

**Universiteit Utrecht**

Universiteit Utrecht  
Master Psychologie, Neuropsychologie

THESIS

# **Tijdsperceptie en prospectief geheugen bij de ziekte van Parkinson**

Yvonne Daemen  
0304778  
15 december 2008

Onder begeleiding van:  
Mw. dr. A. M. A. Brands  
Dhr. prof. dr. A. Postma

## **Abstract**

Patients with Parkinson's disease exhibit deficits in perception of time, which are related to dysfunction of dopaminergic systems in the basal ganglia. A depletion of dopamine in the basal ganglia is thought to slow down the rate of an 'internal clock'. According to the 'scalar timing theory' this would cause an underestimation of time on a time estimation task and an overestimation of time on a time production task. For a time reproduction task this slower rate isn't supposed to cause an effect. Also in prospective memory timing processes seem necessary to carry out an action at the right moment. The aim of the present study was to investigate whether patients with Parkinson's disease show a pattern on time perception tasks that fits a lower frequency of the internal clock. The second goal was to explore whether the assumed slower rate also has an effect on the timing components which are important in prospective memory. We compared 9 medicated patients with Parkinson's disease with 7 healthy control subjects on a time estimation, production and reproduction task and on a prospective memory task with an event-based as well as an time-based element. For the reproduction task no group differences were found. For the estimation and production task a pattern was found that fits a faster rate of an internal clock, in contrast to the assumed slower rate. A possible explanation for this pattern is the dopaminergic medication that was used, which might have accelerated the rate of the internal clock abnormally. For the prospective memory task no group differences were found, which might be a result of the complexity of the task and the small group size.

## **Inleiding**

Hoe schatten mensen tijd? Een theorie waarop veel onderzoek naar de tijdsbeleving gebaseerd is, is de Scalar Timing Theory. Volgens deze theorie hebben mensen een interne klok die pulsen genereert op een bepaald tempo. Deze pulsen vormen de eerste van drie stadia die van belang zijn bij tijdsperceptie, de klokfase. In de tweede fase, de geheugenfase, wordt het aantal pulsen dat gegenereerd is in een bepaalde tijdsperiode opgeslagen in het geheugen. De beslissingsfase dient er tot slot voor om een nieuwe tijdsperiode te vergelijken met een eerder opgeslagen tijdsperiode aan de hand van het aantal pulsen binnen die periodes (Perbal, Deweer, Pillon, Vidailhet, Dubois & Pouthas, 2005). De manier waarop we de tijd beleven is, volgens deze theorie, dus afhankelijk van de snelheid waarmee de pulsen worden gegenereerd. Als we deze lijn van redeneren volgen dan zal, als de interne klok sneller gaat, ervaren worden dat er meer tijd verstreken is dan werkelijk het geval is, omdat er in hetzelfde tijdsbestek meer pulsen zijn verzameld. Hierbij zijn drie verschillende aspecten van tijdsperceptie te onderscheiden, namelijk de productie van een tijdsinterval en de reproductie en schatting van een bepaald verstreken tijdsinterval. Bij een tijdsproductie moet een geïnstrueerde absolute tijdsduur worden geproduceerd, waarvoor een mentale schatting van de tijd nodig is die afhankelijk is van de eigen tijdsperceptie. Voor een tijdsreproductie geldt dat

de duur van de geproduceerde toon niet wordt geïnstrueerd, maar de duur van een eerder gehoorde toon wordt nagebootst in de productiefase. Bij de tijdsschatting wordt slechts een verbale schatting van de duur van een gehoorde toon gegeven in een bepaalde tijdseenheid (bijvoorbeeld seconden).

De basale ganglia lijken ook een belangrijke rol te spelen in de verwerking van temporele informatie (Hinton & Meck, 2004; Jones, Malone, Dirnberger, Edwards & Jahansahi, 2008; Koch, Brusa, Caltagirone, Oliveri, Peppe, Tiraboschi & Stanzione, 2004). Ivry (1996) stelt in zijn review dat zowel het cerebellum als de basale ganglia hierbij een cruciale rol spelen, waarbij hij suggereert dat het cerebellum voornamelijk verantwoordelijk is voor temporele informatieverwerking in de range van milliseconden, terwijl bij langere tijdsintervallen (seconden) de basale ganglia het belangrijkste zouden zijn. Bij schattingstaken voor tijdsintervallen tussen een seconde en een minuut zou de substantia nigra werken als een pacemaker, waarbij de gegenereerde pulsen worden verzameld in het dorsale striatum. Jahansahi, Jones, Dirnberger en Frith (2006) onderzochten dit door proefpersonen een schattingstaak te laten doen voor zowel een kort interval (500 ms) als een lang interval (2000 ms). Door middel van een PET-scan hebben ze de neurologische activiteit die opgewekt werd door de taken met elkaar vergeleken. Daarbij vonden ze dat bij korte en lange interval reproductietaken zowel de basale ganglia als het cerebellum actief zijn. Echter door gebruik van een controletaak hebben zij specifieke activatie gevonden voor temporele informatieverwerking in de linker substantia nigra pars compacta en de linker laterale premotor cortex. Zij suggereren daarom dat bij de reproductie van tijdsintervallen met name de basale ganglia, en de corticale projecties daarvan, een belangrijke rol spelen. Wanneer er dus defecten zijn in de basale ganglia, en in het bijzonder in de substantia nigra, zou dit gevolgen hebben voor de accuraatheid van tijdsschattingen in schattings-, productie- en reproductietaken.

In verschillende onderzoeken is gekeken naar de invloed van dopamine op de frequentie van de pulsen van de interne klok. Meck (1983) deed onderzoek met ratten en daaruit blijkt dat de toediening van een dopaminereceptoragonist zorgt voor een versnelling van de interne klok. Toediening van een dopaminereceptorantagonist geeft het tegengestelde effect, dus een vertraging van de interne klok door een lagere puls frequentie. Bovendien vond hij dat cholinerge neurotransmitters de representatie van tijdsperiodes die al zijn opgeslagen in het geheugen kunnen wijzigen (Meck & Church, 1987), waarmee hij een dissociatie vond tussen de klokfase en de geheugenfase in de betrokken neurotransmittersystemen.

Uit onderzoek van Rammsayer (1999) blijkt dat verschillende dopaminerge systemen ook bij mensen van invloed zijn op de tijdsperceptie. Zo is onder andere bij patiënten met de ziekte van Parkinson onderzoek gedaan naar de invloed van dopamine op de tijdsperceptie. De ziekte van Parkinson is een relatief veelvoorkomende neurodegeneratieve stoornis. Uit prevalentiestudies in Europa blijkt een geschatte prevalentie van 108-257 per 100.000 mensen (Von Campenhausen, Bornschein, Wick, Bötzel, Sampaio, Poewe, Oertel, Siebert, Berger & Dodel, 2005). De ziekte wordt gekarakteriseerd door de klassieke kenmerken als tremoren, rigiditeit en bradykinesie, evenals een verstoorde evenwichtsfunctie (Calne, 2005). De ziekte van Parkinson is primair het gevolg van de degeneratie van de zenuwcellen in de substantia nigra, waardoor een tekort aan dopaminerge neurotransmitters in de basale ganglia ontstaat (Marsden, 1994). Drie belangrijke dopaminerge systemen zijn aangedaan door het tekort aan dopamine: het nigrostriatale of ‘motor’ systeem (inclusief putamen en premotor en supplementaire motor cortex), het mesolimbische systeem (inclusief ventraal striatum en orbitofrontale cortex) en het mesocorticale of ‘prefrontale’ systeem (inclusief caudate nucleus en dorsolaterale prefrontale cortex) (Alexander, DeLong & Strick, 1986). Cognitieve dysfuncties komen veel voor, wellicht door het dopaminetekort in het prefrontale systeem. Daarbij staan stoornissen in de executieve functies en in het geheugen op de voorgrond (Verbaan, Marinus, Visser, Van Rooden, Stiggelbout, Middelkoop & Van Hinten, 2007; Dubois & Pillon, 1997). Ook zijn stoornissen in de aandachtsfunctie aanwezig, het wisselen en verdelen van de aandacht gaat vaak problematisch (Deelman, Eling, de Haan & van Zomeren, 2004).

