



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA

Dottorato di Ricerca in Psicologia Sperimentale, Linguistica e Neuroscienze Cognitive

Ciclo XXIV

NOMI PROPRI, CATEGORIE SEMANTICHE, PAROLE ASTRATTE E
CONCRETE: CORRELATI NEURALI IN PAZIENTI CON GLIOMA CEREBRALE

Alessandra Casarotti

Matricola n.598088

Tutor: Prof.ssa Costanza Papagno

ANNO ACCADEMICO 2011-2012

INDICE

ABSTRACT (IT).....	4
ABSTRACT (EN).....	6
1. INTRODUZIONE	
1.1. Premessa.....	7
1.2. Il linguaggio e i fasci sottocorticali.....	9
1.3. Scopo dello studio.....	14
2. BASI NEURALI DELLA DENOMINAZIONE DI ESSERI VIVENTI E NON VIVENTI.....	16
2.1. Introduzione.....	16
2.2. Materiali e metodi.....	23
2.2.1 Partecipanti.....	23
2.2.2 Valutazione neuropsicologica.....	27
2.2.3 Valutazione intraoperatoria.....	28
2.2.4. Procedura chirurgica.....	30
2.2.5. Diffusion Tensor Imaging e Fiber Tracking.....	30
2.3. Analisi statistica.....	33
2.4. Risultati.....	34
2.5. Conclusioni.....	38
3. IL RUOLO DEL FASCICOLO UNCINATO NEL RECUPERO DEI NOMI PROPRI.....	40
3.1. Il fascicolo uncinato: anatomia e ruolo.....	40
3.2. Le funzioni del fascicolo uncinato.....	41
3.3. Materiali e metodi.....	45
3.3.1 Partecipanti.....	45
3.3.2Valutazione neuro-radiologica.....	46
3.3.3Valutazione neuropsicologica.....	48

3.4	Analisi statistica.....	48
3.5	Risultati.....	49
3.6	Conclusioni.....	56
4.	BASI NEURALI DELLE PAROLE ASTRATTE E CONCRETE.....	59
4.1.	Introduzione.....	59
4.2.	Materiali e metodi.....	65
4.2.1	Partecipanti.....	65
4.2.2	Materiale.....	66
4.3	Analisi statistica.....	67
4.4.	Risultati.....	68
4.4.1.	Pazienti vs controlli.....	68
4.4.2.	Parole astratte.....	68
4.4.2.1.	Astratte/coordinate.....	71
4.4.2.2.	Astratte/associate.....	72
4.4.3.	Parole concrete.....	73
4.4.3.1.	Concrete/coordinate.....	75
4.4.3.2.	Concrete/associate.....	76
4.5.	Conclusioni.....	77
5.	CONCLUSIONI.....	79
	BIBLIOGRAFIA.....	81
	APPENDICE.....	95

Abstract (IT)

Sulla base delle evidenze sperimentali della letteratura a favore di circuiti neurali distinti per le diverse categorie di stimoli sono stati condotti tre studi che si propongono di esaminare in pazienti con glioma cerebrale, sottoposti ad intervento neurochirurgico di asportazione, il ruolo delle strutture corticali e sottocorticali coinvolte nell'elaborazione di parole astratte e concrete. Nel primo studio sono state indagate le basi neurali della denominazione di esseri viventi e non viventi durante il mappaggio corticale e sottocorticale del linguaggio eseguito durante l'intervento, identificando, grazie alla stimolazione corticale diretta, prima le aree deputate a questa funzione e poi le connessioni cerebrali specifiche per le categorie. Dallo studio è emersa la presenza di collegamenti sottocorticali che costituiscono circuiti neurali coinvolti nell'elaborazione lessicale.

Il secondo studio si è concentrato sui nomi propri e il ruolo del fascicolo uncinato. Sono stati esaminati 44 pazienti con neoplasia cerebrale sinistra in sede frontale o temporale. In 18 di questi pazienti la rimozione chirurgica ha interessato anche il fascicolo uncinato. I pazienti sono stati valutati pre-intervento, post-intervento e a 3 mesi dall'intervento. E' stato così possibile verificare la presenza di eventuali differenze dovute all'asportazione di questo fascicolo sottocorticale. I pazienti che hanno subito la rimozione del fascicolo uncinato hanno mostrato un deficit nella denominazione di volti noti e di oggetti più marcato rispetto a chi non aveva subito la rimozione.

Nel terzo studio l'obiettivo è stato quello di analizzare le aree coinvolte nell'elaborazione di parole astratte e concrete. Sono stati esaminati 56 pazienti operati per l'asportazione di una neoplasia cerebrale in sede frontale o temporale destra e

sinistra. I risultati suggeriscono un ruolo delle aree temporali anteriori e soprattutto fronto-insulari sinistre nell'elaborazione delle parole astratte.

Abstract (EN)

Several studies have suggested different neural circuits for different categories of stimuli. The present studies explore in patients submitted to surgical removal of a glioma, the role of cortical and subcortical structures involved in processing abstract and concrete words. In the first study living and non-living objects were investigated. Direct electrical cortical stimulation was used to map naming of living/non-living entities during surgical removal, then subcortical connections for specific categories of objects were investigated. Two different pathways were identified, one for living and one for non-living things. These results constitute a neurophysiological evidence for the critical role of subcortical pathways as part of the neural circuits that represent lexical-conceptual knowledge of different categories of objects.

The second study focused on proper names retrieval and its relationship with the uncinate fasciculus. Forty-four patients with a brain tumor in the left frontal or temporal lobe were examined. In 18 of them surgical removal included the uncinate fasciculus. Patients were assessed before surgery, three-seven days after surgery and three months after surgery. This procedure allowed understanding whether there was any difference due to the lesion of uncinate fasciculus. Patients with removal of the uncinate fasciculus were impaired in naming famous faces and objects. In the third study processing of abstract and concrete nouns was investigated. Fifty-six patients with a brain tumor in the left and right frontal or temporal lobe were examined by means of a semantic similarity judgment. The results suggest that the anterior temporal and the left fronto-insular regions are involved in processing abstract words.

1. Introduzione

1.1 Premessa

La ricerca sul linguaggio e la comprensione dei meccanismi neurali alla base del comportamento linguistico sono tra i principali argomenti di studio della neuropsicologia.

Lo studio del linguaggio si è evoluto nel tempo in funzione dei paradigmi sperimentali e delle tecnologie a disposizione.

Uno dei metodi utilizzati da più lungo tempo per lo studio delle basi neurali del linguaggio è il metodo delle correlazioni anatomico-cliniche. Gli studi di Broca (1863, 1865) e successivamente di Wernicke (1874) sono tra i primi approcci di indagine delle funzioni cognitive basati su una metodologia di carattere anatomico-funzionale.

La validità di questa metodologia dipende dai costrutti teorici, dalle ipotesi che vogliono essere testate e dalla risoluzione della strumentazione utilizzata per il mappaggio cerebrale (Damasio & Damasio, 1989; Catani & ffytche, 2010). Attualmente il progresso di scienze e neuroscienze cognitive e lo sviluppo di metodiche di correlazione anatomica non invasive hanno permesso di superare questi limiti e aprire nuove prospettive.

La ricerca sta sempre più integrando tecniche differenti con lo scopo di ottenere la massima risoluzione temporale e spaziale unita a una metodologia di indagine che sia il meno invasiva possibile; tra le tecniche più utilizzate attualmente vi sono il DTI (Diffusor Tensor Imaging) e la fMRI (Risonanza Magnetica Funzionale).

Lo studio del linguaggio si avvale anche di tecniche neurochirurgiche come il mappaggio della corteccia cerebrale mediante stimolazione elettrica diretta (DES), utilizzato ad esempio durante la rimozione di un tumore situato in aree cosiddette “eloquenti”: questa metodica permette di conoscere la topografia e l’organizzazione delle funzioni della corteccia, consentendo di tracciare il confine delle aree ritenute essenziali per la funzione e, di conseguenza, non asportabili durante l’intervento (Bello et al., 2009). Questa tecnica è nata alla fine dell’800. L’applicazione di griglie di elettrodi subdurali sulle aree del linguaggio costituisce un’evoluzione delle classiche tecniche di stimolazione elettrica corticale inaugurate da Penfield e Roberts (1959) e proseguite da Ojemann (Ojemann, Ojemann, Lettich & Berger, 1989). In uno studio condotto da Ojemann e collaboratori (1989) sono stati individuati siti essenziali per il linguaggio attraverso la stimolazione corticale dell’emisfero sinistro, dominante per il linguaggio, in un campione di 117 pazienti. In particolare sono stati localizzati nella maggior parte dei pazienti due principali centri corticali: uno frontale e uno temporo-parietale. Le aree individuate coinvolte nel linguaggio sono, in molti casi, di dimensioni molto più piccole di quanto atteso. Gli autori hanno anche riscontrato una notevole variabilità nell’esatta localizzazione delle funzioni linguistiche nei pazienti operati sottolineando l’importanza di utilizzare la stimolazione elettrica intra-operatoria per massimizzare l’estensione della rimozione riducendo al minimo il rischio di deficit di linguaggio post-operatori (Ojemann et al., 1989).

Ci sono pazienti con gliomi cerebrali che non mostrano alcun deficit del linguaggio nonostante l’infiltrazione, da parte del tumore, nelle aree deputate a questa funzione. La lenta e progressiva crescita del tumore permette una riorganizzazione funzionale delle aree corticali che può essere differente nei diversi pazienti. L’analisi delle mappe

corticali basata su criteri funzionali permette di valutare anche fenomeni di plasticità cerebrale (possibili a causa dello sviluppo del tumore) che rendono ancora più marcati gli effetti di variabilità intra-individuale (Duffau et al. 1999, 2002).

1.2 Il linguaggio e i fasci sottocorticali

Negli ultimi vent'anni grazie al DTI è stato possibile studiare l'architettura e l'integrità della sostanza bianca, in cervelli sia normali sia patologici, con indagini non invasive (Yaniv & Ofer, 2008). Questa tecnica permette inoltre di verificare la diversa organizzazione anatomica dei fasci di fibre nell'uno o nell'altro emisfero e fare delle considerazioni sulla dominanza cerebrale riguardo alle funzioni cognitive e ai fenomeni di plasticità dopo un danno cerebrale focale o diffuso (Catani et al., 2007). L'utilizzo di questa tecnica unitamente alla Trattografia (DTI-FT) permette la ricostruzione e la visualizzazione tridimensionale dei tratti di sostanza bianca e si propone come tecnica di indagine informativa per valutare il normale percorso dei fasci sottocorticali ed eventuali fenomeni di dislocamento e interruzione (Hagmann et al., 2006; Barrick, Lawes, Mackay & Clark, 2007, Bello et al., 2008, 2010). Ad esempio i recenti sviluppi delle metodologie sopra descritte hanno permesso di evidenziare come la struttura del fascicolo arcuato sia più complessa di quanto osservato in passato (Catani, Jones & ffytche, 2005). Attraverso il DTI-FT, infatti, si è visto, ad esempio, come oltre al segmento diretto che collega le aree di Broca e Wernicke ci sia anche una via indiretta, formata da due segmenti separati. Il tratto anteriore connette l'area di Broca con una regione nel lobulo parietale inferiore, mentre il tratto posteriore collega questo territorio con l'area di Wernicke.

Thiebaut de Schotten e collaboratori (2011b) hanno sviluppato un atlante trattografico con l'obiettivo di facilitare la localizzazione delle lesioni della sostanza bianca.

Nella Figura 1 sono riportate le principali connessioni sottocorticali del lobo frontale, temporale e parietale (Catani et al., 2012).

Sono numerosi gli studi che indagano le relazioni tra fasci sottocorticali e il loro ruolo nelle funzioni cognitive. In pazienti con lesioni alla capsula interna (nelle sue proiezioni frontali) sono riportate disfunzioni alle funzioni esecutive (Stuss & Knight, 2002, Zappalà, Thiebaut de Schotten & Eslinger, 2012); l'emeinellenza spaziale unilaterale è correlata a un danno del fascicolo longitudinale superiore (SLF) (Redding & Wallace, 2010; Bultitude & Rafal, 2010) o del fascicolo arcuato (Thiebaut de Schotten et al., 2011a), l'aprassia è associata a danni del SLF e a lesioni del corpo calloso, (Heilman & Watson, 2008), i disturbi di linguaggio a lesioni del fascicolo arcuato (AF), mentre deficit di memoria sono riportati in seguito a lesioni del SLF, del fascicolo uncinato o della capsula interna (Baddeley, 2007; Catani et al., 2012; Thiebaut de Schotten et al., 2012).

Unitamente alle metodiche di neuroimmagine per indagare i tratti sottocorticali è possibile utilizzare, come già accennato, la DES durante la fase intraoperatoria nell'awake surgery. Il mappaggio corticale e sottocorticale intra-operatorio in awake surgery è il trattamento chirurgico maggiormente utilizzato per la resezione dei gliomi cerebrali, in quanto permette di massimizzare l'asportazione della neoplasia e di preservare l'integrità delle funzioni cognitive (Ojemann et al., 1989; Sanai, Mirzadeh, & Berger, 2008; Garrett, Pouratian & Liau, 2012). I gliomi sono tumori cerebrali, di derivazione astrocitaria o oligodendrogliale e possono presentare un basso o alto grado di differenziazione. La classificazione di malignità più diffusa è quella della World

Health Organization (WHO). I gliomi di basso grado (LGG) sono neoplasie a lenta crescita e proprio per questo i sintomi compaiono spesso in una fase già avanzata del loro sviluppo. Il segno clinico che nella maggior parte dei casi porta alla diagnosi è la comparsa di crisi epilettiche (parziali o generalizzate) in almeno l'80% dei casi (De Angelis, 2001), mentre solo una minoranza dei pazienti presenta sintomi aspecifici quali ad esempio disturbi nella concentrazione o cefalea (Cavaliere et al., 2005). Il monitoraggio intraoperatorio con la corticografia e la stimolazione delle fibre sottostanti permette di individuare specifiche aree deputate a funzioni motorie, sensoriali o linguistiche.

Si possono stimolare i fascicoli sottocorticali durante l'esecuzione di un compito cognitivo esaminando contemporaneamente le prestazioni del paziente, una volta che è stato risvegliato durante l'intervento. Un'interferenza nella prestazione cognitiva, in compiti verbali, in concomitanza con la stimolazione sottocorticale è informativa sul possibile ruolo di tali fascicoli nel linguaggio (Bello et al., 2008).

Negli studi condotti su pazienti operati per un glioma cerebrale, utilizzando la DES, sono state individuate importanti relazioni tra le strutture sottocorticali e il linguaggio.

Sono descritti riduzione dell'eloquio e anomie per stimolazione della parte più mediale del fascicolo subcalloso (Duffau et al., 2002), della sostanza bianca in prossimità del bordo anteriore dell'insula e della sostanza bianca più posteriore a quest'ultima e dei fascicoli sottocorticali a livello del giro temporale superiore, superiormente e lateralmente all'estremità del corno temporale del ventricolo (Bello et al., 2007).

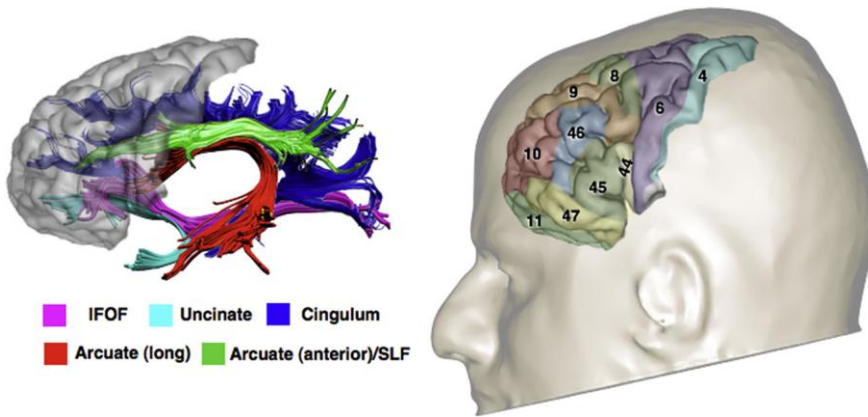
Anartria e disartria sono riportate in seguito a stimolazione della sostanza bianca periventricolare posta sotto la parte inferiore dell'area motoria/sensoriale della bocca

(Duffau et al., 2002), della sostanza bianca nella porzione anteriore al corpo del ventricolo laterale e della sostanza bianca anteriore all'insula (Bello et al., 2007).

