: 194-6.
- 153. Bodden ME, Mollenhauer B, Trenkwalder C, et al. Affective and cognitive theory of mind in patients with Parkinson's Disease. Park Relat Disord 2010; 16: 466-70.
- 154. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, et al. Neuropsychological correlates of theory of mind in patients with early Parkinson's Disease. Mov Disord 2012; 27: 98-105.
- 155. Xi C, Zhu Y, Mu Y, et al. Theory of mind and decision-making processes are impaired in Parkinson's Disease. Behav Brain Res 2015; 279: 226-33.
- 156. Poletti M, Enrici I, Bonuccelli U, et al. Theory of mind in Parkinson's Disease. Behav Brain Res 2011; 219: 342-50.
- 157. Corallo F, Marino S, Di Lorenzo G, et al. Nonmotor symptoms in Parkinson Disease: a descriptive review on social cognition ability. J Geriatr Psychiatry Neurol 2017; 30: 109-21.
- 158. An H, He R-H, Zheng Y-R, et al. Cognitive-behavioral therapy. In: Zhang X, Shi J, Taso R (eds). Substance and non-substance addiction. Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol 1010. Singapore: Springer, 2017.
- Pallanti S, Hollander E. Pharmacological, experimental therapeutic, and transcranial magnetic stimulation treatments for compulsivity and impulsivity. CNS Spectr 2014; 19: 50-61.
- Granero R, Fernández-Aranda F, Mestre-Bach G, et al. Cognitive behavioral therapy for compulsive buying behavior: predictors of treatment outcome. Eur Psychiatry 2017; 39: 57-65.
- 161. Eisenegger C, Knoch D, Ebstein RP, et al. Dopamine receptor D4 polymorphism predicts the effect of L-DOPA on gambling behavior. Biol Psychiatry 2010; 67: 702-6.