In samenhang met het voorgaande zou daarnaast bij de ziekte van Parkinson het tekort aan dopamine in de basale ganglia, veroorzaakt door atrofie van neuronen in de substantia nigra, van invloed zijn op de tijdsbeleving. Dit is onderzocht met behulp van verschillende taken waarbij proefpersonen een bepaalde tijdsduur moeten produceren, reproduceren of schatten (Pastor, Artieda, Jahanshahi & Obeso, 1992; Pouthas & Perbal, 2004; Malapani, Rakitin, Levy, Meck, Deweer, Dubois & Gibbon, 1998). Een vertraagde interne klok als gevolg van een dopaminetekort zorgt er daarbij voor dat bij een schatting de tijdsduur onderschat wordt en dat bij een tijdsproductie de tijdsduur overschat wordt. In het onderzoek van Pastor et al. (1992) bleek dit inderdaad het geval te zijn voor tijdsschattingen en tijdsreproducties bij Parkinsonpatiënten zonder medicatie. Bij hun onderzoek was het gebruik van een telstrategie toegestaan en werd dit vooraf getraind.

Perbal et al. (2005) vonden in hun onderzoek bij Parkinsonpatiënten die medicijnen (dopamine-agonisten) gebruikten juist een onderschatting van tijdsintervallen bij een

productietaak. Zij geven hiervoor als verklaring dat de behandeling met dopaminerge medicatie de interne klok juist abnormaal versneld heeft. Voor tijdsreproducties vonden zij slechts in de dubbeltaak-conditie een grotere variabiliteit. In deze conditie werd het gebruik van een telstrategie tegengegaan doordat proefpersonen tijdens de aanbieding van de te reproduceren tijdsduur cijfers moesten voorlezen die op een beeldscherm verschenen. Smith, Harper, Gittings en Abernethy (2007) maakten gebruik van een discriminatietaak voor Parkinsonpatiënten zonder medicatie. Proefpersonen moesten in dit onderzoek aangeven of een bepaalde toon, tussen 100 en 500 ms of tussen 1 en 5 s, dichter bij de 100ms/1s lag of dichter bij de 500ms/5s. Ook zij vonden slechts een grotere variabiliteit binnen de prestaties van Parkinsonpatiënten in vergelijking met de prestaties van gezonde proefpersonen.

Parkinsonpatiënten lijken dus meer moeite te hebben met het correct inschatten, produceren of reproduceren van een tijdsinterval dan gezonde mensen, hoewel in sommige studies slechts de variabiliteit groter is (Perbal et al., 2005; Smith et al., 2007). Belangrijk in dit verband is dat bij Parkinsonpatiënten de aandachtsfuncties, waaronder verdeelde aandacht, verstoord kunnen zijn. Dat betekent dat de bevindingen van studies waarbij gebruik gemaakt wordt van een dubbeltaak veroorzaakt kunnen worden door tekorten in de aandachtsfunctie, en niet door een gestoorde tijdsbeleving (Perbal et al., 2005).

Tijdbeleving en tijdschattingen spelen ook een cruciale rol in diverse geheugenfuncties. Speciaal betreft het hier het prospectieve geheugen: het herinneren van acties of gebeurtenissen die nog gaan gebeuren, en de uitvoering daarvan op een bepaald punt in de toekomst. Hierbij moet dus onthouden worden wat er moet gebeuren, maar ook planning, aandacht en executieve functies spelen een rol om de intentie op een bepaald moment daadwerkelijk uit te kunnen voeren (Martin, Kliegel & McDaniel, 2003). In het prospectieve geheugen zijn twee subtypes te onderscheiden, “event-based” en “time-based” prospectief geheugen. Bij “event-based” prospectief geheugen moet iets gebeuren naar aanleiding van een andere gebeurtenis. In geval van “time-based” prospectief geheugen is het moment van uitvoeren echter gekoppeld aan een specifiek moment in de tijd of aan de hoeveelheid tijd die verstreken is. (Van Dongen, Postma & Van Zandvoort, submitted). Bij deze laatste vorm is dus zowel het prospectieve geheugen als de tijdsperceptie van belang.

Uit onderzoek van Katai et al. (2003) blijkt dat Parkinsonpatiënten slechter scoren op een event-based taak vergeleken met controleproefpersonen. Daarbij was de slechtere score van Parkinsonpatiënten niet het gevolg van een onvermogen te onthouden wat de opdracht was, maar van onvermogen om het op een specifiek moment op te halen uit het geheugen. Op de

time-based taak vonden zij geen verschillen. Er werd hierbij wel een klok als hulpmiddel aangeboden. Ook in het onderzoek van Van Dongen et al. (submitted) mochten proefpersonen bij uitvoering van een “time-based” geheugentaak gebruik maken van een klokje dat opgeroepen kon worden op een computerscherm. Hierdoor wordt het element van de tijdsperceptie gedeeltelijk weggenomen, omdat de hoeveelheid verstreken tijd gecontroleerd kan worden. Immers, men moet kunnen inschatten hoeveel tijd verstreken is, ook wanneer in de tussentijd de aandacht op andere taken gevestigd is. Het gebruik van een klokje heeft tot gevolg dat de accuratesse waarmee proefpersonen de verstreken tijd kunnen inschatten niet kan worden beoordeeld. In de literatuur is nog weinig bekend over de specifieke tekorten op deze geheugentaken bij Parkinsonpatiënten.

Doel van het huidige onderzoek is om meer zicht te krijgen op diverse aspecten van de tijdbeleving bij patienten met de ziekte van Parkinson. Daarom zullen in deze studie Parkinsonpatiënten met medicatie vergeleken worden met gezonde proefpersonen op een tijdsschattingstaak, een productietaak en een reproductietaak. Doordat drie verschillende tijdstaken gebruikt worden met allemaal dezelfde tijdsintervallen, kunnen de prestaties op deze taken met elkaar vergeleken worden om zo een goed beeld te krijgen van de tijdsperceptie. De verwachting hierbij is dat Parkinsonpatienten scoren in een patroon dat past bij een vertraagde interne klok, waarbij dus de tijdsschattingen een onderschatting opleveren en de tijdsproducties een overschatting laten zien. Bij de tijdsreproductie zou een accurate schatting mogelijk moeten zijn, omdat zowel bij de aanbidding als bij de reproductie slechts de eigen tijdsperceptie een rol speelt. Er hoeft daarbij geen koppeling gemaakt worden naar een absolute tijdseenheid.