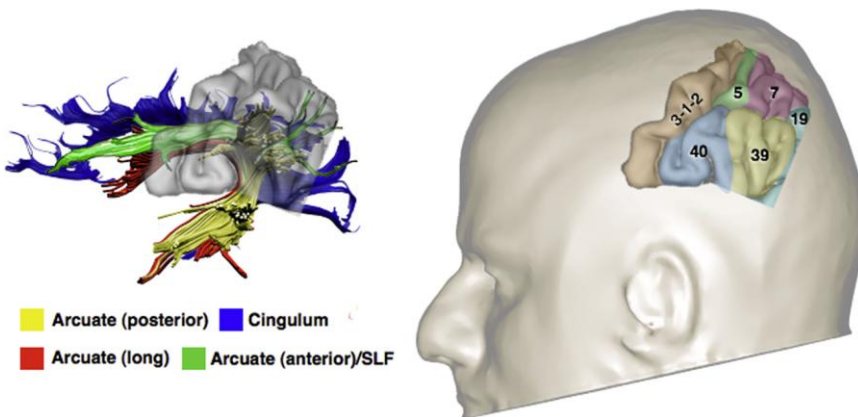
Sono descritte parafasie fonemiche per stimolazione della sostanza bianca in prossimità del bordo anteriore dell'insula e del fascicolo longitudinale superiore (SLF) (Bello et al., 2007, 2008) e parafasie semantiche dopo stimolazione della parte anteriore della capsula esterna, dei tratti sottocorticali a livello del giro temporale superiore e del fascicolo fronto-occipitale inferiore (IFOF) (Bello et al., 2007, 2008).

Infine si riscontrano perseverazioni per stimolazione della testa del caudato (Bello et al., 2007, 2008).

a)



b)



c)

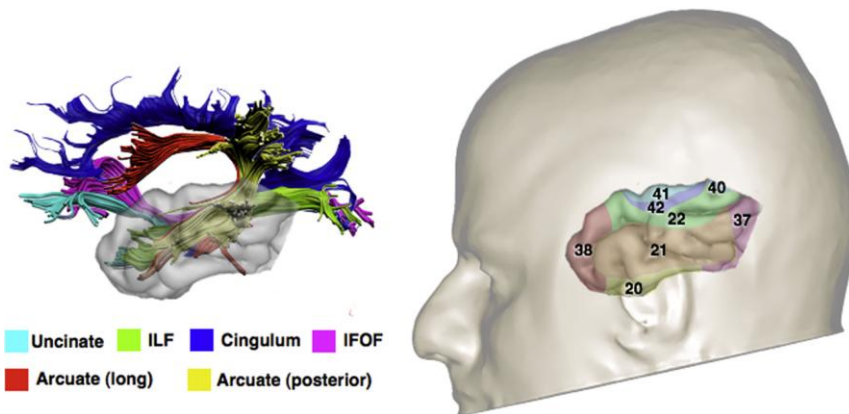


Figura 1 (Catani et al. 2012) Anatomia corticale e le principali connessioni sottocorticali del lobo frontale (a), parietale (b) e temporale (c)

- a) i network sottocorticali dei lobi frontali sono il cingolo per la faccia mediale, il fascicolo uncinato e il fascicolo fronto-occipitale (IFOF) e il fascicolo uncinato per la faccia laterale. La corteccia dorso laterale è connessa col fascicolo longitudinale superiore
- b) i network sottocorticali dei lobi parietali sono il cingolo, il fascicolo longitudinale superiore (SLF) e la parte anteriore e posteriore del fascicolo arcuato
- c) i network sottocorticali dei lobi temporali sono il cingolo per la faccia mesiale, il fascicolo uncinato per le regioni temporali anteriori, il fascicolo longitudinale inferiore (ILF) per la faccia ventrale e laterale, il segmento lungo e posteriore del fascicolo arcuato per le regioni temporali posteriori. Il fascicolo fronto occipitale inferiore passa attraverso il lobo temporale senza avere proiezioni nella corteccia temporale.

1.3 Scopo dello studio

Molti studi di neuroimmagine funzionale sui processi di elaborazione lessicale, semantica e concettuale compiuti su soggetti volontari sani hanno riportato evidenze a favore dell'esistenza di circuiti neurali specifici per diverse categorie semantiche (Damasio, Grabowski, Tranel, Hichwa, & Damasio, 1996; Perani et al., 1999; Kiehl et al. 1999; Martin, 2007; Kriegeskorte et al., 2008; Mahon & Caramazza, 2009). Sono state descritte inoltre in pazienti doppie dissociazioni tra deficit per oggetti animati e inanimati (Warrington & Shallice, 1984; Caramazza & Shelton, 1998; per una revisione vedi Capitani, Laiacona, Mahon & Caramazza, 2003; Gainotti, 2000), concetti astratti e concreti (Warrington, 1975; Binder, Westbury, McKiernan, Possing & Medler, 2005; Papagno et al. 2009), classi grammaticali (nomi vs verbi) (McCarty & Warrington, 1985; Caramazza & Shelton, 1998; Shapiro & Caramazza, 2003) e deficit specifici o risparmio specifico per i nomi dei colori o per i nomi propri (Papagno & Capitani, 1998, 2001; Rogers, Patterson & Graham, 2007; Semenza, 2006, 2009, 2011). La DES rappresenta un'opportunità unica per identificare con grande precisione le strutture che sono essenziali per le funzioni cognitive sia a livello corticale che sottocorticale (Duffau et al. 2002; Thiebaut de Schotten et al., 2005; Bello et al. 2007, 2008) e il DTI-FT offre affidabili indicazioni sul normale percorso dei fasci sottocorticali ed eventuali fenomeni di dislocamento e interruzione nei pazienti (Hagmann et al., 2006; Barrick et al., 2007, Bello et al., 2008, 2010). Molti studi di neuroimmagine eseguiti prima dell'intervento hanno mostrato come l'infiltrazione progressiva di un tumore possa produrre una riorganizzazione neurale molto estesa (ad es. Carpentier et al., 2001). Il fatto che le modifiche dei circuiti funzionali siano così ampie, potrebbe spiegare anche perché i pazienti non presentino importanti deficit cognitivi a una valutazione neuropsicologica,

almeno fino a uno stadio avanzato della crescita del tumore (Duffau, 2005). Le modificazioni funzionali variano da paziente a paziente, come sottolineano Carpentier e collaboratori (2001) e questo sarebbe legato sia alle caratteristiche premorbuse del soggetto, che alla sede ed al grado di crescita del tumore. La plasticità inoltre riveste un ruolo molto importante anche nel recupero post operatorio. In letteratura sono riportati studi condotti con MEG, fMRI e DES che evidenziano un possibile recupero post-operatorio nei pazienti con tumore cerebrale con una ridistribuzione delle funzioni compromesse nelle aree perilesionali adiacenti alla cavità chirurgica (Meunier, Duffau, Garnero, Capelle & Ducorps, 2000) o alla presa in carico delle funzioni deficitarie in aree controlesionali e ipsilaterali (Duffau et al., 2003, 2005).

Sulla base delle evidenze sperimentali della letteratura sopra descritte a favore di circuiti neurali distinti per le diverse categorie di stimoli sono stati condotti tre studi che si propongono di esaminare in pazienti con glioma cerebrale, sottoposti ad intervento di asportazione, il ruolo delle strutture corticali e sottocorticali coinvolte nei concetti astratti e concreti. Nell'ambito delle parole concrete, nel primo studio sono state indagate le basi neurali della denominazione di esseri viventi e non viventi. Il secondo studio, si è concentrato sui correlati neurali dei nomi propri. Infine l'ultimo studio descritto è volto ad approfondire i correlati neurali dell'elaborazione dei concetti astratti e concreti. Le metodiche utilizzate (DES e DTI) permettono quindi di indagare se e in che modo avvenga la riorganizzazione delle aree cerebrali in pazienti con tumore cerebrale, di valutare se un loro eventuale danno possa produrre deficit permanenti e di individuare quali regioni corticali e sottocorticali possano essere coinvolte nelle funzioni cognitive studiate.

2. Basi neurali della denominazione di esseri viventi e non viventi

2.1 Introduzione

Le teorie sviluppate per spiegare i deficit specifici per categorie sono numerose. Di seguito si descriveranno le principali.

Teoria sensoriale/funzionale (Sensory/Functional Theory, Warrington & McCarthy, 1983; Warrington & Shallice, 1984)

La prima formulazione di questa teoria prevedeva una distinzione tra conoscenza visiva/percettiva e funzionale/associativa (Warrington & McCarty, 1983). L'idea centrale è che la conoscenza degli oggetti sia organizzata basandosi su caratteristiche sensoriali (ad esempio: forma, movimento, colore) e proprietà funzionali associate con l'utilizzo dell'oggetto stesso. In questa prospettiva i deficit categoria specifici si verificano quando una lesione compromette le informazioni circa una particolare caratteristica o un insieme di esse importanti nella definizione di una categoria. Ad esempio, una lesione che danneggia aree che racchiudono informazioni sull'uso di un oggetto, cioè sulle sue proprietà funzionali, potrebbe produrre un deficit selettivo per gli utensili. La capacità di riconoscere e denominare entità appartenenti alla categoria dei viventi dipenderebbe da informazioni di natura visiva/percettiva, mentre la capacità di riconoscere e denominare entità appartenenti alla categoria dei non viventi dipenderebbe da informazioni di natura funzionale/associativa. Uno degli aspetti critici di questa teoria deriva dal fatto che, se l'abilità di riconoscere e denominare entità viventi dipende

dallo stesso tipo di informazioni, non dovrebbero essere osservate dissociazioni all'interno della categoria stessa come per esempio deficit categoria specifici per frutta e verdura (Hart, Berndt & Caramazza, 1985; Sheridan & Humphreys, 1993) o animali (Caramazza & Shelton, 1998). Farah e McClelland (1991) nel loro modello computazionale hanno stimato la frequenza relativa alle caratteristiche visive e funzionali. Dai loro studi è emerso che entrambe le caratteristiche sono rilevanti per entrambi i domini (esseri viventi e non viventi): per gli artefatti queste due caratteristiche risultavano ugualmente importanti, per gli esseri viventi risultavano più rilevanti le caratteristiche percettive. I due autori incorporarono queste osservazioni in un modello connessionista che evidenziava come la specificità categoriale potesse essere vista come una proprietà emergente del sistema semantico basato sulla sottostante distribuzione delle caratteristiche visive e funzionali.

In tempi più recenti Cree e McRae (2003) hanno indagato, utilizzando una lista di caratteristiche (*feature listing*), quali siano le tipologie di informazioni che soggetti normali spontaneamente associano alle differenti categorie semantiche. Le caratteristiche semantiche sono state classificate in nove tipi di conoscenza: colore, proprietà della superficie, movimento visivo, odore, suono, tatto, gusto, funzione e informazioni enciclopediche. Le analisi condotte da Cree e McRae (2003) hanno mostrato che le due più importanti caratteristiche che distinguono oggetti animati da inanimati sono per i primi il movimento visivo e per i secondi le informazioni sulla loro funzione. Dal loro lavoro è anche emerso che colore e gusto hanno una maggiore rilevanza per frutta e verdura rispetto ad esseri viventi e non viventi. Il colore dunque sembrerebbe una caratteristica percettiva essenziale per il riconoscimento di frutta e verdura; tuttavia sono stati descritti pazienti con problemi semantici categoria-specifici

per frutta/verdura, senza disturbi nella conoscenza del colore (Samson & Pillon 2003) e viceversa sono stati descritti pazienti con compromissione per la conoscenza del colore degli oggetti senza un deficit per frutta/verdura o altre categorie di oggetti (Luzzatti & Davidoff, 1994; Miceli, Fouch, Capasso, Shelton, Tomaiuolo & Caramazza, 2001).

Ipotesi dominio specifica (Domain-Specific hypothesis, Caramazza & Shelton, 1998)

Questa teoria pone l'attenzione sul dominio dei vari concetti piuttosto che sulle singole proprietà e sul fatto che i vincoli evolutivi possano aver portato a una specializzazione, nonché ad una dissociazione funzionale, dei circuiti neurali deputati all'elaborazione percettiva e concettuale di diverse categorie di oggetti, in particolare di oggetti il cui rapido e efficace riconoscimento portasse ad un vantaggio in termini di sopravvivenza e possibilità di riprodursi (gli animali, i vegetali, i conspecifici e gli utensili). Non è possibile infatti che i sistemi specializzati siano tanti quanti sono i possibili raggruppamenti semantici; è tuttavia verosimile che le categorie che hanno avuto un ruolo essenziale per la sopravvivenza possano dipendere da circuiti neurali specializzati. L'evoluzione avrebbe quindi favorito l'esistenza di circuiti neurali innati allo scopo di permettere un'elaborazione efficiente di un numero limitato di ambiti concettuali (Mahon & Caramazza, 2011). Un danno alla corteccia temporale riduce la capacità di riconoscere gli esseri viventi, in particolare le aree posteriori della corteccia temporale sinistra sembrano essere necessarie per il riconoscimento di frutta e verdura e le aree temporali anteriori sinistre per il riconoscimento di animali (Capitani et al., 2003). Inoltre un deficit selettivo nel riconoscimento di entità artificiali è stato osservato in pazienti con lesioni nelle regioni dorsolaterale frontale e peri-silviana sinistre (vedi

Gainotti, 2000, per una revisione), osservazione che è stata in seguito confermata anche da studi di neuroimmagine su soggetti volontari sani (Martin, 2001; Gerlach, 2007).

Ricerche di psicologia dello sviluppo convergono sull'assunto che, almeno in parte, la conoscenza dei concetti sia organizzata da vincoli specifici sulla conoscenza innata dell'oggetto e che i neonati possiedano la capacità di distinguere tra esseri animati e inanimati (Carey & Spelke, 1994).

Ipotesi della struttura concettuale (Conceptual-Structure account, Tyler e Moss, 2001)

Spiegare i deficit categoria-specifici in termini di danno di magazzini concettuali distinti non spiega la struttura e il contenuto dei concetti (Tyler & Moss, 2001). Tyler e Moss sostengono che le categorie emergono in conseguenza di caratteristiche condivise fra i concetti, mentre sono le caratteristiche distintive a permettere la discriminazione tra i vari concetti. Ad esempio un *leone* e un *gatto* appartengono allo stesso dominio (esseri viventi) perché hanno rilevanti proprietà condivise (ad esempio: hanno zampe, occhi, si muovono). Ci sono tratti, come “ha la coda”, comuni a moltissimi animali ed altri, come per esempio “dotato di proboscide”, che sono esclusivi di un solo membro di una data categoria. Come hanno osservato Tyler e collaboratori (Tyler, Moss, Durrant-Peatfield & Levy, 2000), i tratti dotati di maggior *distintività* (cioè condivisi da meno concetti) sono i più utili a discriminare tra concetti affini. In seguito a una lesione cerebrale i concetti sarebbero preservati nel grado in cui hanno numerose proprietà condivise che supportano la conoscenza della categoria o del dominio come un tutt'uno, ma devono essere mantenute anche le conoscenze di quali siano le caratteristiche distintive che sono necessarie per la corretta identificazione e discriminazione fra membri simili di una stessa categoria.

Ipotesi di un contenuto unitario organizzato (Organized Unitary Content Hypothesis –Riddoch et al., 1988; Caramazza et al., 1990)

Questa ipotesi sostiene che l'organizzazione concettuale rifletterebbe la co-occorrenza statistica delle proprietà degli oggetti e quindi che proprietà di oggetti che co-occorrono con una certa frequenza siano immagazzinate in modo contiguo nel magazzino semantico. Le caratteristiche che formano le diverse rappresentazioni semantiche non sono combinazioni casuali di elementi. Alcune coppie di tratti tendono a occorrere in associazione, cioè a essere o entrambi presenti o assenti nei diversi concetti. Secondo questo modello una lesione cerebrale focale potrebbe causare deficit semantici categoria-specifici o perché la conoscenza concettuale corrispondente ad oggetti con caratteristiche simili è immagazzinata in strutture neurali adiacenti oppure perché la compromissione di una certa caratteristica si diffonde a caratteristiche correlate.

Studi condotti su pazienti con deficit specifici di determinate categorie semantiche (Caramazza & Shelton, 1998; Hills & Caramazza 1991; Sartori & Job, 1998; Tranel, Damasio & Damasio, 1997; Warrington & Shallice, 1984; Capitani et al., 2003, Gainotti, 2000) e studi di neuroimmagine funzionale (Damasio et al. 1996; Kriegeskorte et al., 2008, Martin, Wiggs, Ungerleider & Haxby, 1996; Rogers, Hocking, Mechelli, Patterson & Price, 2005) hanno suggerito l'esistenza di circuiti corticali distinti coinvolti nell'elaborazione delle diverse categorie semantiche. Tuttavia, Lambon Ralph, Lowe e Rogers (2007) hanno confrontato pazienti con demenza semantica (SD) ed encefalite erpetica (HSVE) ipotizzando che i deficit specifici per determinate categorie semantiche fossero dovuti non solo ad un deficit di un circuito cerebrale quanto alla differente tipologia dei pazienti. In entrambi i gruppi di pazienti (SD e HSVE), infatti, risultava coinvolto il lobo temporale anteriore; tuttavia dallo studio è emerso un deficit

categoria-specifico (prestazioni peggiori nella denominazione di esseri viventi rispetto ai non viventi) solo nei pazienti con un HSVE e non nell'altro gruppo di pazienti (SD).