In het huidige onderzoek worden bovendien event-based en time-based aspecten van het prospectief geheugen onderzocht door zowel Parkinsonpatiënten als controles een taak te laten doen, waarbij tussendoor twee verschillende opdrachten uitgevoerd moeten worden. Eén daarvan moet uitgevoerd worden naar aanleiding van ‘events’, de andere moet na iedere minuut worden uitgevoerd. Hierbij moet de proefpersoon zelf een inschatting maken van de tijd die verstreken is tijdens het maken van de taak. Er wordt om die reden geen klok aan de proefpersonen aangeboden, in tegenstelling tot eerdere studies (Katai et al., 2003; Van Dongen et al., submitted). Omdat de prestaties op deze dubbeltaak ook beïnvloed kunnen worden door stoornissen in de aandacht, zal hiervoor worden gecorrigeerd. Hiervoor zal gebruik gemaakt worden van de Trail Making Test (Lezak, Howieson & Loring, 2004).

De vraagstelling is hierbij of de bovenstaande theorie over een verstoorde tijdsperceptie bij Parkinsonpatiënten tevens effect heeft op deze aspecten van het geheugen. Verwacht wordt dat Parkinsonpatiënten slechter scoren op de time-based prospectieve geheugentaak, waarbij het tijdsperceptie-aspect van belang is. Wanneer er echter sprake is van geheugen- dan wel aandachtsproblemen, zal voor beide vormen van het prospectieve geheugen minder goed gepresteerd worden.

## **Methoden**

Aan het onderzoek hebben 10 Parkinsonpatiënten (6 mannen, 4 vrouwen) met medicatie meegedaan die benaderd zijn via het Zuwe Hofpoort Ziekenhuis in Woerden, waar zij onder behandeling zijn. Alle patiënten waren stabiel en hadden bij gebruik van medicatie een score van I of II op de Hoehn & Yahr schaal (Hoehn & Yahr, 1967), zoals bleek uit de medische dossiers. De duur van de ziekte varieerde van 2 tot 10 jaar. Voor alle patiënten bestond de voorgeschreven medicatie uit dopamine-agonisten, soms in combinatie met levodopa.

In de analyse van de data is één patiënt geëxcludeerd, tijdens het onderzoek bleek deze de taken niet goed te begrijpen en daarom niet goed uit te voeren, waardoor de resultaten van deze proefpersoon niet betrouwbaar zijn. Daarnaast hebben 7 gezonde proefpersonen (2 mannen, 5 vrouwen) deelgenomen. De onderzochte patiënten en controles zijn vergelijkbaar in leeftijd en opleiding (zie tabel 1). Het opleidingsniveau werd geregistreerd door het gebruik van zeven categorieën (Verhage, 1983).

Tabel 1: Demografische gegevens

	Parkinsonpatiënten (N=9)		Controlegroep (N=7)		Significantie
	M	SD	M	SD	
Leeftijd	57.44	7.518	52.71	6.317	p = .203
Opleiding	5.33	1.0	6.14	1.069	p = .141

De testprocedure nam ongeveer 1 tot 1,5 uur in beslag. Begonnen werd met de Trail Making Test (TMT) versie A en B. Vervolgens werden de taken voor tijdsschatting, tijdsreproductie en tijdsproductie afgenomen. Omdat in alledrie de varianten dezelfde toonlengtes gebruikt werden, zijn de taken afgewisseld met een ander type taak om interferentie te voorkomen. De productietaak werd als laatste tijdstaak afgenomen omdat daarin de duur van de tonen expliciet werd aangegeven in de instructies over de te produceren toonlengte. Er werd

afgesloten met de taak voor het prospectieve geheugen. Zie voor een overzicht van de volgorde van de taken tabel 2.

Tabel 2: Volgorde van de afgenomen taken

1	Trail Making Test (Deel A en B)
2	Schattingstaak
3	Afwisselingstaak
4	Reproductietaak
5	Afwisselingstaak
6	Productietaak
7	Aangepaste Bourdon-Wiersma taak

Voor de meting van de drie varianten van de tijdsbeleving werd gebruik gemaakt van drie computertaken zoals beschreven in Van Dongen et al. (submitted). Voor deze taken is een computer met een 17” LCD touchscreen gebruikt. Het touchscreen werd echter alleen als zodanig gebruikt in de afwisselingstaak. Bij de schattingstaak, reproductietaak en productietaak werd gebruik gemaakt van een knoppenkastje met vijf knoppen, waarvan er één rood en één groen gemarkeerd was. De overige knoppen werden niet gebruikt. Voor het afspelen van de tonen werd gebruik gemaakt van standaard computerspeakers op een vast volume.

Bij de taken moest een toon van een bepaalde lengte geproduceerd, gereproduceerd of geschat worden. Terwijl de toon gehoord of geproduceerd werd, moesten proefpersonen de kleur van een verkleurend vierkant benoemen dat op het scherm te zien was, om zoveel mogelijk de effecten van eventuele telstrategieën uit te sluiten. Bij zowel de productietaak, de reproductietaak als de schattingstaak zijn 12 trials gebruikt, waarbij tonen van 2, 5, 8, 12, 15 of 20 seconden ieder twee keer in willekeurige volgorde voorkwamen. Bij de schattingstaak was het de bedoeling dat proefpersonen schatten hoeveel seconden de gehoorde toon duurde. Deze schatting werd vervolgens door de proefleider genoteerd op een scoreformulier. Bij de reproductietaak kregen de deelnemers eerst een toon te horen, die ze daarna moesten nabootsen door de rode knop ingedrukt te houden. In de productietaak moesten proefpersonen door de rode knop ingedrukt te houden zelf een toon produceren van een vooraf aangegeven aantal seconden.

De gevonden afwijkingen in de tijdstaken zijn omgezet in percentages van de beoogde tijdsduur. Hieruit zijn twee variabelen gecreëerd. Als eerste de gemiddelde *absolute error*, waarbij slechts naar de afwijking gekeken wordt onafhankelijk van of dit een over- of onderschatting is. De waardes van de afwijkingen zijn daarbij eerst omgezet in positieve



waardes. Daarnaast is de gemiddelde *signed error* berekend, waarbij negatieve afwijkingen wel meegenomen werden in de berekening van het gemiddelde. Met deze laatste variabele is het mogelijk een verschil te zien tussen overschattingen en onderschattingen. Voor meting van de variatie in afwijking is deze berekend op basis van de *signed error*. Wanneer de variatie van de absolute error berekend zou worden, is deze kleiner dan in werkelijkheid omdat over- en onderschattingen wegvallen voordat de berekening van de variatie gemaakt wordt.

Voor meting van het prospectieve geheugen werd de Bourdon-Wiersma test (Lezak et al., 2004) afgenomen, die is uitgebreid met een event-based en een time-based taak zoals beschreven in Van Dongen et al. (submitted). Deze taak werd uitgevoerd met potlood en een testvel van de Bourdon-Wiersma test, hiernaast werd een extra formulier gegeven voor het uitvoeren van de time-based taak. Daarnaast is gebruik gemaakt van een stopwatch en een scoreformulier voor het opnemen van de tijd bij de time-based taak.

Bij de event-based taak moest een opdracht gedaan worden als een bepaalde gebeurtenis plaatsvond, namelijk als het laatste groepje stippen van de regel uit drie stippen bestond. Dit groepje stippen diende omcirkeld te worden door de proefpersoon. Bij de time-based taak moesten proefpersonen na iedere minuut een opdracht uitvoeren, waarbij dus tijdens het maken van de Bourdon-Wiersma test de tijd in de gaten gehouden moest worden. Hierbij kon geen gebruik gemaakt worden van een klokje of ander hulpmiddel. De opdracht hierbij was het aankruisen van een rondje op een apart vel. Voor het doen van deze taak moest dus de uitvoering van de Bourdon-Wiersma test even gestaakt worden. De opdrachten van de event-based en de time-based taken waren verschillend van elkaar, zodat deze ook apart gemeten konden worden.

Als maat voor de event-based taak is gekeken naar het aantal uitgevoerde event-based taken, afgezet tegen het aantal taken dat uitgevoerd had moeten worden. Daaruit is een percentage goed uitgevoerde taken berekend. Voor de time-based taken werd bijgehouden hoe vaak en op welke momenten de proefpersonen de taak uitvoerden. Het verschil in seconden tussen twee time-based taken is steeds berekend en hiervan werden 60 seconden afgetrokken om de afwijking van een minuut te berekenen. Deze afwijking in seconden werd vervolgens omgezet in een percentage van een minuut. Hiervan werden vervolgens twee gemiddeldes berekend, een van de *absolute error* en een van de *signed error*. Tot slot is de variatie berekend, wederom aan de hand van de *signed error*.

Voor de analyses van de absolute tijdstaken, dus de schattingstaak, productietaak en reproductietaak, is gebruik gemaakt van multivariate repeated measures ANOVA's. Daarbij was de *groep* (Parkinsonpatiënten of controles) de between subjects variabele en de *tijdstaak* (schatting, productie of reproductie) de within-subjects variabele. Deze analyse is tweemaal uitgevoerd, eenmaal met de gemiddelde *absolute error* van de originele tijdsduur en eenmaal met de gemiddelde *signed error* van de originele tijdsduur (beiden uitgedrukt in percentages) als afhankelijke variabele. Hierbij is gekeken of er een overall groepseffect was en of er een verschil is tussen de verschillende tijdstaken. Vervolgens is doormiddel van losse ANOVA's gekeken naar een eventueel groepsverschil per taak. Dezelfde analyses werden daarnaast uitgevoerd met de variatie in afwijking als afhankelijke variabele.

Door middel van een t-toets is gekeken of sprake is van een groepsverschil (Parkinsonpatiënten en controles) op zowel de TMT A als de TMT B. Wanneer dit het geval was zouden deze meegenomen worden als covariaat in de analyses voor het prospectieve geheugen, omdat daarbij gebruik gemaakt werd van een complexe dubbelstaak. Door de TMT scores mee te nemen in de analyses werd gecorrigeerd voor eventuele stoornissen in de aandachtsfunctie.

Wat betreft de prospectieve geheugentaken is voor zowel de event-based als de time-based taak een ANOVA uitgevoerd om te kijken naar het effect van de groep (Parkinsonpatiënten of controles) op het aantal goed uitgevoerde opdrachten. Voor de time-based taak is door middel van ANOVA's ook gekeken naar eventuele groepsverschillen op de gemiddelde afwijking in de tijd (zowel de *absolute error* als de *signed error*) en de variatie van de afwijking in tijd. Tot slot is doormiddel van one-way t-toetsen gekeken of de gemiddelde *absolute error* en *signed error* significant afweken van 0. Hierdoor kon bekeken worden of sprake was van een significante overschatting danwel onderschatting voor beide groepen samen.

## **Resultaten**

Voor een overzicht van de ruwe data (gemiddeldes en standaarddeviaties per groep) voor alle afhankelijke variabelen, zie tabel 3.

Tabel 3: Gemiddeldes en standaarddeviaties per groep voor alle variabelen

	Parkinsonpatiënten		Controles		Significantie
	M	SD	M	SD	
TMT – A	41,56	20,76	33,29	8,98	p = .344
TMT – B	113,89	66,94	65,29	27,54	p = .074
Schattingstaak Abs. error	72,07	48,32	33,15	13,40	p = .045*
Schattingstaak Sig. error	58,61	59,55	6,17	21,16	p = .044*
Schattingstaak Variatie	60,26	39,21	40,98	14,67	p = .202
Productietaak Abs. error	41,68	17,26	26,26	10,97	p = .059
Productietaak Sig. error	-20,27	38,61	11,16	24,35	p = .082
Productietaak Variatie	20,68	11,04	24,08	13,77	p = .591
Reproductietaak Abs. error	26,19	10,65	20,02	9,90	p = .256
Reproductietaak Sig. Error	-9,43	22,76	-9,53	9,35	p = .992
Reproductietaak Variatie	26,06	16,19	22,69	11,84	p = .652
Bourdon - Wiersma Abs. error	46,85	34,16	32,03	20,75	p = .754
Bourdon - Wiersma Sig. Error	20,63	53,21	21,81	29,52	p = .510
Bourdon - Wiersma Variatie	32,88	25,65	22,07	8,37	p = .436
Bourdon - Wiersma Time-based taak	9,44	4,28	8,14	1,86	p = .303
Bourdon - Wiersma Event-based taak	0,98	0,03	0,99	0,02	p = .322

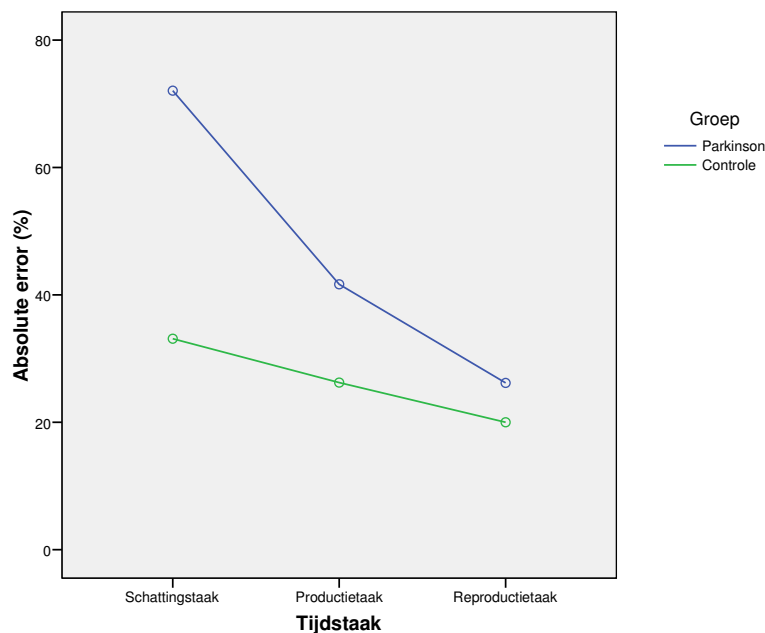
\* significant bij  $\alpha = .05$

*Tijdstaken: absolute error*

De variantieanalyse (ANOVA) met een between-subjects factor (Groep: Parkinsonpatiënten en controles) en een within-subjects factor (tijdstaak: schatting, productie en reproductie) die is uitgevoerd op de absolute error laat een significant hoofdeffect zien van de groep [ $F(1,14) = 7.623, p = .015$ ]. Daarbij laten Parkinsonpatiënten een grotere afwijking zien dan de controles. Er is geen sprake van een interactie effect tussen groep en tijdstaak. Uit de analyse blijkt

verder een significant hoofdeffect van de tijdstaak [ $F(2,28) = 6.325, p = .005$ ]. Zie hiervoor ook figuur 1. Uit post-hoc testen blijkt dat dit effect voortkomt uit een significant verschil tussen de schattingstaak en de reproductietaak [ $F(1,14) = 11.139, p = .005$ ]. Bij de schattingstaak is de afwijking groter dan bij de productie- en reproductietaak.