Gli esseri viventi e non viventi rappresentano due categorie peculiari nell'organizzazione anatomo-funzionale delle aree eloquenti della corteccia. Studi di neuroimmagine hanno suggerito che gli oggetti animati siano per lo più rappresentati nel giro temporale inferiore di sinistra (IITG) e bilateralmente nel giro fusiforme, mentre le regioni coinvolte nella denominazione degli oggetti inanimati sono il giro temporale mediale posteriore di sinistra (pMTG), il giro temporale inferiore di destra e sinistra e l'area premotoria di sinistra (Damasio et al., 1996; Martin et al., 1996). Il contributo delle varie aree può dipendere dal tipo di compito utilizzato (Tyler and Moss, 2001).

L'osservazione che la conoscenza degli oggetti (animati e inanimati) sia distribuita pone la domanda di come queste aree possano essere interconnesse tra loro. Questa funzione potrebbe essere svolta da specifici fasci sottocorticali che collegano aree anche distanti tra loro (Mahon, Anzellotti, Schwarzbach, Zampini & Caramazza, 2009; Riesenhuber, 2007; Thomas, Avidan, Humpreys, Jung, Gao & Behrmann, 2009). Lo studio condotto utilizza la tecnica del mappaggio corticale e sottocorticale (DES) per analizzare le connessioni cerebrali specifiche per le categorie di oggetti in pazienti sottoposti alla rimozione chirurgica di un glioma cerebrale. Questa tecnica permette localizzazioni di aree cerebrali di dimensioni molto piccole (minore di 1 cm^2) (Ojemann et al., 1989).

Il mappaggio corticale e sottocorticale intra-operatorio in awake surgery è il trattamento chirurgico di elezione per la resezione del tumore, in quanto permette di massimizzare l'asportazione della neoplasia e di preservare l'integrità delle funzioni cognitive (Ojemann et al., 1989; Sanai et al., 2008). Il monitoraggio intraoperatorio con la

corticografia e la stimolazione delle fibre sottostanti permette di individuare specifiche aree deputate a funzioni motorie, sensoriali o linguistiche. Il neurochirurgo, applicando una corrente elettrica a impulsi sulla superficie corticale, cerca di individuare la mappa dei siti, la cui stimolazione determina un blocco o un'attivazione della funzione di quella determinata area corticale o sottocorticale.

Il mappaggio del linguaggio viene eseguito mediante la procedura asleep/awake: il paziente, in sala operatoria, viene risvegliato e, dopo l'asportazione della maschera laringea, viene sottoposto a test di vario tipo, tra cui prove di denominazione (oggetti, azioni, volti). Il mappaggio corticale e sottocorticale viene condotto mediante DES ed è contemporaneo alla presentazione degli stimoli; le aree silenziose sono associate a risposte corrette, le aree eloquenti sono associate a risposte errate quali parafasie fonemiche, semantiche, verbali, aumento della latenza nella risposta, perseverazioni o interruzioni transitorie (speech arrest) (Bello et al., 2006; Bello et al., 2010; Ilmberger, Ruge, Kreth, Briegel, Reulen & Tonn, 2008; Sanai et al., 2008). Sovrapponendo le aree stimolate in tutti i soggetti partecipanti allo studio è stato possibile costruire una mappa delle regioni cerebrali coinvolte e di stabilire il ruolo sia delle aree corticali che sottocorticali coinvolte nella denominazione di oggetti animati ed inanimati.

Poiché le strutture cerebrali dei pazienti potrebbero essersi riorganizzate come conseguenza della patologia lentamente ingravescente come i gliomi a basso grado di malignità, le localizzazioni potrebbero essere diverse da quelle ottenute studiando con la fMRI soggetti sani.

Anche se la plasticità cerebrale in risposta per esempio alla deprivazione sensoriale è un concetto ormai consolidato (Kujala et al., 2000; Neville & Bavelier, 2002; Thiel et al., 2001; Wong et al., 2009; Bolognini, Cecchetto, Geraci, Maravita, Pascual-Leone &

Papagno, 2012) e numerosi sono gli studi riguardanti le caratteristiche funzionali delle aree che si sono riorganizzate (Kech, Mrcic-Flogel, Vaz Alfonso, Eysel, Bonhoeffer & Hubener, 2008), i fattori che determinano la plasticità non sono ancora noti. La lenta e progressiva crescita del tumore permette una riorganizzazione funzionale delle aree corticali (Duffau, 2010; Heimans & Reijneveld, 2012).

Comparando i circuiti neurali osservati nei pazienti con i dati ottenuti nei soggetti senza alterazioni cerebrali è possibile individuare come avviene il processo di riorganizzazione.

2.2 Materiali e metodi

2.2.1 Partecipanti

Sono stati esaminati 38 pazienti [età media: 43.2 anni (range: 21-63 anni, SD 7.7); scolarità media 12.11 anni (range: 5-17 anni, SD 2.81), 20 donne, 18 uomini, 13 con un tumore ad alto grado di malignità (HGG), 25 con un glioma a basso grado di malignità (LGG)] presso il reparto di Neurochirurgia della Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico (vedi Tabella 1). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad awake surgery e hanno dato il consenso alla ripresa audio e video della procedura chirurgica. Il sintomo d'esordio di 33 pazienti è stata una crisi epilettica; un paziente (LGG) ha esordito con un deficit di denominazione di nomi propri e nei restanti 4 pazienti (3 LGG, 1 HGG) il riscontro del tumore è stato occasionale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica una settimana prima dell'intervento. Sono stati evidenziati minimi deficit pre-operatori nei pazienti con lesioni sinistre (10 pazienti hanno punteggi patologici nelle prove di MLT verbale, 12 nelle prove di MLT visiva, 2 nella MBT verbale, 10 nella denominazione di volti noti e 6 nella

denominazione di oggetti); non è stato riscontrato nessun deficit nei pazienti con lesioni temporali destre (nella tabella 2 sono riportati i deficit neuropsicologici dei pazienti pre-intervento).

Paziente	Sesso	Esame Istologico	Età (media)	Scolarità (media)
Temporale destro				
n=2	F	LGG	29.5	16.5
n=1	M	LGG	39	16
Temporale sinistro				
n=5	F	LGG	47.6	10.4
n=3	M	LGG	34.3	13.6
n=3	F	HGG	39	11.3
n=4	M	HGG	48.25	15.5
Frontale sinistro				
n=4	F	LGG	41.25	13
n=5	M	LGG	47.6	11.6
n=3	F	HGG	41.3	13
n=3	M	HGG	55.3	9.6
Parietale destro				
n=2	M	LGG	49	8
Parietale sinistro				
n=1	F	LGG	36	11
n=2	M	LGG	53.5	8

Tabella 1 Dati clinici e demografici dei 38 pazienti partecipanti allo studio

Test neuropsicologico	Lesione Temporale sinistra LGG	Lesione Temporale sinistra HGG	Lesione Frontale sinistra LGG	Lesione Frontale sinistra HGG	Lesione Parietale sinistra LGG	Lesione Parietale destra LGG
MLT verbale	N=4	N=3	N=1	N=1	N=1	
MLT visiva	N=5		N=4	N=3		N=1
MBT verbale	N=1				N=1	
Denominazione di volti	N=4	N=3	N=3			
Denominazione di oggetti	N=2	N=3	N=1			

MLT= memoria a lungo termine

MBT= memoria a breve termine

N= numero di pazienti con una prestazione patologica

Tabella 2 Valutazione neuropsicologica pre-operatoria

I pazienti prima dell'intervento sono stati sottoposti a: (a) studio morfologico mediante RMN, con sequenze T1 e T2 pesate e flair, con e senza mezzo di contrasto e ricostruzione volumetrica, (b) Trattografia (DTI-FT) per la valutazione dei fasci profondi [fasci motori, fascio cortico-spinale (CST)] e dei fasci associativi lunghi coinvolti nelle funzioni linguistiche [fascicolo longitudinale superiore (SLF), fascicolo fronto-occipitale inferiore (IFO), il fascicolo longitudinale inferiore (ILF)], (c) fMRI per la valutazione delle aree motorie e del linguaggio, in particolare per individuare l'emisfero dominante per il linguaggio. Durante la risonanza funzionale il paziente deve eseguire un compito di generazione di verbi (ovvero produrre un verbo in seguito alla presentazione di un'immagine) e un compito di denominazione di 82 oggetti (lo stesso utilizzato per la valutazione neuropsicologica pre, post-operatoria e nel follow-up).

L'istologia è classificata secondo la World Health Organization (WHO).

La valutazione neuropsicologica post-operatoria è stata effettuata tra 3 e 7 giorni dopo l'intervento, mentre il follow-up è stato eseguito a circa 3 mesi dalla data dell'intervento (nella Tabella 3 a e b sono riportati i deficit neuropsicologici dei pazienti).

Ulteriori quattro pazienti sono stati selezionati per lo studio sottocorticale, sulla base dei risultati ottenuti durante il mappaggio corticale: le lesioni coinvolgevano in questi casi il giro temporale medio e inferiore anteriormente (due pazienti temporali sinistri LGG), il giro sovramarginale sinistro posteriormente (un paziente parietale sinistro HGG) ed il giro frontale inferiore sinistro (un paziente frontale sinistro HGG).

a)

Test neuropsicologico	Lesione Temporale sinistra LGG	Lesione Temporale sinistra HGG	Lesione Frontale sinistra LGG	Lesione Frontale sinistra HGG	Lesione Parietale sinistra LGG	Lesione Parietale destra LGG
MLT verbale	N=7	N=4	N=3	N=1	N=1	
MLT visiva	N=2	N=2	N=2			
MBT verbale	N=5	N=2		N=2	N=2	
Denominazione di volti	N=6	N=4	N=3	N=1		
Denominazione di oggetti	N=4	N=2	N=1		N=1	

b)

Test neuropsicologico	Lesione Temporale sinistra LGG	Lesione Temporale sinistra HGG	Lesione Frontale sinistra LGG	Lesione Frontale sinistra HGG	Lesione Parietale sinistra LGG	Lesione Parietale destra LGG
MLT verbale	N=7	N=4	N=3	N=1	N=1	
MLT visiva	N=2	N=2	N=2			
MBT verbale	N=5	N=2		N=2	N=2	
Denominazione di volti	N=6	N=4	N=3	N=1		
Denominazione di oggetti	N=4	N=2	N=1		N=1	

Tabella 3 Valutazione neuropsicologica post-operatoria e follow-up

2.2.2 Valutazione neuropsicologica

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una batteria di test neuropsicologici standardizzati per esaminare il linguaggio, la memoria, le abilità prassiche e le funzioni esecutive (Tabella 4). Sono state utilizzate versioni parallele dello stesso test, ove possibile, per minimizzare l'effetto dell'apprendimento. Lo scopo della valutazione neuropsicologica è duplice: documentare la presenza di eventuali deficit cognitivi pre-operatori e selezionare gli stimoli da utilizzare durante la stimolazione diretta cortico-sottocorticale intra-operatoria.

Gli stimoli per la denominazione di oggetti e la comprensione di parole sono controllati per la variabile di frequenza d'uso ($p=0.1$), età d'acquisizione ($p=0.25$), prototipicalità ($p=0.2$), complessità dell'immagine ($p=0.08$), categoria semantica, rilevanza semantica ($p=0.92$), familiarità ($p=0.62$) e lunghezza della parola. I compiti di denominazione (oggetti, azioni e volti) sono ripetuti in tre sessioni differenti per verificare la consistenza della risposta agli stimoli. Per la valutazione intra-operatoria sono stati selezionati 20 stimoli della categoria "esseri viventi", 20 stimoli della categoria "non viventi" (Catricalà et al., 2012) bilanciati per frequenza d'uso, tipicità e complessità dell'immagine (alcuni esempi sono riportati nella Figura 2). Il criterio di selezione degli item è dato da tre denominazioni corrette su tre senza esitazioni o errori. Per ciascun paziente quindi è stato creato un set di stimoli personalizzato che è stato presentato durante la procedura operatoria almeno per tre volte. Le immagini sono a colori e sono presentate al paziente tramite un pc portatile.

Test neuropsicologici	
Dominanza manuale	Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971)
Linguaggio	Token test (Spinnler, Tognoni 1987) Denominazione di figure (Catricalà et al. 2012) Denominazione di azioni (Crepaldi et al. 2006) Denominazione di volti noti (Rizzo et al. 2002) Comprensione di parole (Catricalà et al. 2012) Comprensione di frasi (Parisi e Pizzamiglio, 1970) Ripetizione di parole, non parole e frasi (Miceli et al. 1994) Fluenza fonemica e semantica (Novelli et al. 1986)
Memoria	Digit span (Orsini et al 1987) Digit span backward (Orsini et al 1987) Corsi span (Orsini et al 1987) Rievocazione della figura complessa di Rey-Osterreith (Caffarra et al., 2002) Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey 1958; Carlesimo et al. 1996)
Intelligenza non verbale	Matrici progressive di Raven (Basso et al. 1987)
Attenzione e Funzioni esecutive	Test di Stroop (Caffarra et al. 2002) Matrici attentive (Spinnler & Tognoni 1987) Trail-Making Test (Giovagnoli et al. 1996) Test di Weigl (Laiacina et al. 2000) Wisconsin Card Sorting Test (Laiacina et al. 2000)
Aprassia	Copia della figura complessa di Rey-Osterreith (Caffarra et al., 2002) Aprassia ideomotoria e bucco-facciale (De Renzi et al. 1980)

Tabella 4 Batteria di test neuropsicologici somministrata ai pazienti con glioma cerebrale

2.2.3 Valutazione intra-operatoria

I pazienti sono posti in posizione supina sul tavolo operatorio, col busto leggermente inclinato e il capo ruotato di circa 60° controlateralmente alla lesione, bloccato ad una struttura fissa che ne impedisce ogni movimento. Tutti i pazienti sono stati sottoposti al protocollo asleep/awake, con l'induzione dell'anestesia generale mediante infusione

continua di Propofol e Remifentanil. Non sono stati utilizzati farmaci miorilassanti per non interferire con il mappaggio motorio. Al termine dell'apertura della dura madre, la sedazione viene ridotta per consentire il mappaggio corticale al risveglio del paziente, previa rimozione della maschera laringea. La resezione è stata realizzata con l'ausilio di un elettrobisturi bipolare e di un aspiratore ad ultrasuoni (*Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator - CUSA®*). Tutte le procedure chirurgiche e di stimolazione sono state eseguite con l'uso della neuronavigazione, attraverso le immagini acquisite nella fase pre-operatoria.



Figura 2 Esempi di immagini di oggetti viventi e non viventi utilizzati nelle valutazioni neuropsicologiche e durante la procedura chirurgica

2.2.4 Procedura chirurgica

Durante la rimozione chirurgica della lesione è stato somministrato il set di stimoli (denominazione di oggetti animati ed inanimati, azioni e volti). Le immagini rimanevano sullo schermo per 5 secondi. Il numero delle stimolazioni varia tra 40 e 50 per ciascun paziente. La stimolazione elettrica è stata condotta con uno stimolatore bipolare, costituito da due elettrodi sferici del diametro di 1 mm, distanziati di 5 mm. La stimolazione eroga una corrente continua ad onda quadra bifasica della durata di 1 ms alla frequenza di 60 Hz. L'intensità di corrente utilizzata è stata di ampiezza compresa tra i 2 e gli 8 mA. I pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio neurofisiologico EMG, ECoG e MEPs durante tutta la durata dell'intervento. L'ECoG è stata utilizzata per individuare la corretta soglia per la DES e per individuare precocemente crisi epilettiche intra-operatorie. Solo i siti corticali e sottocorticali che per tre volte inducono un errore sono considerati siti positivi e contrassegnati da una garza sterile numerata.

Tutta la procedura è stata video e audio registrata per visionare i filmati al termine dell'intervento. Questo ha permesso di verificare i siti di stimolazione e le risposte corrispondenti.

2.2.5 Diffusion Tensor Imaging e Fiber Tracking

I pazienti selezionati sono stati sottoposti a Risonanza Magnetica per studio sia strutturale che funzionale mediante Diffusione Tensoriale ed elaborazione traggografica. L'acquisizione delle immagini strutturali e delle immagini pesate in diffusione è stata effettuata utilizzando un magnete Intera Philips Medical System operante a 3 Tesla (Best, The Netherlands) con una bobina a polarizzazione circolare per la ricezione e la

trasmissione del segnale dedicata allo studio dell'encefalo, utilizzando gradienti con uno slew-rate di 80 mT/m.

Per l'acquisizione delle immagini DT-MRI è stata utilizzata una sequenza Single-Shot Spin-Echo EPI assiale con gradienti di diffusione orientati secondo 32 direzioni non collineari (TR 8986 msec; TE 80 msec; flip angle 90°; b-value: 1000 mm²/s; numero di fette: 56, spessore 2.5 mm, gap 0; matrice 256x256 pixel; FOV 240 mm; dimensioni del voxel di acquisizione: 2.5x2.5x2.5 mm; dimensioni del voxel di ricostruzione 0.94x0.94x2.5 mm; numero di acquisizioni: 1; numero di echi: 1; fattore SENSE: 2.5; tempo di acquisizione 5 minuti e 23 secondi), ripetuta due volte con successivo calcolo di una media per aumentare il rapporto segnale-rumore. Le due serie di immagini DTI acquisite sono state riallineate off-line utilizzando un algoritmo bidimensionale mediante il software Automatic Image Registration (AIR) (Woods, Mazziotta & Cherry, 1993) per correggere gli shift di posizionamento e gli artefatti da eddy currents.

Il tempo impiegato per ogni DT-MRI è di 10 minuti e 46 secondi. Come riferimento anatomico sono state usate scansioni 3d-fast field echo (FFE) pesate in T1.

L'elaborazione delle immagini pesate in diffusione è stato effettuato off-line mediante un software dedicato (DtiStudio, di H. Jiang e S. Mori, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA). Tutte le immagini originali riallineate sono state ispezionate per escludere la presenza di artefatti da movimento del paziente, errori di riallineamento o artefatti da malfunzionamento strumentale. Le immagini di qualità non soddisfacente sono state escluse dal calcolo tensoriale, con l'accortezza di mantenere almeno una immagine per ogni direzione dei gradienti. Per tutti i pazienti è stata condotta una trattografia deterministica. Mediante il software DtiStudio sono stati calcolati i sei elementi del tensore di diffusione; tali parametri sono stati utilizzati per creare le mappe

dei vettori principali, della traccia del tensore, la mappa dell'anisotropia frazionaria (FA) e l'immagine isometrica (media di tutte le direzioni). La ricostruzione tridimensionale dei fasci di interesse è stata ottenuta mediante software DtiStudio che utilizza l'algoritmo FACT (Fiber Assignment by Continuous Tracking), stabilendo come criteri per iniziare e terminare il tracking una soglia di FA di 0.1 ed un angolo di deflessione di 55° (Mori et al., 1999). Il processo di editing dei fasci è stato realizzato mediante l'approccio multi-ROI (Regions Of Interest).

L'approccio deterministico utilizza il dato ottenuto dall'acquisizione senza tenere conto del rumore sovrapposto e degli effetti di volume parziale. Questo metodo risulta accurato se la zona interessata è omogenea, ovvero le fibre in quella ROI sono collineari e se le variazioni di direzione del fascio di fibre sono dell'ordine di grandezza del voxel. Lungo la traiettoria ricostruita vi è un accumulo di rumore che potrebbe portare ad una deviazione rispetto al percorso reale, questo limita fortemente la capacità rappresentativa dei modelli appartenenti a questa metodologia (Yamada et al. 2009). Per ovviare a questo problema è stata condotta anche una trattografia probabilistica su alcuni pazienti. La trattografia probabilistica (Behrens et al, 2003; Johansen-Berg & Behrens, 2009). al contrario di quella deterministica, utilizza una serie di algoritmi su base probabilistica che tengono in considerazione l'errore e il contenuto rumoroso delle immagini. Questa metodologia rappresenta per ogni voxel l'incertezza della direzione della fibra come densità di probabilità (Orientation Density Function, ODF) e ricorrendo solitamente all'utilizzo di metodi Bayesiani (Friman et al., 2006) riesce a definire la massima verosimiglianza delle connessioni esistenti tra due regioni. Utilizzando questi modelli è quindi possibile quantificare e comparare la confidenza con

cui diverse regioni cerebrali sono connesse, considerando anche anatomie non realistiche.

2.3 Analisi statistica

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a mappaggio corticale e sottocorticale; per necessità chirurgiche i siti stimolati differiscono nei diversi pazienti. Per testare l'effetto del tipo di stimolo (vivente vs non vivente) sono state usate una serie di analisi di regressione logistica nelle quali l'effetto dell'interferenza dello stimolo elettrico (risposta corretta vs non corretta) era la variabile dipendente e il tipo dello stimolo era la variabile indipendente. A causa della dipendenza statistica delle risposte e i valori mancanti i parametri delle regressioni logistiche sono stati ottenuti con la metodologia GEE (Zeger & Liang, 1986) implementata da SAS (Statistical Analysis System) e successivamente sono stati utilizzati gli z-test per ottenere i livelli di significatività. Le stime sono state ottenute utilizzando un algoritmo di regressione logistico (Carey et al, 1993). E' stata condotta anche un'analisi delle risposte errate; gli errori sono stati suddivisi per tipo e classificati come anomalie (non risposte e latenze) o parafasie (fonemiche o semantiche). Sono state escluse dall'analisi le mancate risposte interpretate come blocchi motori in base all'EMG.

Per quanto riguarda il mappaggio sottocorticale, si sono utilizzati i siti sottocorticali in corrispondenza delle regioni corticali che avevano fornito risultati positivi (cioè interferenza con le diverse categorie, viventi e non viventi). I dati dei 4 pazienti, come verrà descritto in seguito, corrispondono ai siti corticali BA45 e BA21 (139 stimolazioni, 78 per oggetti viventi e 61 per non viventi) e BA 40 e BA22 (123 stimolazioni, 41 per oggetti viventi e 82 per oggetti non viventi). Poiché il numero di

stimolazioni tra i soggetti varia ed incrociando il tipo di stimoli con il tipo di risposta (errate vs corrette) non in tutte le condizioni sono presenti dati (per esempio non ci sono errori per gli oggetti non viventi nella stimolazione del tratto sottostante i siti BA 45 e BA21), i risultati per ogni tratto sono stati analizzati utilizzando una regressione logistica con inferenza condizionale esatta (Metha & Patel, 1995).

2.4 Risultati

Sono stati stimolati 931 siti corticali. Tra questi sono stati trovati 253 siti positivi per il linguaggio, che sono stati così suddivisi: 139 su 447 in sede frontale, 95 su 365 in sede temporale e 19 su 119 in sede parietale. Gli errori osservati sono stati i seguenti: blocco (assenza di risposte), esitazioni (latenza seguita da una risposta corretta), parafasie fonemiche e parafasie semantiche. Si osservano errori simili nei siti di stimolazione temporale, frontale e parietale, ma la frequenza è statisticamente significativa nelle aree BA 22 ($p=0.000$), BA21 ($p=0.021$) e BA44 ($p=0.015$).

La stimolazione corticale diretta sull'area posteriore di BA 21 e su BA 45 produce una maggiore difficoltà nella denominazione degli oggetti viventi ($p=0.035$ e $p=0.028$, rispettivamente), mentre la stimolazione applicata sul terzo posteriore del giro sopramarginale (SG, BA 40) provoca una maggior difficoltà nella denominazione di oggetti non viventi ($p=0.036$). La stimolazione della parte anteriore dell'area BA 22 provoca una probabilità di errore di 0.08 per gli esseri viventi e di 0.39 per i non viventi. I risultati rimangono invariati anche quando si considerano solo i pazienti destrimani.

Le aree associate con le difficoltà di denominazione ottenute con la DES sono diverse da quelle tipicamente associate all'elaborazione di esseri viventi e oggetti non viventi in pazienti con lesioni vascolari, infettive o degenerative e negli studi di neuroimmagine

(Gainotti, 2000). Inoltre i fenomeni di plasticità dovuti alla lenta crescita della lesione tumorale presumibilmente variano tra gli individui a causa della diversa localizzazione del tumore.

Si è quindi selezionato un gruppo omogeneo di pazienti destrimani con lo stesso tipo di lesione, un oligodendroglioma tipo II (LGG) in una sede simile nell'emisfero sinistro. Il gruppo comprendeva nove pazienti: in cinque pazienti il tumore coinvolgeva la porzione anteriore e media della seconda e terza circonvoluzione temporale (BA 21, BA 22), in due la parte posteriore del giro frontale inferiore (BA 45) e nei restanti due era interessato il giro sopramarginale (BA 40).

Nei cinque pazienti con lesione temporale, stimolando la parte anteriore di BA 22 si produceva il 9,1% di errori con gli oggetti viventi e il 50% di errori con oggetti non viventi. Al contrario, la stimolazione di BA 21 ha prodotto il 100% di errori per gli oggetti viventi e 0 % per i non viventi. Nel caso di lesioni frontali, la DES applicata su BA 45 causava il 37,5% di errori per gli oggetti viventi e nessun errore con gli oggetti non viventi. Nei pazienti parietali, la stimolazione diretta sulla parte posteriore del giro sopramarginale provoca l'87,5% di errori (parafasie semantiche) per gli oggetti non viventi e nessuno per i viventi (vedi tabella 5). Il numero limitato di casi impedisce un'analisi statistica, ma conferma la tendenza osservata con l'intero campione.

	BA 22	BA 21	BA 45	giro sovramarginale
OGGETTI VIVENTI	9.1%	100%	37.5%	0
OGGETTI NON VIVENTI	50%	0	0	87.5%

Tabella 5 Percentuali di errori in 9 pazienti destrimani con lesione di basso grado (LGG) nell'emisfero sinistro

Dopo aver identificato i siti corticali in cui era presente una dissociazione nella denominazione fra categorie viventi e non viventi, sono state stimulate le corrispondenti regioni sottocorticali per indagare se le aree corticali coinvolte nel recupero lessicale fossero parte di reti distinte. Durante l'intervento chirurgico, è stato utilizzato un sistema di neuronavigazione per registrare la posizione di ogni sito sottocorticale in ogni fase di resezione.

A livello della sostanza bianca sottocorticale delle aree BA 45 e BA 21 non è stato trovato nessun errore per le categorie non viventi, mentre sono stati riscontrati 27,3% degli errori per le categorie viventi ($p < .001$); a livello della sostanza bianca sottocorticale delle aree BA 39/40 e BA 22, la denominazione di oggetti non viventi è gravemente compromessa (41,5% di errori) rispetto alle categorie viventi (9,7% di errori, $p < .001$). La stessa tendenza è stata osservata separatamente in due pazienti destrimani con una lesione LGG temporale sinistra (vedi tabella 6).

	BA 21/BA 45	BA 22/SG
OGGETTI ANIMATI	23.6%	0
OGGETTI INANIMATI	0	87.5%

Tabella 6 Percentuali di errori in 2 pazienti destrimani con lesione di basso grado (LGG) nel lobo temporale sinistro

Posizionando le ROI in corrispondenza dei siti di stimolazione registrati sul sistema di neuronavigazione a livello delle aree BA 21 e BA45 e BA22 e BA 40 è stato possibile visualizzare i fasci che collegano queste aree, individuando con questa tecnica due vie distinte (vedi Figura 3).

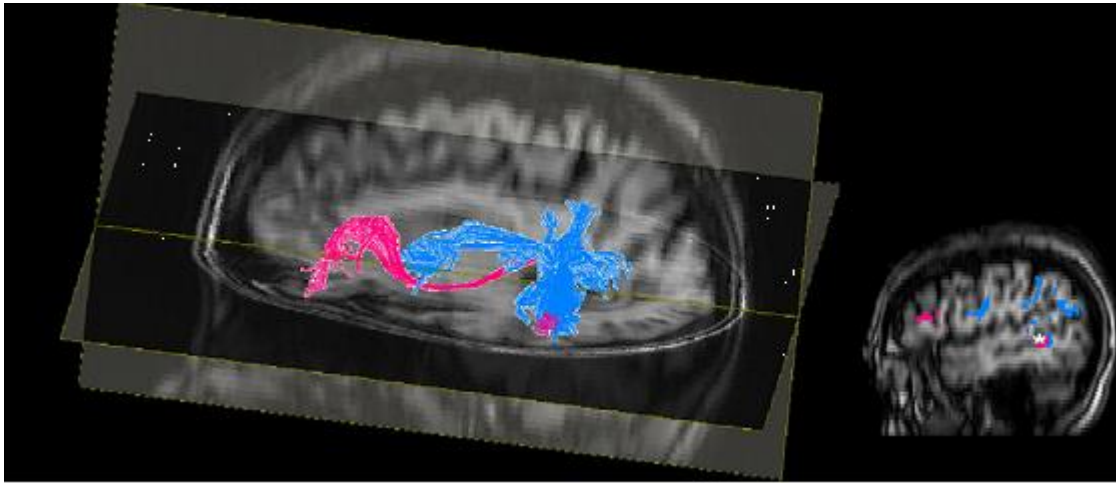


Figura 3. Ricostruzioni trattografiche delle due vie distinte tra le aree BA 21 e BA45 e le aree BA22 e BA40 nell'emisfero sinistro

Il fascio di fibre che collega BA 21 e BA 45 si estende dalla parte posteriore del giro temporale medio medialmente ed anteriormente verso le capsule esterna ed estrema, scende in un primo tratto e poi continua verso l'alto, passando a lato della circonvoluzione anteriore dell'insula ed infine giunge nella sostanza bianca dell'opercolo frontale a livello di BA 45. Il secondo circuito che collega la parte anteriore dell'area BA 22 all'area BA 39/40 è risultato più variabile: decorre medialmente e posteriormente al giro temporale superiore e passa lateralmente alla giunzione temporo-parietale nella sostanza bianca del lobulo parietale inferiore. Queste fibre sembrano parte del tratto indiretto del fascicolo arcuato.

Per confermare i dati ottenuti con la trattografia deterministica, è stata utilizzata anche la tecnica di trattografia probabilistica.

Posizionando le ROI in corrispondenza dei siti di stimolazione registrati sul sistema di neuronavigazione a livello delle aree BA 21 e BA45 e BA22 e BA 40 è stato possibile visualizzare tutte le fibre che connettono queste aree. E' stata effettuata per 5 pazienti e 5 soggetti volontari una trattografia probabilistica utilizzando i metodi descritti da

Beherens e collaboratori (2003) che modellizzano l'incertezza non solo a livello locale (di singolo voxel) ma anche a livello globale: forniscono infatti la forma funzionale della densità di probabilità spaziale relativa alla connettività tra due punti qualsiasi della sostanza bianca. Queste indagini sono state condotte nei due gruppi di pazienti: nei pazienti con tumore a livello temporale nella parte posteriore del giro temporale medio (BA 21) e nella parte mediale del giro temporale superiore (BA 22), nei pazienti con tumore a livello frontale-parietale nella parte opercolare del giro frontale inferiore (BA 45) e nel giro sopramarginale (BA 40) nel lobo parietale.

Per verificare la presenza delle vie descritte nei pazienti anche in soggetti senza danni neurologici sono stati studiati anche cinque soggetti volontari destrimani (età media 34 anni, range 26-41) con dominanza emisferica sinistra per il linguaggio verificata in un compito di fluenza verbale effettuato con fMRI. Con il metodo della trattografia probabilistica sono stati esaminati i cinque soggetti di controllo a livello degli stessi siti frontale e temporale (BA 21 e BA44/45) per i circuiti che sottendono la denominazione di oggetti viventi e a livello degli stessi siti temporali e parietali (BA 22 e BA 40) per i circuiti che sottendono denominazione di oggetti non viventi.

Sono stati identificati in tutti i soggetti due fasci di fibre distinti, uno tra BA 21 e BA 45 (bilateralmente) e l'altro tra BA 22 e BA40 (parte del ramo indiretto del fascicolo arcuato).

2.5 Conclusioni

I risultati di questo studio forniscono la prima prova diretta della presenza di collegamenti sottocorticali come parte di circuiti neurali coinvolti nell'elaborazione

lessicale. Verosimilmente questi non sono gli unici circuiti coinvolti nell'elaborazione o sono esclusivamente coinvolti nella denominazione categoria-specifica.

Per esempio, a causa di un numero ridotto di stimolazioni per paziente non è stato possibile controllare un'eventuale dissociazione tra animali e piante (Crutch & Warrington, 2003; Samson & Pillon, 2003).

Un'importante implicazione riguarda il ruolo della connettività sottocorticale nella riorganizzazione corticale in pazienti con una patologia lentamente ingravescente. Le reti corticali dominio-specifiche individuate attraverso la DES in questi pazienti probabilmente riflettono la riorganizzazione delle regioni corticali. Infatti queste regioni corticali, che differiscono da quelle normalmente identificate con gli studi di neuroimmagine o nei pazienti con altre patologie, sono strategicamente posizionate in modo da sfruttare le vie sottocorticali, per ricreare reti neurali dominio-specifiche fronto-temporo-parietali.

3. Il ruolo del fascicolo uncinato nel recupero dei nomi propri

3.1 Il fascicolo uncinato: anatomia e ruolo

Il fascicolo uncinato è un tratto di sostanza bianca che si trova nel lobo temporale lateralmente all'amigdala e all'ippocampo (vedi Figura 4). Da questa sede curva verso l'alto, passando posteriormente e superiormente all'arteria cerebrale media, arrivando nella capsula esterna medialmente alla corteccia dell'insula. Da qui continua nella parte posteriore del giro orbitale (Kier, Staib, Davis & Bronen, 2004).

Il fascicolo uncinato può essere diviso in tre segmenti: temporale, insulare e frontale (Ebeling & von Cramon, 1992). La parte temporale del fascicolo uncinato origina dai nuclei corticali dell'amigdala e nella parte più anteriore delle tre circonvoluzioni temporali. Questo tratto prosegue nella sostanza bianca del giro temporale medio, anteriormente al corno temporale (Ebeling et al., 1992; Kier et al., 2004).

Il segmento insulare è situato sotto il putamen e il claustrum. Nella regione delle capsule esterna ed interna il fascicolo uncinato si trova inferiormente al fascicolo inferiore fronto-occipitale e i due fasci di fibre talvolta si sovrappongono (Ebeling et al., 1992; Kier et al., 2004).