Wanneer per tijdstaak wordt gekeken naar eventuele groepsverschillen, wordt slechts voor de schattingstaak een significant groepsverschil gevonden [ $t(9.536) = 2.305, p = .045$ ]. De afwijking van de patiënten is voor deze taak significant groter dan die van de controles.



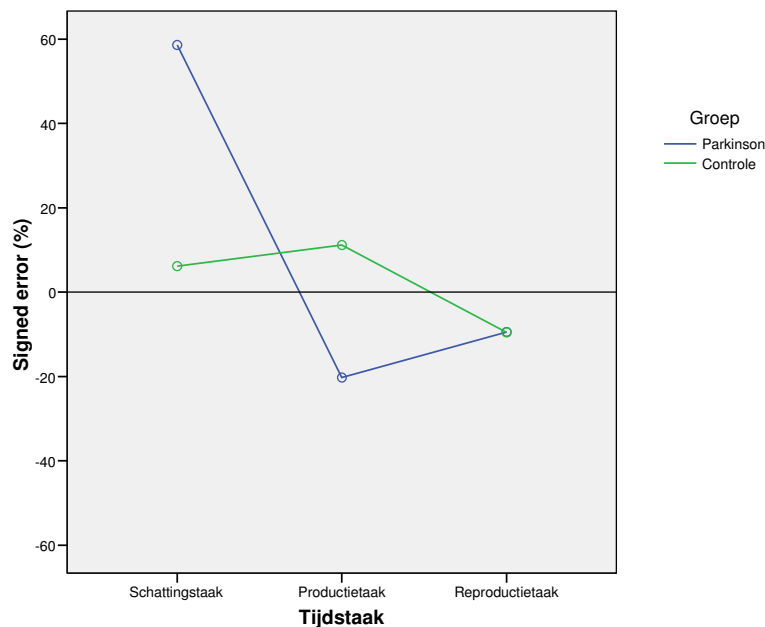
**Figuur 1:** Gemiddelde absolute error voor patiënten en controles. Op de horizontale as de verschillende tijdstaken. Op de verticale as de gemiddelde afwijking, ‘absolute error’, uitgedrukt als percentage van de oorspronkelijke tijdsduur.

#### *Tijdstaken: signed error*

De variantieanalyse (ANOVA) met een between-subjects factor (Groep: Parkinsonpatiënten en controles) en een within-subjects factor (tijdstaak: schatting, productie en reproductie) die is uitgevoerd op de signed error laat geen significant hoofdeffect zien van de groep. Wel is sprake van een hoofdeffect van de tijdstaak [ $F(2,28) = 6.636, p = .005$ ]. Uit post-hoc testen blijkt zowel een significant verschil tussen de schattingstaak en de productietaak [ $F(1,14) = 5.947, p = .029$ ] als tussen de schattingstaak en de reproductietaak [ $F(1,14) = 9.098, p = .009$ ]. Wanneer naar het gemiddelde van beide groepen samen gekeken wordt, is bij de schattingstaak sprake van een overschatting, terwijl bij de productie- en reproductietaak juist een onderschatting te zien is.

Verder is een interactie effect gevonden tussen groep (Parkinsonpatiënten en controles) en tijdstaak (schatting, productie en reproductie) [ $F(2,28) = 5.451, p = .010$ ]. Uit post-hoc testen blijkt dat dit komt door een interactie tussen groep (Parkinsonpatiënten en controles) en tijdstaak (schatting en productie) [ $F(1,14) = 7.663, p = .015$ ]. Wanneer gekeken wordt naar de gemiddeldes, blijkt dat de patientgroep bij de schattingstaak een overschatting en bij de productietaak een onderschatting maakt. Voor de controleproefpersonen is bij beide taken sprake van een lichte overschatting. Zie hiervoor ook figuur 2.

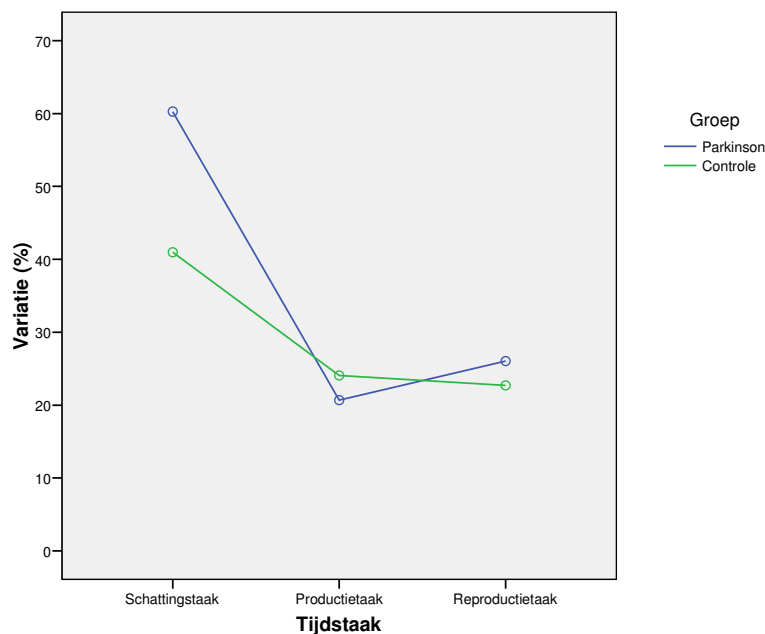
Het groepsverschil is slechts significant in de schattingstaak [ $t(14) = 2.209, p = .044$ ]. Er is bij deze taak sprake van een grotere overschatting door patiënten dan door controles.



**Figuur 2:** Gemiddelde signed error voor patiënten en controles. Op de horizontale as de verschillende tijdstaken. Op de verticale as de gemiddelde afwijking, ‘signed error’, uitgedrukt als percentage van de oorspronkelijke tijdsduur.

### *Tijdstaken: variatie in de afwijking*

De variantieanalyse (ANOVA) met een between-subjects factor (Groep: Parkinsonpatiënten en controles) en een within-subjects factor (Tijdstaak: schatting, productie en reproductie) die is uitgevoerd op de variatie in afwijking laat geen significant hoofdeffect zien van de groep. Wel is sprake van een hoofdeffect van de tijdstaak [ $F(2,28) = 14.126, p = .000$ ]. Uit post-hoc testen blijkt zowel een significant verschil in variatie tussen de schattingstaak en de productietaak [ $F(1,14) = 16.973, p = .001$ ] als tussen de schattingstaak en de reproductietaak [ $F(1,14) = 16.854, p = .001$ ]. Bij de schattingstaak is voor beide groepen de variatie in afwijking groter dan bij de productietaak en de reproductietaak. Zie hiervoor figuur 3.



**Figuur 3:** Gemiddelde variatie in afwijking voor patiënten en controles. Op de horizontale as de verschillende tijdstaken. Op de verticale as de gemiddelde variatie, uitgedrukt in percentage van de oorspronkelijke tijdsduur.

### *TMT*

Voor de TMT A is geen significant verschil gevonden tussen de Parkinsonpatiënten en de controleproefpersonen [ $t(14) = .979$ ,  $p = .344$ ]. Hoewel voor de TMT B is geen significant effect van groep gevonden is, was wel een trend aanwezig [ $t(11.157) = 1.974$ ,  $p = .074$ ]. Omdat slechts een kleine groep proefpersonen getest is, zijn op basis van deze trend de scores op de TMT B meegenomen als covariaat in de analyses van de prospectieve dubbeltaak.