Il segmento frontale del fascicolo uncinato è adiacente al bordo laterale del fascicolo inferiore fronto-occipitale senza una linea di demarcazione effettiva tra i due tratti. Vicino al polo frontale le fibre del fascicolo uncinato e del fascicolo inferiore fronto-

occipitale sono in gran parte sovrapposte (Schneider, Crosby, Bagchi, & Calhoun, 1961; Kier et al 2004).

Il fascicolo uncinato connette il lobo temporale anteriore con la corteccia orbito-frontale laterale (Catani et al., 2002; Catani et al., 2008; Schmahmann et al. 2007). In particolare le fibre del fascicolo uncinato connettono i nuclei corticali dell'amigdala e l'uncus con la regione subcallosa. Le estremità dei giri temporali superiore, medio e inferiore sono connesse, attraverso il fascicolo uncinato, con il giro retto, con il giro orbitale medio e laterale e con il segmento orbitale del giro frontale inferiore. Queste connessioni tra le aree frontali e temporali sono sia afferenti che efferenti (Schneider et al., 1961).

Il fascicolo uncinato ha una sezione ventrale che connette la corteccia orbitale con l'amigdala e il giro ippocampale e una sezione dorsale che connette la corteccia del polo temporale con la parte più rostrale del giro frontale medio (Schneider et al., 1965).

3.2 Funzioni del fascicolo uncinato

Il ruolo del fascicolo uncinato non è ancora completamente chiaro. Poiché appartiene al sistema limbico è considerato rilevante per quanto concerne la memoria e le emozioni (Gaffan & Wilson, 2008).

In letteratura vengono riportati dati contrastanti sul ruolo del fascicolo uncinato e la sua relazione con la memoria. Studi rilevano un suo importante ruolo nell'immagazzinamento e nel recupero della memoria episodica (Squire & Zola-Morgan, 1991; Levine et al., 1998; Nestor et al., 2004). Ci sono evidenze in studi condotti sulla scimmia che riportano l'impossibilità di apprendere la discriminazione

sensoriale di nuovi stimoli in seguito alla lesione dei fasci di sostanza bianca temporale, incluso l'uncinato (Horel, 1978; Horel & Misantone, 1975, Horel & Misantone, 1976; Gaffan, 2001). Sicuramente più condivisa è l'ipotesi che il fascicolo uncinato parteciperebbe a funzioni mnestiche in virtù della connessione diretta e reciproca tra lobo frontale e temporale (Markowitsch, 1995). E' stato anche indagato il ruolo del fascicolo uncinato in pazienti con demenza. Tramite l'utilizzo del DTI è emerso che in pazienti con malattia di Alzheimer il fascicolo uncinato è atrofico e questa informazione per alcuni autori potrebbe essere usata come marker biologico per valutare lo sviluppo della patologia (Yasmin et al., 2008), tuttavia anche nella demenza semantica sembra esserci un danno delle connessioni neurali che passano attraverso il lobo temporale, tra cui il fascicolo uncinato (Agosta et al., 2010), pertanto si può escludere che questo sia un marker biologico specifico per la demenza di Alzheimer.

Per quanto concerne le funzioni linguistiche e le sue relazioni col fascicolo uncinato, non sono presenti in letteratura molti studi. Duffau, Gatignol, Moritz-Gasser & Mandonnet (2009) hanno valutato il ruolo dell'uncinato utilizzando la DES in pazienti con glioma di basso grado, concludendo che tale fascicolo non è essenziale per il linguaggio in quanto anche la sua asportazione parziale non causa deficit permanenti ma solo transitori nell'immediato post-operatorio. La valutazione del linguaggio è stata condotta utilizzando la Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE), disegnata per la valutazione di pazienti afasici a eziologia vascolare. Tale valutazione è poco sensibile nei pazienti con glioma di basso grado poiché i disturbi, se presenti, sono sottili e talvolta difficilmente rilevabili. In letteratura sono stati descritti deficit nel recupero dei nomi propri (Damasio et al., 1996, Damasio, Tranel, Grabowski, Adolphs & Damasio, 2004; Grabowsky, Damasio, Tranel, Boles Ponto, Hichwa & Damasio, 2001) in pazienti

con lesioni della corteccia temporale anteriore (presumibilmente con il coinvolgimento del fascicolo uncinato).

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare il ruolo del fascicolo uncinato in compiti verbali per verificare se la sua rimozione chirurgica produce deficit permanenti.

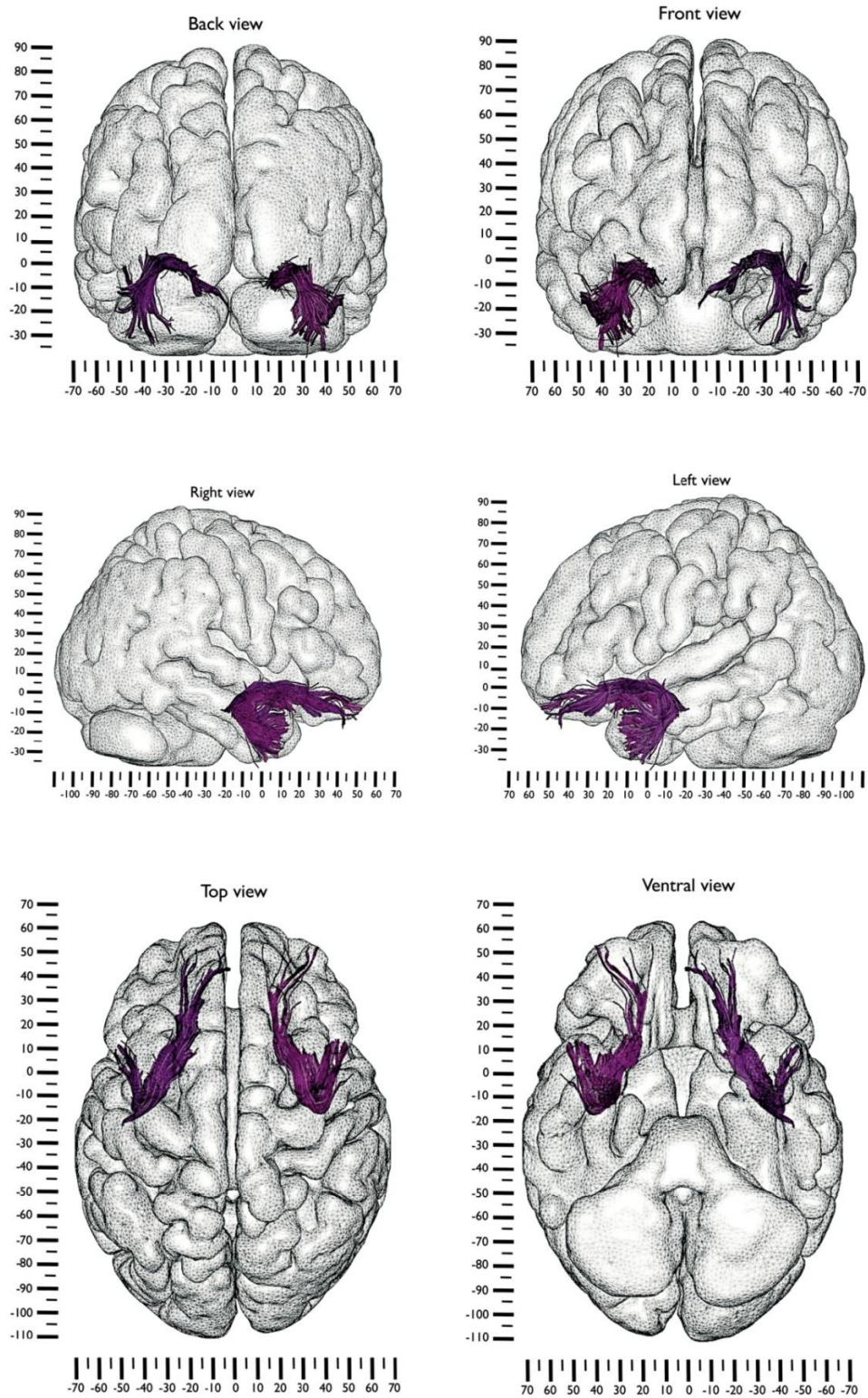


Figura 4 Il fascicolo uncinato (Catani et al., 2008)

3.3 Materiali e metodi

3.3.1 Partecipanti

Sono stati inclusi nello studio 44 soggetti, 26 uomini e 18 donne, di età compresa tra 24 e 70 anni (media 42,18; deviazione standard 11) e con scolarità compresa tra 8 e 17 anni (media 13,25; deviazione standard 3,3).

I pazienti sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica pre-operatoria e post-operatoria presso il reparto di Neurochirurgia dell'IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena di Milano.

Sono stati selezionati pazienti con una lesione in sede frontale o temporale sinistra, sottoposti a chirurgia resettiva in “awake surgery” con ausilio di mappaggio corticale e sottocorticale diretto. L'esame istologico per 30 pazienti è stato di oligodendroglioma, per 3 di oligoastrocitoma, per 4 di glioblastoma, per 6 di astrocitoma, per un paziente di gliosarcoma. Il tumore era di grado II per 25 pazienti (LGG), grado III e IV per 19 pazienti (HGG). I pazienti con LGG e HGG non differivano per età [$t(42)=1.79$, $p=0.08$], scolarità [$t(42)=0.01$, $p=0.99$] e nei test neuropsicologici pre-intervento. Tutti i pazienti presentavano lesioni emisferiche sinistre (26 frontali, 15 temporali, 3 fronto-temporali). 40 pazienti con lesione sinistra erano destrimani mentre 4 pazienti erano mancini (la fMRI eseguita prima dell'intervento, tuttavia, mostrava un pattern di attivazione per il linguaggio nell'emisfero sinistro per tutti i pazienti esaminati). In 18 pazienti la rimozione chirurgica ha incluso il fascicolo uncinato, mentre nei rimanenti 26 tale fascicolo non è stato asportato. I 18 pazienti che hanno subito l'asportazione del fascicolo uncinato (età media 39.5; scolarità media 12.94) e i 26 che non hanno subito l'asportazione (età media 44; scolarità media 13.46) non differivano per età [$t(42)=1.36$,

p=0.18], scolarità [t(37)=0.51, p=0.62] e volume medio della lesione [t(37)=0.49, p=0.62, volume medio nei pazienti con fascicolo uncinato asportato 43.87; volume medio nei pazienti con fascicolo uncinato non asportato 50.23]

I dati clinici e demografici dei pazienti sono riportati in tabella 7.

3.3.2 Valutazione neuro-radiologica

I pazienti sono stati sottoposti a: (a) studio morfologico mediante RMN, con sequenze T1 e T2 pesate e flair, con e senza mezzo di contrasto e ricostruzione volumetrica, (b) Trattografia (DTI-FT) per la valutazione dei fasci sottocorticali [fasci motori, in particolare fascio cortico-spinale (CST)] e dei fasci associativi lunghi coinvolti nelle funzioni cognitive [fascicolo longitudinale superiore (SLF), fascicolo fronto-occipitale inferiore (IFO), fascicolo longitudinale inferiore (ILF), fascicolo uncinato (FU)], (c) fMRI per la valutazione delle aree motorie e del linguaggio, in particolare per individuare l'emisfero dominante per il linguaggio. Le immagini RMN e DTI sono state caricate in un sistema di neuronavigazione Brain Lab®.

<i>Paziente</i>	<i>Sesso</i>	<i>Età</i>	<i>Scolarità</i>	<i>Grado Tumore</i>	<i>Lesione Corticale</i>	<i>Asportazione uncinato</i>
1	M	45	13	IV	T	T
2	M	46	17	III	FT	N
3	F	38	17	II	T	T
4	M	37	17	III	F	N
5	F	34	17	II	F	N
6	M	68	15	II	F	N
7	F	38	13	II	F	N
8	M	24	13	II	FT	N
9	M	25	13	II	T	T
10	M	40	8	II	F	F
11	M	39	13	III	T	T
12	M	40	13	III	T	T
13	M	70	16	IV	F	N
14	F	41	13	II	F	N
15	M	65	8	III	F	N
16	F	31	13	III	F	F
17	F	43	8	II	T	N
18	M	57	17	II	T	T
19	M	41	17	IV	F	N
20	M	42	17	III	F	N
21	F	41	13	II	FT	N
22	F	51	8	III	F	N
23	M	46	17	IV	F	F
24	M	35	13	III	F	N
25	M	49	12	II	T	T
26	F	35	17	II	T	N
27	F	36	11	II	T	N
28	F	41	17	III	F	N
29	F	45	8	II	F	N
30	M	55	8	II	T	N
31	M	41	8	III	F	F
32	M	37	17	II	F	N
33	M	64	8	III	F	N
34	F	55	8	III	F	F
35	F	32	17	II	F	F
36	F	44	13	II	F	N
37	F	46	13	IV	F	F
38	F	52	13	II	F	N
39	M	27	13	II	F	N
40	M	28	13	II	F	F
41	M	30	8	III	T	T
42	M	33	11	II	T	N
43	M	35	17	III	T	T
44	F	34	13	II	T	T

Tabella 7– Dati clinici e demografici dei 42 pazienti F = frontale; T= temporale ; FT= fronto-temporale; N= non asportato

3.3.3 Valutazione neuropsicologica

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una batteria di test neuropsicologici volta ad esaminare il linguaggio, la memoria, le abilità prassiche e le funzioni esecutive (Tabella 4). Tutti i test sono standardizzati e sono state utilizzate versioni parallele dello stesso test, ove possibile, per minimizzare l'effetto dell'apprendimento. Lo scopo della valutazione neuropsicologica è duplice: documentare la presenza di eventuali deficit cognitivi pre-operatori e selezionare in modo più accurato e preciso gli stimoli da utilizzare durante la stimolazione diretta cortico-sottocorticale intra-operatoria (vedi Figura 2).

La valutazione post-operatoria è stata effettuata dopo 3-7 giorni dall'intervento. Questo intervallo varia in base alle condizioni cliniche del paziente, al suo livello di vigilanza e alle capacità attentive. La finalità della valutazione post-operatoria è quella di monitorare immediatamente le condizioni del paziente e di rilevare la presenza di eventuali deficit insorti subito dopo l'intervento.

Il follow-up è stato eseguito a 3 mesi dall'operazione. E' stato possibile così valutare, in primo luogo, la presenza di deficit a lungo termine e poi, attraverso il confronto tra gli esiti di questa valutazione e quella post-operatoria, quanto gli eventuali deficit in fase post-operatoria fossero transitori.

3.4 Analisi statistica

Per confrontare il numero di pazienti con un punteggio patologico dei due gruppi di pazienti (con o senza asportazione del fascicolo uncinato) è stato usato il test chi quadro. Attraverso il software di analisi statistica SPSS è stata effettuata un'analisi della varianza (ANOVA) per misure ripetute. La variabile dipendente era costituita dal

punteggio del paziente al test (tre livelli: *T1*: prestazione nella valutazione pre-operatoria; *tempo_test 2 T2*: prestazione nella valutazione post-operatoria; *tempo_test 3 T3*: prestazione nella valutazione follow-up).

La variabile indipendente *Asportazione* rappresentava lo stato post-operatorio del fascicolo uncinato (due livelli: *Asportato* e *non asportato*). Per le analisi post-hoc è stato utilizzato il Duncan Test.

3.5 Risultati

La corteccia temporale anteriore è stata rimossa in tutti i pazienti con un glioma temporale; il fascicolo uncinato è stato mantenuto interamente in 26 pazienti e rimosso in 18 pazienti, come già indicato.

Le analisi sono state condotte solo per i test neuropsicologici in cui si è riscontrato un cambiamento nelle tre valutazioni (T1, T2 e T3).

I test sono compiti di produzione verbale (denominazione di volti noti, denominazione di oggetti, fluenze verbali fonemiche e semantiche), un test di memoria a lungo termine verbale (apprendimento di una lista di parole) e un compito di attenzione divisa. Negli altri test cognitivi esaminati (memoria a breve termine verbale e visuo-spaziale, memoria a lungo termine visiva, aprassia, ripetizione e test di comprensione) non sono state riscontrate differenze nelle tre sessioni di valutazione.

Denominazione di volti noti

Il punteggio medio corretto dei pazienti con rimozione del fascicolo uncinato è di 20.97 (DS=7.75) alla valutazione pre-operatoria (4 pazienti con punteggio al di sotto del cut off), 10.11 (DS=6), alla valutazione post-operatoria (7 pazienti con punteggio inferiore

al cut off) e 14.42 (DS=4,04) al follow-up (7 pazienti con punteggio inferiore al cut off). La prestazione è patologica (valori normali ≥ 15) in questo gruppo sia alla valutazione post-operatoria che di controllo.

Il gruppo di pazienti che non hanno subito l'asportazione del fascicolo uncinato ha un punteggio medio corretto di 21.61 (DS=8.01) alla valutazione pre-operatoria (3 pazienti hanno punteggi sotto il cut off), 19.36 (DS=10.12) , alla valutazione post-operatoria (3 pazienti con punteggi inferiori al cut off) e 21.71 (DS=8.33) al follow-up (2 pazienti con punteggi inferiori al cut off).

L'effetto del *tempo* è significativo [F (2,54)=16.92, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.38$] così come l'interazione tra la variabile *tempo* e la variabile *asportazione* [F (2,54)=8.02, $p < 0.005$, $\eta^2 = 0.23$]. Infatti nei pazienti con rimozione dell'uncinato la prestazione post-operatoria è nettamente inferiore rispetto al follow-up ($p < 0.001$) e al pre-intervento ($p < 0.001$), ma non ci sono differenze tra i due gruppi alla valutazione pre-intervento.

L'andamento dei gruppi è mostrato nella Figura 5.

Test di fluenza verbale per categoria semantica

Il punteggio medio corretto dei pazienti con il fascicolo uncinato rimosso è di 41.78 (DS=7,17) alla valutazione pre-operatoria (4 pazienti con punteggio inferiore al cut off), 24.11 (DS=13.68), alla valutazione post-operatoria (8 pazienti con punteggio inferiore al cut off) e 37.67 (DS=8,42) al follow-up (5 pazienti con un punteggio inferiore al cut off). La prestazione è patologica (valori normali ≥ 25) solo alla valutazione post-operatoria.

Il gruppo di pazienti senza asportazione del fascicolo uncinato ha un punteggio medio corretto sempre nella norma e precisamente di 38.05 (DS=6,92) alla valutazione pre-operatoria, 27.95 (DS=8,74), alla valutazione post-operatoria e 35.1 (DS=7.78) al

follow-up. Tuttavia alla valutazione pre-operatoria due pazienti hanno un punteggio inferiore al cut-off, sette alla valutazione post-operatoria e sei al follow-up.

L'effetto del *tempo* è significativo [F (2,56)=33.8, $p<0.0001$, $\eta^2=0.55$], ma non l'interazione *tempo* x *asportazione* [F (2,56)=2.7, $p<0.076$]. La prestazione post-operatoria è inferiore rispetto a quella pre-operatoria e al follow-up in entrambi i gruppi.

Test di fluenza verbale per categoria fonemica

Il punteggio medio corretto dei pazienti con rimozione del fascicolo uncinato è di 24.85 (DS=9.32), 11.85 (DS=15.44), e 22.86 (DS=11.09) rispettivamente pre-, post-intervento e follow-up. La prestazione è patologica (valori normali ≥ 17) solo alla valutazione post-operatoria, tuttavia alla valutazione pre-operatoria quattro pazienti hanno una prestazione al di sotto della norma, alla valutazione post-operatoria otto e al follow-up cinque.

Il gruppo di pazienti senza asportazione del fascicolo uncinato ha un punteggio medio corretto di 30.62 (DS=10.24) alla valutazione pre-operatoria, 17.95 (DS=13.73), alla valutazione post-operatoria e 27.43 (DS=12.40) al follow-up. La prestazione è quindi sempre nella norma, tuttavia tre pazienti hanno una prestazione patologica pre-operatoria, quattordici post-operatoria e sei al follow-up.

L'effetto del *tempo* è significativo [F (2,52)=21.47, $p<0.001$], ma non l'interazione *tempo* x *asportazione* [F (2,52)=0.07, $p<0.09$] e l'effetto della rimozione [F (2,52)=1.32, $p<0.26$]. La valutazione post-operatoria è significativamente inferiore rispetto al pre-operatorio e al follow-up in entrambi i gruppi.

Denominazione di figure

Il punteggio è espresso in percentuale di risposte corrette dato che non tutti i pazienti sono stati testati con lo stesso numero di item (48 oppure 82 item).

I pazienti con rimozione del fascicolo uncinato producono il 90.7% (SD 18.6) di risposte corrette alla valutazione pre-operatoria (3 pazienti con punteggi al di sotto del cut off), 76.3% (SD 28.3) al post-operatorio (5 pazienti con punteggio inferiore del cut off) e il 74.6% (SD 29) al controllo (4 pazienti con punteggio al di sotto del cut off). I pazienti senza rimozione del fascicolo uncinato producono il 92.6% (SD 5.7) di risposte corrette alla valutazione pre-operatoria, 91.2% (SD 6.6) al post-operatorio e il 94.4% (SD 4) al controllo. Tuttavia alla valutazione pre-operatoria tre pazienti hanno un punteggio inferiore al cut-off, nove alla valutazione post-operatoria e tre al follow-up.

E' presente un effetto significativo della variabile indipendente *asportazione* tra soggetti [F (1,31)=5.07, $p<0.05$ $\eta^2=0.14$]. L'effetto del tempo [F (2,62)=2.44, $p=0.12$] e anche l'interazione *tempo x asportazione* non sono significativi [F (2,62)=1.06, $p<0.35$].

Confronti post-hoc mostrano che i due gruppi differiscono significativamente al follow-up ($p<0.05$).

Per verificare se i pazienti che hanno subito la rimozione del fascicolo uncinato hanno un deficit specifico dei nomi propri è stata fatta un'ANOVA per misure ripetute con il tipo di compito (due livelli: denominazione di nomi propri, denominazione di oggetti) e il tempo (tre livelli: pre-intervento, post-intervento, controllo) come fattori within.

E' presente un effetto significativo del compito [F (1,17)=167.5, $p<0.001$, $\eta^2=0.96$] con prestazioni peggiori nella denominazione di volti noti rispetto alla denominazione di oggetti. Non sono significativi l'effetto del tempo [F (2,14)=4.58, $p=0.065$, $\eta^2=0.39$] nè l'interazione tempo x compito [F (2,14)=3,4, $p=0.063$, $\eta^2=0.33$].

Tre pazienti con un deficit nella denominazione di nomi propri hanno anche un deficit in denominazione di oggetti e azioni.

Rey Auditory Verbal Learning Test

Il punteggio medio corretto dei pazienti con il fascicolo uncinato rimosso è di 35.51 (DS=9.33) alla valutazione pre-operatoria (5 pazienti con un punteggio sotto la norma), 17.26 (DS=8.68), alla valutazione post-operatoria (9 pazienti con un punteggio al di sottodel cut off) e 36.76 (DS=11.12) al follow-up (4 pazienti con un punteggio inferiore al cut off). La prestazione è patologica (valori normali ≥ 28.53) solo alla valutazione post-operatoria.

Il gruppo di pazienti senza asportazione del fascicolo uncinato ha un punteggio medio corretto di 37.58 (DS=7,61) alla valutazione pre-operatoria , 30.91 (DS=13,37) alla valutazione post-operatoria e 39.86 (DS=8.96) al follow-up. Due pazienti hanno una prestazione patologica pre-operatoria, dieci post-operatoria e due al follow-up

L'effetto del *tempo* è significativo [F (2,50)=21.9, $p<0.001$, $\eta^2=0.47$] , come pure l'interazione *tempo x asportazione* [F (2,50)=3.75, $p<0.05$, $\eta^2=0.13$] , mentre l'effetto della rimozione si avvicina alla significatività [F (1,25)=4.04, $p<0.055$, $\eta^2=0.14$]. I confronti post-hoc mostrano che i due gruppi differiscono significativamente al post-operatorio ($p<0.05$), in particolare mostra punteggi inferiori il gruppo di pazienti cui è stato asportato il fascicolo uncinato.

Trial-Making Task

Il punteggio medio corretto (relativo alla differenza fra il punteggio del trial A e quello del trial B espresso in secondi) dei pazienti con rimozione del fascicolo uncinato è di 58.56 (DS=16.12) alla valutazione pre-operatoria, 153.78 (DS=115.42), alla valutazione post-operatoria e 72 (DS=34.78) al follow-up. Un paziente ha una prestazione patologica pre-intervento, tre dopo l'intervento e quattro al follow-up. Il gruppo di pazienti senza asportazione del fascicolo uncinato ha un punteggio medio corretto di

61.15 (DS=22,76) alla valutazione pre-operatoria , 98.90 (DS=64.19) , alla valutazione post-operatoria e 76.25 (DS=32.73) al follow-up. Un solo paziente ha una prestazione patologica pre-intervento, sette post-intervento e nessun paziente ha un punteggio al di sotto dei valori normativi nel follow-up.

L'effetto del *tempo* è significativo [F (2,54)=14.60, $p<0.001$, $\eta^2=0.35$], mentre non lo è quello della rimozione [F (1,27)=1.12, $p=0.29$]; è invece significativa l'interazione *tempo x asportazione* [F (2,54)=3.38, $p<0.05$, $\eta^2=0.11$]. I confronti post-hoc mostrano che i due gruppi differiscono significativamente al post-operatorio ($p<0.05$), in particolare i pazienti a cui è stato asportato il fascicolo uncinato hanno punteggi peggiori.

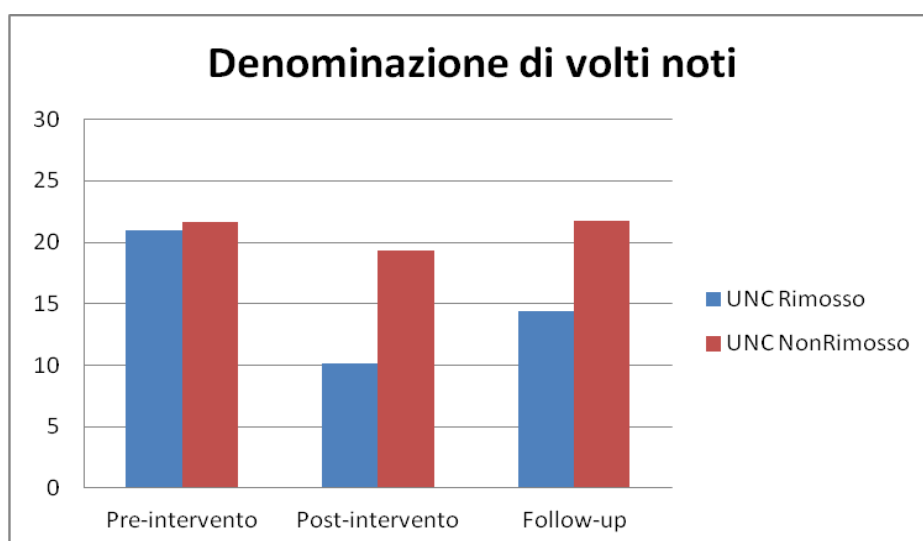
Successivamente si è indagato se vi fossero differenze fra asportazione frontale (avvenuta in otto pazienti) o temporale (in dieci pazienti) del fascicolo uncinato.

Nella denominazione di volti noti il punteggio medio del gruppo di pazienti frontali con l'asportazione del fascicolo uncinato è di 19.81 (DS=9.89) alla valutazione pre-operatoria, 9 (DS=7.78), alla valutazione post-operatoria e 15.19 (DS=6.41) al follow-up. Il punteggio medio del gruppo di pazienti frontali senza l'asportazione del fascicolo uncinato è di 23.33 (DS=7.31) alla valutazione pre-operatoria, 20.92 (DS=9.44), alla valutazione post-operatoria e 23.25 (DS=6.53) al follow-up. I due gruppi non differiscono prima dell'intervento [t (24)=1.3, $p=0.2$], la differenza si avvicina alla significatività dopo l'intervento e la raggiunge al follow-up [t (15)=2.7, $p<0.05$, $d=1.24$]. Nello stesso test il punteggio medio del gruppo di pazienti con l'asportazione della porzione temporale del fascicolo uncinato è di 19.90 (DS=7.39) alla valutazione pre-operatoria, 14.53 (DS=7.65), alla valutazione post-operatoria e 12.29 (DS=3.73) al follow-up. Il punteggio medio del gruppo di pazienti temporali senza asportazione del

fascicolo uncinato è di 17 (DS=6.82) alla valutazione pre-operatoria, 15.8 (DS=10.3), alla valutazione post-operatoria e 15.8 (DS=8.87) al follow-up. I due gruppi non differiscono prima dell'intervento [p=0.59], dopo [p=0.80], né al follow-up [p=0.36].

Infine sono stati confrontati i pazienti con LGG e HGG poiché la velocità di crescita della lesione cerebrale può condizionare la prestazione ai test. I due gruppi non differiscono pre-intervento (HGG punteggio 19.65, LGG punteggio 21.29)[t (42)=-0.6, p=0.55], al post-intervento [t (37)=-0.52, p=0.6] e al follow-up [t (33)=-0.46, p=0.65].

(a)



(b)

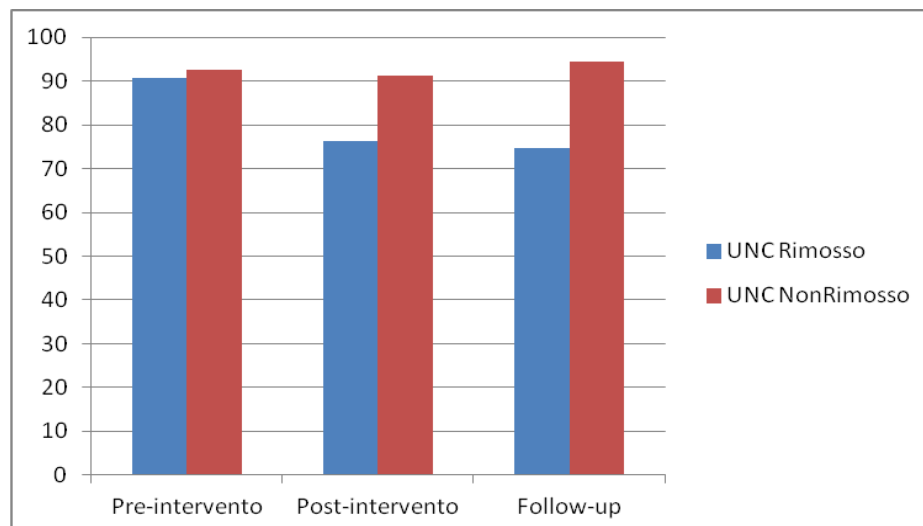


Figura 5 Denominazione di nomi propri. Punteggi medi (a) e percentuali di risposte corrette (b) per entrambi i gruppi di pazienti nelle tre valutazioni effettuate.

3.6 Conclusioni

In questo studio sono stati esaminati 44 pazienti operati per l'asportazione di una neoplasia cerebrale sinistra in sede frontale o temporale. In 18 pazienti è stato rimosso anche il fascicolo uncinato, ma non nei rimanenti 26. Alla valutazione di controllo i pazienti con o senza uncinato hanno mostrato una differenza significativa nella denominazione di oggetti e nella denominazione di nomi propri suggerendo che a distanza dall'intervento permangono deficit in alcune funzioni cognitive.

La differenza di prestazione è osservabile sia confrontando i soggetti sulla base dell'asportazione, sia tenendo conto di quale segmento (temporale o frontale) dell'uncinato è stato rimosso.

La denominazione di personaggi famosi è un compito più complesso della denominazione di oggetti (Semenza, 2009) e quindi più vulnerabile quando le risorse cognitive sono globalmente ridotte. Tuttavia, uno studio precedente condotto con l'utilizzo della stimolazione elettrica diretta in pazienti con glioma cerebrale ha mostrato una doppia dissociazione tra i siti coinvolti nella denominazione degli oggetti e siti coinvolti nella denominazione facce (Giussani et al., 2009), rendendo improbabile che solo la difficoltà basti a spiegare l'effetto (Semenza, 2006, 2009).

Spesso il deficit per i nomi propri è post-semantic (Semenza & Zettin, 1989; Fery, Vincent & Bredart, 1995; Harris, 1995; Reinkemeier, Markowitsch, Rauch, Kessler, 1997). I pazienti che hanno partecipato a questo studio erano in grado di recuperare le informazioni biografiche riguardanti persone di cui non producevano il nome ed erano anche in grado di riconoscere il nome corretto tra alternative; quindi il riconoscimento è preservato.

Come descritto precedentemente, il fascicolo uncinato collega la corteccia orbito-frontale e il polo temporale, una sede importante nella codifica dei volti (Herholz, Ehlen, Kessler, Strotmann, Kalbe & Markowitsch, 2001), nella elaborazione di volti famosi o dei nomi (Gorno-Tempini et al, 1998) e nella denominazione volti noti (Damasio et al, 1996; Gorno-Tempini et al, 1998; Grabowski et al, 2001; Proverbio, Lilli, Semenza & Zani, 2001; Semenza, 2006, 2009). La denominazione di volti coinvolge anche regioni cerebrali implicate nel riconoscimento delle emozioni, come la corteccia prefrontale ventromediale (Damasio et al., 2004) e il fascicolo uncinato è una struttura fondamentale nelle emozioni (Fujie S. et al., 2008; Ross, 2008).

Secondo Damasio e collaboratori (2004), nelle regioni temporali anteriori sinistre si trovano aree di convergenza che fungono da intermediari tra il recupero della conoscenza concettuale e il recupero dei nomi. Sulla base di ciò, i processi coinvolti nella denominazione di uno stimolo dipenderebbero da tre tipi di strutture neurali: (i) le strutture coinvolte nella conoscenza concettuale, (ii) le strutture coinvolte nella produzione della forma delle parole e (iii) strutture intermedie che fungono da collegamento tra la conoscenza concettuale e la produzione della forma fonologica delle parole (Tranel, 2006).