### *Prospectieve taak*

Er is geen significant verschil gevonden tussen de prestatie van de patiënten en de controles voor de event-based taak van de aangepaste Bourdon-Wiersma test. Daarbij is geen significante covariatie van de TMT-B gevonden [ $F(1,13) = .309$ ,  $p = .588$ ]. Ook voor de time-based taak is geen groepsverschil gevonden, noch een significante covariatie van de TMT-B [ $F(1,13) = .859$ ,  $p = .371$ ]. Een vergelijking tussen de event-based en time-based taken kon niet gemaakt worden omdat bij de event-based taak waarschijnlijk een plafondeffect is opgetreden. Er zijn bij deze taak in beide groepen vrijwel geen fouten gemaakt. De gemiddelde scores van de patiënten en controles liggen op respectievelijk 0.98 en 0.99 bij een maximale score van 1 (zie tabel 3).

Voor het verschil in gemiddelde afwijking van een minuut bij de time-based taak (voor zowel de *absolute error* als de *signed error*) zijn geen significante groeps effecten gevonden. De

TMT-B is daarbij als covariaat niet significant in zowel de analyse met de *absolute error* [ $F(1,13) = 2.074, p = .173$ ] als de analyse met de *signed error* [ $F(1,13) = 2.112, p = .170$ ]. Ook in de variatie in de afwijking is geen verschil gevonden, noch een significante covariatie van de TMT-B [ $F(1,13) = .082, p = .780$ ]. De patiënten en controles scoren op deze taak dus ongeveer hetzelfde. Bovendien hangen de scores op de time-based taak in dit onderzoek niet samen met het functioneren van de verdeelde aandacht.

Wanneer verder gekeken werd naar de gemiddelde afwijking van een minuut voor beide groepen samen (zie tabel 4) zien we dat de gemiddelde afwijking voor de *absolute error* significant verschilt van 0. De *signed error* laat wel een gemiddelde overschatting zien (de gemiddelde signed error is positief), maar wijkt niet significant af van 0. Wel is een trend te zien. Hieruit blijkt dat in de timebased taak sprake is van zowel positieve als negatieve afwijkingen, maar over het geheel is er een neiging tot overschatting van een minuut.

Tabel 4: Afwijking van 0 voor de absolute error en de signed error

	N	Gemiddelde afwijking	Afwijking van 0
Absolute error	16	40.36	.000*
Signed error	16	21.15	.069

\* significant bij  $\alpha = .05$

## **Discussie**

Het doel van het huidige onderzoek was te kijken of de tijdsbeleving van Parkinsonpatiënten, zoals getest met een schattings-, productie- en reproductietaak, anders is ten opzichte van die van gezonde mensen. Daarnaast is gekeken of dit ook van invloed is bij time-based taken in een prospectieve geheugentaak. Een belangrijke bevinding uit het huidige onderzoek is een significant interactie-effect tussen groep en tijdstaak voor de signed error. Patiënten maakten bij een schattingstaak een (grotere) overschatting en bij de productietaak juist een onderschatting van de tijdsduur. Dit patroon is verrassend, omdat verondersteld werd dat een tekort aan dopamine in de basale ganglia zou zorgen voor een vertraagde interne klok. Dit zou juist bij tijdsschattingen een onderschatting en bij tijdsproducties een overschatting opleveren. Bij een tijdsschatting is het aantal pulsen dat verzameld wordt tijdens de aanbiedingsfase van belang. Wanneer de interne klok een lagere frequentie heeft, zullen in die tijd minder pulsen verzameld worden en zal dus een lagere schatting van de tijd gegeven worden. Bij een versnelde klok is dit omgekeerd. Pastor et al. (1992) vonden in hun studie bij

Parkinsonpatiënten zonder medicatie wel een onderschatting bij een schattingstaak, passend bij een vertraagde interne klok.

Bij een tijdsproductie zorgt een vertraagde interne klok voor een overschatting, omdat het langer duurt voordat het beoogde aantal pulsen is verzameld. Echter ook in eerdere studies zijn bij Parkinsonpatiënten juist te korte producties gevonden in een productietaak (Pouthas & Perbal, 2004; Perbal et al., 2005). Bij beide studies, evenals in de huidige studie, werden Parkinsonpatiënten getest met medicatie, bestaande uit dopamine-agonisten.

De snelheid van de interne klok is te manipuleren door het gebruik van dopamine-agonisten en dopamine-antagonisten (Rammsayer, 1999; Meck, 1983). Bij toediening van dopamine-antagonisten werd een vertraging van de interne klok gevonden, toediening van dopamine-agonisten zorgt juist voor een hogere frequentie. Een mogelijke verklaring voor de gevonden resultaten is dat door toediening medicatie in de vorm van dopamine-agonisten de veronderstelde vertraging van de interne klok ongedaan gemaakt is, waarbij zelfs sprake kan zijn van een abnormale versnelling. De interne klok heeft dan juist een hogere frequentie, wat past bij het gevonden patroon voor de schattingstaak en productietaak. Om hierover meer duidelijkheid te krijgen zou extra onderzoek uitgevoerd moeten worden waarbij een goede vergelijking gemaakt kan worden tussen de patiënten met en zonder medicatie.

Jones et al., (2008) deden dit onder andere voor een productietaak, waarbij tonen in de range van seconden (30-120 s) geproduceerd moesten worden. Daarbij liet de controlegroep een patroon van onderschatting zien. In de groep Parkinsonpatiënten zonder medicatie was de onderschatting minder groot en wanneer wel medicatie was gebruikt waren de resultaten het meest accuraat. Een mogelijke verklaring voor het resultaat bij hun productietaak zien zij in de *dopamine-overdosis hypothese*. Daarbij wordt er van uit gegaan dat sommige gebieden in de basale ganglia, die het grootste tekort aan dopamine hebben (putamen en dorsale caudate nucleus), baat hebben bij dopaminerge medicatie. In andere gebieden van de basale ganglia, die minder tekort aan dopamine hebben (ventrale caudate nucleus en de nucleus accumbens), treedt hierdoor juist een overdosis aan dopamine op door de medicatie (Jones et al., 2008; Cools, 2006; Cools, Barker, Sahakian & Robbins, 2001; Swinson, Rogers, Sahakian, Summers, Polkey & Robbins, 2000). Behandeling met L-DOPA heeft hierdoor zowel positieve als negatieve effecten op verschillende cognitieve functies (Cools, 2006; Swinson et al., 2000). In deze studies werd echter niet expliciet gekeken naar de effecten van dopamine op de snelheid van de interne klok. In een vervolgstudie zou het interessant zijn om zowel een productietaak als een schattingstaak te vergelijken met en zonder medicatie. Zo kan specifiek



het effect van dopamine-agonisten op de snelheid van de interne klok bij Parkinsonpatiënten gemeten worden door te kijken naar het patroon van onder- en overschattingen bij deze taken.