Il fascicolo uncinato potrebbe connettere le strutture intermedie a quelle coinvolte nel recupero delle parole per i nomi univoci (anche se non tutti i nomi univoci richiederebbero l'intervento del polo temporale sinistro) (Crutch & Warrington, 2003).

Tuttavia il deficit di denominazione non è sempre presente dopo l'asportazione del fascicolo uncinato. Damasio e collaboratori (2004) e Semenza (2006) hanno descritto in pazienti con lesioni temporali una normale prestazione e hanno perciò concluso che un modulo dedicato al recupero dei nomi propri sia distribuito in una rete a livello

dell'emisfero sinistro o soggetto a grande variabilità inter-individuale. Pertanto, non si può prevedere che lesioni quasi uguali (e naturalmente le lesioni non possono essere assolutamente identiche) siano associate con gli stessi deficit. Nei pazienti con epilessia del lobo temporale sottoposti a lobectomia anteriore temporale sinistra una precoce riorganizzazione delle funzioni potrebbe essere "protettiva" per la denominazione dei nomi propri (Yucus & Tranel, 2007). Il comportamento di un glioma di basso grado potrebbe essere simile; pertanto anche se il punteggio al controllo nei pazienti con la rimozione del fascicolo uncinato e/o il polo temporale rimane in un range di normalità (se confrontato con un campione statistico di riferimento) si osserva una diminuzione del punteggio stesso.

Il numero di pazienti con una prestazione inferiore ai valori normativi alla valutazione pre-operatoria non differisce nei due gruppi (uncinato rimosso e uncinato non rimosso), mentre si osservano differenze al controllo a distanza. In particolare il 22% dei pazienti con il fascicolo uncinato rimosso ha deficit nella memoria a lungo termine verbale, il 33% ha deficit di fluenze verbale e il 44% ha deficit per i nomi propri. I pazienti che non hanno subito tale asportazione non mostrano deficit a lungo termine.

In accordo con quanto descritto da Duffau e collaboratori (2009) i deficit sono maggiormente evidenti nell'immediato post-operatorio, tuttavia la rimozione del fascicolo uncinato impedisce ad alcuni pazienti di ritornare al livello pre-operatorio e pertanto ricopre un ruolo rilevante nel recupero dei nomi propri.

4. Basi neurali delle parole astratte e concrete

4.1 Introduzione

“How are word meanings represented in mind?” La rappresentazione neurale della conoscenza dei concetti è un argomento di interesse centrale nelle neuroscienze cognitive.

Le parole concrete differiscono da quelle astratte nella misura in cui si riferiscono a concetti che possono essere esperiti con i sensi, mentre le parole astratte sembrano in gran parte derivare il loro significato dalle associazioni con altre parole (Deese, 1965).

Un corpus consistente di studi si è focalizzato sull'organizzazione delle conoscenze relative alle entità concrete, motivato dall'osservazione di deficit specifici per l'elaborazione di oggetti appartenenti a diverse categorie semantiche nei pazienti affetti da disturbi neurologici come la demenza semantica (Bonner et al., 2009; Bredin, Saffran, & Coslett, 1994; Lambon Ralph et al., 2007; Noppeney et al., 2007; Snowden, Goulding, & Neary, 1989; Warrington, 1975), l'encefalite erpetica (Lambon Ralph et al., 2007; Noppeney et al., 2007; Warrington, 1984) e nei pazienti con epilessia del lobo temporale (Glosser, Salvucci, & Chiaravalloti, 2003).

In particolare sono state indagate le dissociazioni tra l'elaborazione di concetti concreti (entità tangibili come oggetti, persone e luoghi che percepiamo attraverso i nostri sensi) e i concetti astratti (concetti linguistici difficilmente immaginabili). Tali dissociazioni sono state riportate anche in studi di neuroimaging condotti sia in soggetti sani che in

pazienti con danno cerebrale (Perani et al., 1999; Fiebach & Friederici, 2003; Whatmough et al., 2004; Binder et al., 2005).

L'effetto di concretezza

L'indagine sull'elaborazione di parole con diverso grado di concretezza è stato un tema di grande interesse in psicologia cognitiva. Molti studi, utilizzando paradigmi come compiti di decisione lessicale o di denominazione, hanno mostrato che le parole concrete sono riconosciute più rapidamente (Strain, Patterson & Seidenberg, 1995) e meglio ricordate (Paivio, 1971) rispetto alle parole astratte. Questo effetto è stato riportato anche nella demenza di Alzheimer (AD), nell'afasia, nella dislessia profonda (Franklin, Howard, & Patterson, 1995; Jefferies, Baker, Doran & Lambon Ralph, 2007), in cui le parole astratte sono più compromesse rispetto alle parole concrete.

L'effetto di concretezza è stato spiegato principalmente con due teorie.

Dual-Coding Theory e Context-Availability Model

Il modello del doppio codice (Dual-Coding Theory, Paivio, 1986, 1991) interpreta gli effetti di concretezza ricorrendo a sistemi di rappresentazione e di elaborazione modalità-specifici. Questo modello assume due distinti sistemi di elaborazione dei significati delle parole: uno "word-based" e uno "image-based". Secondo questa teoria, le parole astratte sono rappresentate soltanto in un codice simbolico verbale, cioè sono associate a informazioni immagazzinate nel sistema linguistico; le parole concrete, oltre ad essere rappresentate secondo un codice simbolico verbale, sarebbero associate ad informazioni immagazzinate in un sistema non-verbale, di natura visiva/immaginativa. Ad esempio, in un compito di decisione lessicale, le parole concrete sono distinte in modo rapido dalle pseudoparole in virtù dell'attivazione semantica aggiuntiva derivante

dall'accesso a un codice immaginativo oltre che a quello linguistico. Le parole astratte sono più difficili da discriminare dalle pseudoparole, i tempi di reazione sono, infatti, più lenti, a causa della minor attivazione semantica dovuta a un accesso al solo codice linguistico.

Questa teoria predice differenti, anche se sovrapposti, meccanismi neurali di elaborazione dei concetti astratti e concreti. In particolare ipotizza che l'elaborazione dei concetti concreti coinvolga entrambi gli emisferi, mentre i concetti astratti sarebbero rappresentati nelle sole aree del linguaggio. Alcuni studi con pazienti affetti da lesioni emisferiche destre (Funnell et al., 2001), studi comportamentali che hanno usato paradigmi di stimolazione degli emicampi visivi (ad esempio Shibahara & Lucero-Wagoner, 2002) oltre che esperimenti elettrofisiologici (Nittono, Suehiro & Hori, 2002) sembrano confermare questa teoria. Studi di neuroimmagine funzionale, al contrario, non trovano un coinvolgimento dell'emisfero destro nell'elaborazione delle parole concrete come predetto da questa teoria (Perani et al., 1999, Fiebach & Friederici, 2003, Whatmough et al., 2004, Binder et al., 2005).

Diversamente dal precedente, il modello della disponibilità del contesto (Context-Availability Model, Schwanenflugel & Shoben, 1983; Schwanenflugel, 1991) prevede un singolo sistema d'accesso al significato delle parole sia astratte che concrete. Gli individui sono in grado di classificare le parole concrete in un compito di decisione lessicale più velocemente di quanto facciano nel caso delle parole astratte perché quelle concrete attivano un maggior numero di informazioni semantiche. Alcuni studi empirici hanno suggerito che l'effetto di concretezza scompare quando le parole astratte e concrete sono bilanciate in termini di quantità di informazioni contestuali che gli individui sono in grado di generare per ogni parola (van Hell e de Groot, 1998).

Sulla base delle considerazioni appena riportate, il modello della disponibilità del contesto suggerisce che le parole astratte e concrete attivino lo stesso substrato neurale, con una maggiore attivazione per le parole concrete.

Reversal of concreteness effect (RCE)

Un effetto di concretezza inverso, cioè una migliore prestazione con le parole astratte rispetto a quelle concrete, è stato però documentato in alcuni pazienti cerebrolesi (Bachoud-Lévy e Dupoux, 2003; Breedin et al., 1994; Cipolotti & Warrington, 1995; Macoir, 2008; Marshall, Pring, Chiat, e Robson, 1996; Mattioli, 2008; Sirigu, Duhamel, e Poncet, 1991; Warrington, 1975, 1981; Warrington & Shallice, 1984; Yi, Moore & Grossman, 2007; Papagno et al., 2009). Tutti questi pazienti hanno in comune un danno temporale anteriore sinistro o bilaterale, ma comunque con un maggior coinvolgimento a sinistra. Spiegazioni di questo effetto potrebbero essere la modalità di acquisizione e il peso delle caratteristiche senso-percettive nelle rappresentazioni delle parole astratte e concrete: infatti se presupponiamo che le parole concrete facciano affidamento sulle caratteristiche percettive/visive, la perdita di queste ultime provoca un maggiore danno nell'elaborazione delle parole concrete rispetto alle astratte (Breedin et al., 1994). La RCE nei pazienti SD è coerente con il quadro clinico di questi pazienti che sembrano essere più compromessi con concetti concreti (come oggetti, animali, così come le persone note), ma che mostrano al contrario una maggiore conservazione dei concetti astratti (Yi et al., 2007).

Tuttavia, altri autori non hanno trovato alcuna differenza tra i concetti concreti e astratti nei pazienti con SD (Jefferies et al., 2009, Hoffman & Lambon Ralph 2011). Hoffman e Lambon Ralph (2011) hanno riscontrato una migliore

prestazione nelle parole concrete rispetto alle astratte in pazienti con SD, questi autori osservano due fattori rilevanti nei compiti utilizzati: la frequenza d'uso e l'immaginabilità.

Una spiegazione diversa viene fornita da Crutch e Warrington (2005) (*differential structural framework theory*) che attribuiscono questo effetto ad un danno selettivo delle informazioni *categoriali* (che caratterizzano i concetti concreti) rispetto a quelle *associative* che caratterizzano l'organizzazione dei concetti astratti. Questi autori sostengono, cioè, che i concetti astratti possano essere rappresentati in una rete neurale la cui organizzazione si basa su associazioni semantiche. Queste sono presenti solitamente nelle stesse frasi o osservate insieme nel mondo reale (ad esempio "Al fine di mantenere la *pace* e la *giustizia*, il *giudice* deve applicare la *legge*"), ma non sono sinonimi e non appartengono alla stessa categoria semantica.

I concetti concreti sarebbero invece organizzati categoricamente ed elaborati in un sistema basato su similarità (es. il leone, la tigre e il leopardo). Elementi appartenenti alla stessa categoria sono simili a causa delle loro numerose caratteristiche in comune (ad esempio hanno grossi artigli, i denti grandi, sono grandi animali, sono pericolosi, etc.).

Macoir (2008) ha recentemente suggerito, sulla base di questo modello, che la RCE potrebbe essere spiegata da un maggiore degrado delle connessioni categoriali gerarchicamente strutturate che sono più importanti nella rappresentazione di concetti concreti, piuttosto che di legami associativi che sono più coinvolti nelle rappresentazioni concetto astratto.

Studi di neuro immagine

Gli studi di neuroimmagine hanno prodotto risultati discordanti. Ad esempio, Perani e collaboratori (1999), utilizzando un compito di decisione lessicale hanno riscontrato che l'elaborazione delle parole astratte era associata a un'attivazione selettiva del polo temporale destro e dell'amigdala, unitamente ad un'attivazione della corteccia frontale inferiore bilaterale, mentre l'elaborazione delle parole concrete non era associata ad alcuna attivazione specifica. In uno studio fMRI del 1999, Kiehl e collaboratori hanno trovato un'attivazione della parte anteriore della corteccia temporale destra in risposta alle parole astratte e un'attivazione della parte posteriore della corteccia temporale destra in risposta sia alle parole astratte sia a quelle concrete. Infine, in uno studio fMRI del 2005, Binder e collaboratori hanno trovato un'attivazione bilaterale del giro angolare e della corteccia prefrontale dorsale in risposta alle parole concrete presentate in modalità uditiva e un'attivazione della parte laterale del lobo temporale sinistro per entrambi i tipi di parole. Molti studi di neuroimmagine (Mellet et al, 1998; Jessen et al., 2000; Sabsevitz et al. 2005) suggeriscono l'esistenza di una rappresentazione bilaterale dei nomi concreti, mentre la rappresentazione delle parole astratte è definita in modo meno chiaro. La differenza potrebbe essere legata a questioni metodologiche, ad esempio all'eterogeneità dei compiti usati piuttosto che alle caratteristiche degli stimoli, ma potrebbe anche suggerire che gli effetti di concretezza interessano diversi meccanismi cognitivi.

Un recente studio (Loiselle et al., 2012) ha esaminato pazienti con un danno selettivo del lobo temporale anteriore (ATL) e pazienti con lesioni del lobo temporale mesiale con asportazione dell'amigdala e dell'ippocampo senza il coinvolgimento del lobo temporale anteriore (selective Amygdala-Hippocampectomy-SeAH). I risultati

evidenziano una prestazione peggiore, rispetto ai soggetti di controllo, dei pazienti con asportazione dell'ATL nelle parole concrete, mentre il gruppo di pazienti con asportazione SeAH mostrano una compromissione in entrambe le categorie.

Visti i risultati discordanti, si è deciso di studiare i correlati neurali dell'elaborazione delle parole astratte e concrete, in pazienti dopo asportazione di gliomi temporali e frontali nell'emisfero destro e sinistro.

4.2 Materiali e Metodi

4.2.1 Partecipanti

Hanno preso parte all'esperimento 56 pazienti (età media 39.18, scolarità 13.14; 33 M, 23 F) tutti destrimani, d'età compresa fra 19 e 62 anni. A 29 pazienti è stata asportata una lesione di basso grado (LGG), a 27 pazienti una lesione di alto grado (HGG). La sede della lesione è riportata in Tabella 8. A tutti i pazienti è stata somministrata pre e post-intervento un'estesa batteria neuropsicologica (vedi Tabella 4).

A 24 pazienti il test è stato somministrato anche a distanza di 3 mesi dall'intervento. Sono stati esaminati anche 14 soggetti di controllo (età media 30.92, scolarità media 13.85, 9 M, 5 F).

Sede lesione	n.pazienti	Volume	
		M	G
Temporo-insulare destra	6	0	6
Frontale destra	5	5	0
Fronto insulare destra	7	1	6
Temporale sinistra	9	3	6
Temporo-insulare sinistra	9	0	9
Frontale sinistra	9	3	6
Fronto insulare sinistra	11	3	8

Tabella 8 Sedi lesionali dei pazienti coinvolti nello studio e volume della lesione preoperatoria : volume tra 25 e 60ml (M), volume superiore a 60ml (G)

4.2.2 Materiale

La prova consiste in un test di giudizio di somiglianza semantica. Sullo schermo del computer appaiono tre parole: una al centro e dopo due secondi altre due parole sotto la prima (una a destra e una a sinistra). Il compito consiste nello scegliere il più velocemente possibile quale delle due parole alternative abbia il più forte legame concettuale con la parola bersaglio (la prima presentata) (vedi Figura 6). La scelta avviene premendo uno fra due tasti distinti sulla tastiera del computer. Per abituarsi al compito, i pazienti eseguivano una fase di addestramento comprendente 6 item; in questa fase di pratica al paziente vengono date informazioni sulla correttezza della risposta. Gli stimoli presentati sono 120, equamente suddivisi tra parole astratte (ad esempio *uguaglianza-uniformità*) e concrete (ad esempio *tenda-capanna*); le scelte sono per metà coordinate semanticamente (con significati molto simili, ad esempio *terrazzo-*

balcone o debito-deficit) e per metà associate semanticamente (entità o fenomeni molto vicini tra loro, ad esempio *terrazzo-vaso o debito-scadenza*). Sono riportati in appendice gli stimoli utilizzati per l'esperimento (Cazzoli e Miceli, non pubblicato).