In de resultaten is geen groepsverschil gevonden wat betreft de accuraatheid in een reproductietaak, voor zowel de absolute error als de signed error. Dit is in overeenstemming met eerdere onderzoeken bij Parkinsonpatiënten met medicatie (Perbal et al., 2005; Pouthas & Perbal, 2004; Pastor et al., 1992; Malapani et al., 1998). Een reproductietaak doet een beroep op de geheugenfunctie en niet zozeer op tijdsbeleving. Bij een reproductietaak moet het aantal pulsen dat verzameld werd in de aanbiedingsfase in het geheugen worden opgeslagen. Vervolgens moet de toon gereproduceerd worden, net zolang tot het aantal pulsen in de reproductiefase gelijk is aan het aantal pulsen dat in het geheugen was opgeslagen. Ook uit onderzoek bij oudere volwassenen blijkt dat een reproductietaak vooral een beroep doet op geheugenfuncties (Baudouin, Vanneste, Isingrini & Pouthas, 2006). In hun studie werd een dubbele dissociatie gevonden tussen een productie- en reproductietaak, waarbij de productietaak alleen correleerde met de spontane motorische snelheid (gemeten met een finger-tapping taak) en de reproductietaak alleen correleerde met de metingen van het werkgeheugen. Bij de ziekte van Parkinson is echter vaak sprake van meerdere cognitieve tekorten, waaronder geheugenproblemen. Dit geldt vooral voor het werkgeheugen en voor het lange termijngeheugen wanneer de volgorde of organisatie van het te onthouden materiaal van belang is. Het opslaan en consolideren van informatie in het lange termijn geheugen, wat plaatsvindt in de temporale kwabben, lijkt niet aangetast te zijn bij de ziekte van Parkinson (Dubois & Pillon, 1997). Dit past bij de resultaten van dit onderzoek, aangezien bij de huidige taak slechts de lengte van de toon onthouden hoefde te worden, zonder dat hierop in gedachten manipulaties uitgevoerd moesten worden of volgordes van belang waren. Eventuele geheugenproblemen zijn, althans binnen de huidige taak, niet groter voor de Parkinsonpatiënten dan in de gezonde ouderen die de controlegroep vormden.

In de reproductietaak is, net als in de schattings- en productietaak, geen groepsverschil gevonden in de mate van variatie in de afwijking. Wel bleek dat zowel patiënten als controles bij een schattingstaak een grotere variatie in afwijking laten zien dan in de productie- en reproductietaak. Dit zou te maken kunnen hebben met de manier waarop de responsen gegeven werden, verbaal in de schattingstaak en motorisch (door een knop ingedrukt te houden) in de reproductie- en productietaak. Daarnaast was de schattingstaak de eerste van de tijdstaken die werden afgenomen. Aangezien in de drie taken gebruik werd gemaakt van dezelfde tijdsperiodes kan een leer- of gewinningseffect niet worden uitgesloten, mede

doordat de verschillende tijdstaken niet in willekeurige volgorde zijn aangeboden. De deelnemers waren echter niet op de hoogte van het gebruik van dezelfde toonlengtes in de verschillende taken. Om zeker te zijn van de oorzaak van dit verschil tussen de taken is echter meer en specifiek onderzoek vereist.

Bij de prospectieve geheugentaken was het niet mogelijk om een vergelijking te maken tussen het prospectieve geheugen voor event-based taken en time-based taken. Er was bij de event-based taak sprake van een sterk plafondeffect: zowel de patiënten als de controles voerden de taken vrijwel foutloos uit. De event-based taak bestond uit het omcirkelen van het laatste groepje stippen op een regel uit de Bourdon-Wiersma test, telkens wanneer dit groepje uit drie stippen bestond. Deze taak leek zeer veel op de standaardtaak: het doorstrepen van alle groepjes van vier stippen. Ook waren, doordat alle event-based taken op hetzelfde vel en onder elkaar omcirkeld waren, eerder uitgevoerde taken nog zichtbaar. Dit zou een visuele aanwijzing kunnen zijn.

In het prospectieve geheugen zijn in feite twee componenten aanwezig. De eerste is een retrospectieve component, namelijk wat er moet gebeuren en naar aanleiding waarvan dit moet gebeuren. De andere is een prospectieve component, die bestaat uit het zich herinneren om de actie uit te voeren als het moment daar is (Katai, Maruyama, Hashimoto & Ikeda, 2003). Doordat de zichtbaarheid van eerder uitgevoerde taken een visuele aanwijzing kan vormen, wordt mogelijk niet de prospectieve component gemeten maar slechts de retrospectieve component. Uit het onderzoek van Katai et al. (2003) blijkt dat Parkinsonpatiënten slechter scoren op een event-based taak, maar slechts wat betreft de prospectieve component. Voor de retrospectieve component werden echter geen problemen gevonden.

Binnen de time-based taak is geen groepsverschil gevonden tussen de Parkinsonpatiënten en de gezonde controleproefpersonen. Bij uitvoering van de time-based taak moest zonder hulp van een klok worden ingeschat wanneer een minuut voorbij gegaan was, terwijl tegelijkertijd een andere taak gemaakt wordt. Door een veronderstelde vertraging van de interne klok zouden Parkinsonpatiënten deze minuut als langer inschatten dan de gezonde proefpersonen. Desondanks is geen verschil gevonden in de tijd tussen de time-based taken, dus de tijd die wordt ingeschat als zijnde een minuut.

Bij een dergelijke prospectieve geheugentaak spelen echter meer componenten een rol dan alleen het inschatten van de minuut. Allereerst was sprake van een afleidende taak die gemaakt moest worden, waardoor de aandacht verdeeld moest worden tussen de doorlopende

taak en de prospectieve geheugentaak. In het huidige onderzoek moesten bovendien de event-based en time-based taken tijdens dezelfde taak uitgevoerd worden, waardoor wellicht een nog groter beroep op de verdeelde aandacht gedaan wordt. Er is echter in de analyse gecorrigeerd voor eventuele stoornissen in de verdeelde aandacht, waaruit bleek dat er in deze studie geen significante samenhang is tussen de verdeelde aandacht en de accuraatheid van de tijdsschatting van een minuut. Naast aandachtsfuncties speelt echter ook het werkgeheugen een grote rol, met name wanneer een veeleisende taak gebruikt wordt (Logie, Maylor, Della Sala & Smith, 2004). De Bourdon-Wiersma test die in het huidige onderzoek werd gebruikt, is een intensieve taak waarbij concentratie vereist is. Doordat sprake is van een complexe taak waarbij zowel aandachtsfuncties als werkgeheugen van groot belang zijn, is mogelijk een meting van de tijdsperceptie in deze taak niet meer betrouwbaar, waardoor hiervoor geen groepsverschillen gevonden zijn.

Een andere verklaring voor het ontbreken van groepsverschil in het huidige onderzoek is het lage aantal proefpersonen. Wanneer sprake is van slechts een klein effect, is een grotere groep proefpersonen vereist om dit effect duidelijk naar voren te laten komen. Een aanvulling of vervolg op het huidige onderzoek zou hierover meer duidelijk kunnen maken.

Uit de resultaten bleek wel dat voor zowel de patiënten als de controles sprake was van een neiging tot overschatting van een minuut. Het is daarbij niet duidelijk of dit komt door een lage frequentie van een interne klok of doordat de prospectieve taak pas te laat herinnerd werd. Uit de resultaten op de tijdstaken zijn geen aanwijzingen gevonden voor een vertraagde interne klok. Dit suggereert dat sprake is van een probleem bij het, op het juiste moment, herinneren van de prospectieve taak. Uit verschillende eerdere studies blijkt ook leeftijd een rol te spelen bij de prestaties voor prospectieve geheugentaken, waarbij ouderen minder goed presteren dan jongeren (Logie et al., 2004; Uttl, 2008). Wellicht speelt ook in het huidige onderzoek de leeftijd van de deelnemers een rol. Dit zou echter verder onderzocht moeten worden doormiddel van een studie waarin gebruik wordt gemaakt van een extra controlegroep met jongere deelnemers.

Concluderend kunnen we stellen dat het gevonden patroon in de tijdstaken bij Parkinsonpatiënten waarschijnlijk het gevolg is van het gebruik van dopaminerge medicatie. Van dopamine is bekend dat het invloed heeft op de pulsrequentie van de interne klok. Door een verondersteld tekort aan dopamine in de basala ganglia zou de interne klok bij de Parkinsonpatiënten vertraagd zijn. Toediening van dopamine zorgt echter voor een hogere frequentie, wat kan leiden tot het in de huidige studie gevonden patroon van overschatting bij

de schattingstaak en onderschatting in de productietaak. Om hierover meer zekerheid te krijgen is onderzoek bij Parkinsonpatiënten met en zonder medicatie noodzakelijk. In de reproductietaak zijn geen groepsverschillen gevonden, wat erop wijst dat deze taak meer een beroep doet op geheugenfuncties van op de tijdsperceptie.

Binnen de prospectieve taken zijn geen verschillen gevonden tussen Parkinsonpatiënten en gezonde controles. Hierbij moet echter opgemerkt worden dat sprake was van een complexe taak waarbij wellicht meer aspecten een rol spelen dan alleen prospectief geheugen danwel tijdsperceptie. Wel bleek dat voor beide groepen een neiging tot overschatting van een minuut aanwezig was. Dit kan zowel wijzen op een zwakke prestatie voor de time-based prospectieve geheugentaak als op een vertraging van de interne klok. Gezien de resultaten op de tijdstaken is dit laatste echter niet waarschijnlijk. Verder onderzoek naar het effect van leeftijd op het time-based prospectieve geheugen is noodzakelijk om hierover meer duidelijkheid te krijgen.

## Referenties

- Alexander G. E., DeLong M. R., Strick P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9: 357-381.
- Baudouin, A., Vanneste, S., Isingrini, M. & Pouthas, V. (2006). Differential involvement of internal clock and working memory in the production and reproduction of duration: a study on older adults. *Acta psychologica*, 121: 285-296.
- Burn, D. J. (2002). Depression in Parkinson's disease. *European journal of neurology*, 9 (suppl. 3): 44-54.
- Calne, D. (2005). A definition of Parkinson's disease. *Parkinsonism and related disorders*, 11: S39-S40.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 30: 1-23.
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J. & Robbins, T. W. (2001). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral cortex*, 11: 1136-1143.
- Deelman, B., Eling, P., De Haan, E. & Van Zomeren, E. (2004). *Klinische neuropsychologie*. Amsterdam: Boom.
- Dubois, B. & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 244: 2-8.
- Hinton, S. C. & Meck, W. H. (2004). Frontal-striatal circuitry activated by human peak-interval timing in the supra-seconds range. *Cognitive brain research*, 21: 171-182.
- Hoehn, M. M. & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 5: 427-4425.
- Ivry, R. B. (1996). The representation of temporal information in perception and motor control. *Current opinion in neurobiology*, 6: 851-857.
- Jahanshahi, M., Jones, C. R. G., Dirnberger, G. & Frith, C. D. (2006). The substantia nigra pars compacta and temporal processing. *The journal of neuroscience*, 26 (47): 12266-12273.
- Jones, C. R. G., Malone, T. J. L., Dirnberger, G., Edwards, M. & Jahanshahi, M. (2008). Basal ganglia, dopamine and temporal processing: performance on three timing tasks on and off medication in Parkinson's disease. *Brain and cognition*, 68: 30-41.

- Katai, S., Maruyama, T., Hashimoto, T. & Ikeda, S. (2003). Event based and time based prospective memory in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 74: 704-709.
- Koch, G., Brusa, L., Caltagirone, C., Oliveri, M., Peppe, A., Tiraboschi, P. & Stanzione, P. (2004). Subthalamic deep brain stimulation improves time perception in Parkinson's disease. *Neuroreport*, 15 (6): 1171-1173.
- Kremer, J. & Starkstein, S. (2000). Affective disorders in Parkinson's disease. *International review of psychiatry*, 12: 290-297.
- Lezak, M. D., Howieson, D.B. & Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th ed.). New York: Oxford University Press
- Logie, R. H., Maylor, E. A., Della Sala, S. & Smith, G. (2004). Working memory in event- and time-based prospective memory tasks: effects of secondary demands and age. *European journal of cognitive psychology*, 16 (3): 441-456.
- Malapani, C., Rakitin, B., Levy, R., Meck, W. H., Deweer, B., Dubois, B. & Gibbon, J. (1998). Coupled temporal memories in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Journal of cognitive neuroscience*, 10 (3): 316-331.
- Marsden C. D. (1994). Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57: 672-81.
- Martin, M., Kliegel, M. & McDaniel, M. A. (2003). The involvement of executive functions in prospective memory performance of adults. *International journal of psychology*, 38 (4): 195-206.
- Meck, W. H. (1983). Selective adjustment of the speed of internal clock and memory processes. *Journal of experimental psychology: animal behaviour processes*, 9 (2): 171-201.
- Meck, W. H. & Church, R. M. (1987). Cholinergic modulation of the content of temporal memory. *Behavioral neuroscience*, 101 (4): 457-464.
- Pastor, M. A., Artieda, J., Jahanshahi, M. & Obeso, J. A. (1992). Time estimation and reproduction is abnormal in Parkinson's disease. *Brain*, 115 (1): 211-225.
- Perbal, S., Deweer, B., Pillon, B., Vidailhet, M., Dubois, B. & Pouthas, V. (2005). Effects of internal clock and memory disorders on duration reproductions and duration productions in patients with Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 58: 35-48.
- Pouthas, V. & Perbal, S. (2004). Time perception depends on accurate clock mechanisms as well as unimpaired attention and memory processes. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 64: 367-385.

- Rammsayer, T. H. (1999). Neuropharmacological evidence for different timing mechanisms in humans. *The quarterly journal of experimental psychology*, 52B (3): 273-286.
- Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N. & Brooks, D. (2005). Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, 128: 1314-1322.
- Smith, J. G., Harper, D. N., Gittings, D. & Abernethy, D. (2007). The effect of Parkinson's disease on time estimation as a function of stimulus duration range and modality. *Brain and cognition*, 64: 130-143.
- Swainson, R., Rogers, R. D., Sahakian, B. J., Summers, B. A., Polkey, C. E. & Robbins, T. W. (2000). Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia*, 38: 596-612.
- Uttl, B. (2008). Transparent meta-analysis of prospective memory and aging. *PLoS ONE*, 3 (2): e1568. doi: 10.1371/journal.pone.0001568.
- Van Dongen, E. V., Postma, A. & Van Zandvoort, M. J. E. (submitted). How we remember the future: a cognitive componential analysis of prospective memory.
- Verbaan, D., Marinus, J., Vissen, M., Van Rooden, S. M., Stiggelbout, A. M., Middelkoop, H. A. M. & Van Hinten, J. J. (2007). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 78: 1182-1187.
- Verhage, F. (1983). Revised scoring method. University Hospital Groningen. Department of neuropsychology, Groningen, The Netherlands.
- Von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., Oertel, W., Siebert, U., Berger, K. & Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European neuropsychopharmacology*, 15: 473-490.