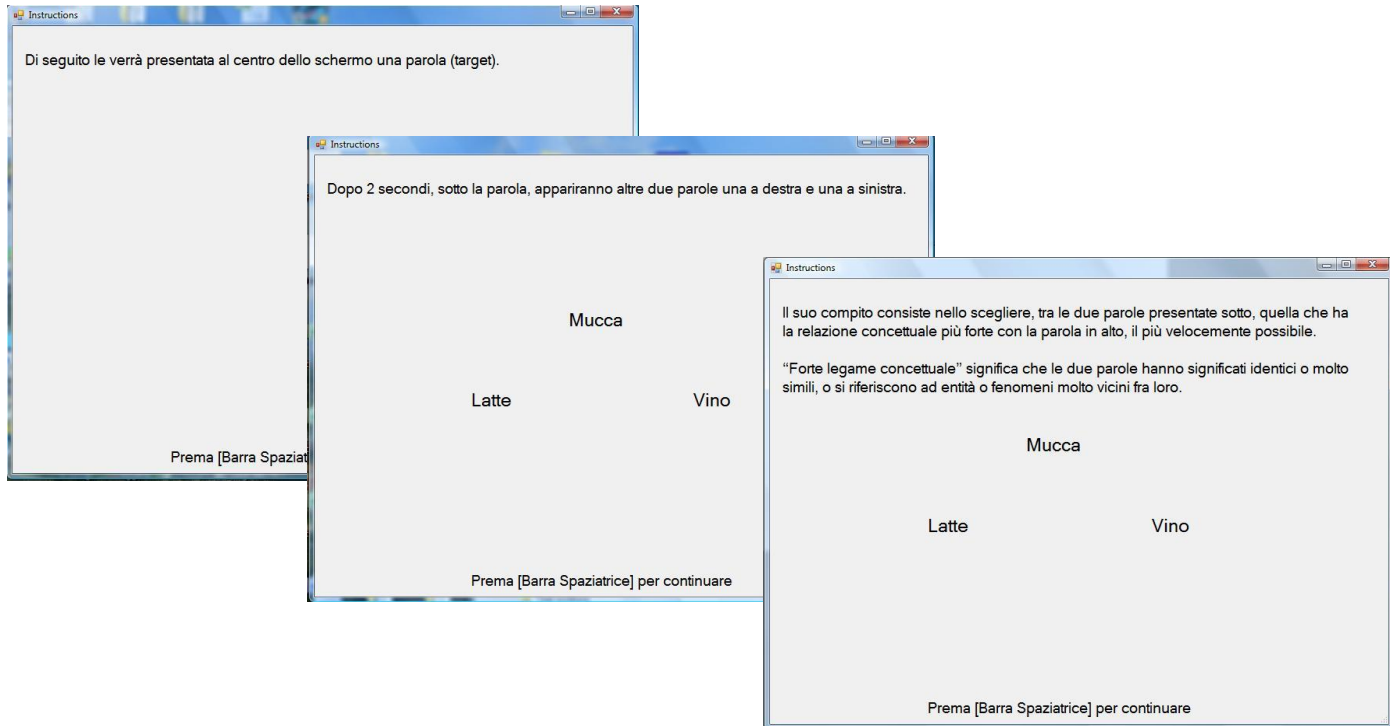


Figura 6 Istruzioni test di giudizio di similarità

4.3 Analisi statistica

Per ogni partecipante sono stati analizzati i tempi di reazione medi (RT) e l'accuratezza (ACC) per ciascuna condizione (astratta, concreta, associata semanticamente, coordinata semanticamente) nelle tre valutazioni (T1, T2, T3). I dati ottenuti (RT e ACC) sono stati analizzati tramite un'ANOVA per misure ripetute confrontando ogni condizione (*astratta, concreta, associata semanticamente, coordinata semanticamente*) con la sede della lesione (*rimozione*). Per le analisi post-hoc è stato utilizzato il Duncan Test. Sono state inoltre confrontate le prestazioni pre-intervento dei pazienti con le prestazioni del gruppo di controllo utilizzando un'ANOVA univariata.

4.4 Risultati

4.4.1 Pazienti vs Controlli

Le prestazioni del gruppo di controllo nell'ACC e nei RT per le risposte astratte e concrete non differiscono tra loro (97.97% di risposte corrette per le parole astratte, 97.14% per le concrete, i tempi di reazione medi per le parole astratte sono di 2800ms e 2614ms per le parole concrete).

Accuratezza

L'accuratezza tra il gruppo di controllo e i pazienti a T1 non risulta significativamente diversa in nessuna delle condizioni analizzate [astratte $F(7,61)=.90$ $p=.51$; astratte/coordinate $F(7,61)=1.18$, $p=.32$; astratte/associate $F(7, 61)=.76$, $p=.62$; concrete $F(7,61)=1.15$, $p=.34$; concrete/coordinate $F(7,61)=.94$, $p=.47$; concrete/associate $F(7, 61)=1.76$, $p=.11$].

Tempi di reazione

I tempi di reazione dei controlli e dei pazienti a T1 non sono significativamente diversi in nessuna delle condizioni analizzate [astratte $F(7,61)=1.37$ $p=.23$; astratte/coordinate $F(7,61)=1.32$, $p=.25$; astratte/associate $F(7, 61)=1.36$, $p=.23$; concrete $F(7,61)=.46$, $p=.85$; concrete/coordinate $F(7,61)=.55$, $p=.78$; concrete/associate $F(7, 61)=.43$, $p=.87$].

4.4.2 Parole astratte

I pazienti con LGG e HGG prima dell'intervento non differiscono né nell'accuratezza [$t(53)= 1.31$, $p=.19$] né nei tempi di reazione [$t(53)=-1.28$, $p=.20$]. Allo stesso modo i pazienti al primo intervento non differiscono dai pazienti già sottoposti ad un precedente intervento (accuratezza pre-intervento: $t(53)= 0.13$, $p=.89$; tempi di reazione pre-

intervento: $t(53)=1.29$, $p=.20$). In considerazione delle diverse dimensioni delle lesioni, i pazienti sono stati classificati rispetto al volume del tumore calcolato sulla MRI pre-operatoria [volume tra 25 e 60 ml (medio), volume superiore a 60 ml (grande)]. Nessuna lesione era inferiore ai 25ml. Non si evidenziano differenze né nell'accuratezza [$t(53)=0.97$, $p=.33$], né nei tempi di reazione [$t(53)=1.7$, $p=.10$] confrontando le prestazioni dei pazienti con lesioni medie e grandi.

Accuratezza

Confrontando le percentuali di accuratezza nei pazienti con tumore destro e sinistro emerge un peggioramento nei pazienti con lesione emisferica sinistra nella valutazione post-operatoria (vedi Figura 7).

Non è presente un effetto significativo della variabile indipendente *rimozione* (cioè sede della lesione) tra soggetti [$F(6,48)=1.72$, $p=.136$]. L'effetto del tempo [$F(1,48)=7.04$, $p=.010$] e anche l'interazione *tempo x rimozione* sono significativi [$F(6,48)=3.01$, $p=.014$]. Inserendo il volume del tumore come covariata permane l'effetto significativo dell'interazione *tempo x rimozione* ($p=.012$).

I confronti post-hoc mostrano che i pazienti con lesione temporale sinistra e fronto-insulare sinistra peggiorano significativamente di più nel post-intervento (temporali sinistri: $p=.02$; fronto-insulari sinistri $p<0.01$) rispetto agli altri gruppi di pazienti (vedi Figura 8).

Per verificare se i pazienti che hanno subito la rimozione delle aree temporali o frontali sinistre mostrino un recupero al follow-up è stata condotta un'ANOVA a misure ripetute con il tipo di parola (astratte) e il tempo (tre livelli: pre-intervento, post-intervento, follow-up) come fattori within. Dall'analisi emerge che i pazienti con

lesione fronto-insulare sinistra mostrano un'accuratezza simile alla loro prestazione post-operatoria e non recuperano al follow-up (T1 vs T3: $p=.01$); la prestazione al follow-up dei pazienti temporali sinistri è sovrapponibile a quella pre-operatoria (T1 vs T3: $p=.56$).

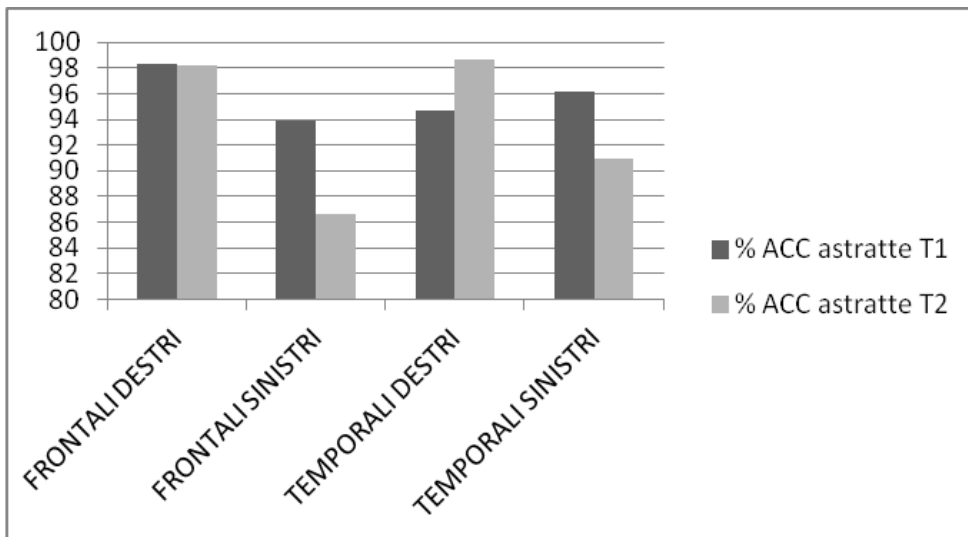


Figura 7 Accuratezza delle risposte pre e post-intervento nei pazienti frontali e temporali destri e sinistri

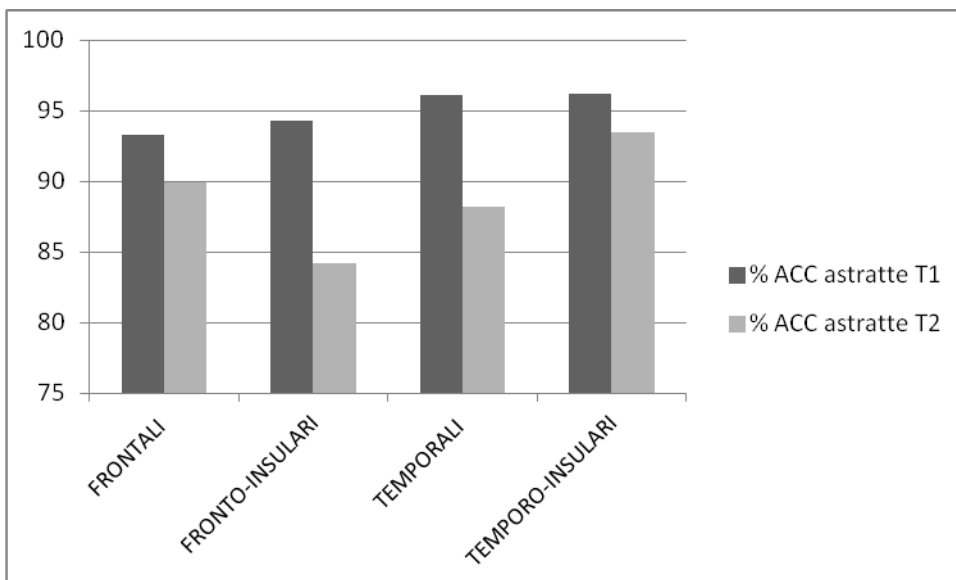


Figura 8 Accuratezza delle risposte pre e post-intervento nei pazienti frontali e temporali sinistri

Tempi di reazione

L'effetto del tempo [$F(1,48)=36.2, p<.001$] e l'interazione *tempo x rimozione* sono significativi [$F(6,48)=2.44, p=.039$]. Non è presente un effetto significativo della variabile indipendente *rimozione* tra soggetti [$F(6,48)=1.63, p=.159$]. I confronti post-hoc mostrano che i pazienti con lesione emisferica sinistra peggiorano in misura significativamente maggiore nel post-intervento (T1 vs T2 temporale sinistra $p<.01$, temporo-insulare sinistra $p=.03$, frontale sinistra $p<.01$ e fronto-insulare sinistra $p<.01$) rispetto ai pazienti con lesione emisferica destra. Confrontando i RT per la condizione *astratte* nelle tre valutazioni (tre livelli: pre-intervento, post-intervento, follow-up) si evidenzia che tutti i pazienti ritornano a prestazioni sovrapponibili al pre-operatorio (T1 vs T3: temporale sinistra $p=.27$, temporo-insulare sinistra $p=.48$, frontale sinistra $p=.19$ e fronto-insulare sinistra $p=.94$).

4.4.2.1 Astratte/coordinate

Accuratezza

L'effetto del tempo [$F(1,48)=4.89, p=.03$] e anche l'interazione *tempo x rimozione* sono significativi [$F(6,48)=3.74, p=.003$]. Non è presente un effetto significativo della variabile indipendente *rimozione* tra soggetti [$F(6,48)=1.51, p=.19$].

Come riscontrato per la condizione generale *astratte*, i confronti post-hoc mostrano che i pazienti con lesione temporale e fronto-insulare sinistra peggiorano in misura significativamente maggiore nel post-intervento (temporali sinistri: $p<0.01$; fronto-insulari sinistri $p<0.01$) rispetto agli altri gruppi di pazienti.

Per verificare se i pazienti che hanno subito la rimozione delle aree temporali e frontali sinistre mostrano un recupero al follow-up è stata fatta un'ANOVA per misure ripetute con il tipo di compito (*astratte/coordinate*) e il tempo (tre livelli: pre-intervento, post-

intervento, follow-up) come fattori within. Sia i pazienti con lesione fronto-insulare sinistra (T1 vs T3: $p=0.46$) che i pazienti con lesione temporale sinistra (T1 vs T3: $p=.62$) mostrano un'accuratezza simile alla prestazione pre-operatoria con un recupero al follow-up.

Tempi di reazione

L'effetto del tempo [$F(1,48)=37.29, p<.001$], l'interazione *tempo x rimozione* sono significativi [$F(6,48)=2.60, p=.029$]. Non è presente un effetto significativo della variabile indipendente *rimozione* tra soggetti [$F(6,48)=1.89, p=.102$]. Come precedentemente riscontrato anche in questa condizione i confronti post-hoc mostrano che i pazienti con lesione emisferica sinistra peggiorano significativamente di più nel post-intervento (temporale sinistra $p<.01$, temporo-insulare sinistra $p=.04$, frontale sinistra $p<.01$ e fronto-insulare sinistra $p<.01$) rispetto ai pazienti con lesione emisferica destra. Confrontando i RT per la condizione *astratte/coordinate* nelle tre valutazioni (tre livelli: pre-intervento, post-intervento, follow-up) si evidenzia che tutti i pazienti ritornano a prestazioni sovrapponibili al pre-operatorio (T1 vs T3: temporale sinistra $p=.29$, temporo-insulare sinistra $p=.58$, frontale sinistra $p=.18$ e fronto-insulare sinistra $p=.92$).

4.4.2.2 Astratte/associate

Accuratezza

L'effetto del tempo [$F(1,48)=7.98, p<.01$] risulta significativo. Non è presente un effetto significativo della variabile indipendente *rimozione* tra soggetti [$F(6,48)=2.19, p=.06$] così come l'interazione *tempo x rimozione* [$F(6,48)=2.04, p=.07$] che tuttavia si avvicinano alla significatività.

I confronti post-hoc condotti mostrano che i pazienti con lesione fronto- insulare sinistra peggiorano significativamente di più nel post-intervento ($p < 0.01$) rispetto agli altri gruppi di pazienti. Si avvicina alla significatività ($p = 0.06$) la differenza tra prestazioni pre e post-intervento dei pazienti con lesioni temporale sinistra.

Dall'ANOVA per misure ripetute con il tipo di compito (astratte/associate) e il tempo (tre livelli: pre-intervento, post-intervento, follow-up) come fattori within emerge che i pazienti con lesione fronto-insulare sinistra mostrano un'accuratezza simile alla prestazione post-operatoria e non recuperano al follow-up (T1 vs T3: $p = 0.03$).

Tempi di reazione

L'effetto del tempo [$F(1,48) = 32.06$, $p < .001$] risulta significativo. Non è significativa l'interazione *tempo x rimozione* [$F(6,48) = 2.13$, $p = 0.067$] e la variabile *rimozione* tra soggetti [$F(6,48) = 1.37$, $p = 0.244$].

I confronti post-hoc mostrano che i pazienti con lesione emisferica sinistra peggiorano significativamente nel post-intervento (temporale sinistra $p = 0.01$, temporo-insulare sinistra $p = 0.03$, frontale sinistra $p < 0.01$ e fronto-insulare sinistra $p < 0.001$) rispetto ai pazienti con lesione emisferica destra. Confrontando i RT per la condizione *astratte/associate* nelle tre valutazioni (tre livelli: pre-intervento, post-intervento, follow-up) si evidenzia che tutti i pazienti ritornano a prestazioni sovrapponibili al pre-operatorio (T1 vs T3: temporale sinistra $p = 0.28$, temporo-insulare sinistra $p = 0.92$, frontale sinistra $p = 0.24$ e fronto-insulare sinistra $p = 0.84$).

4.4.3 Concrete

I pazienti con LGG e HGG non differiscono né nell'accuratezza pre-intervento: $t(53) = 1.40$, $p = 0.16$ né nei tempi di reazione pre-intervento $t(53) = -1.56$, $p = 0.12$. Allo stesso

modo i pazienti al primo intervento non differiscono dai pazienti già sottoposti a un precedente intervento (accuratezza pre-intervento: $t(53) = -1.26$, $p = .21$; tempi di reazione pre-intervento: $t(53) = 1.31$, $p = .19$). Non si evidenziano differenze né nell'accuratezza [$t(53) = 0.08$, $p = .93$], né nei tempi di reazione [$t(53) = 1.31$, $p = .19$] anche confrontando i pazienti in base al volume del tumore.

Accuratezza

Non è presente un effetto significativo della variabile indipendente *rimozione* tra soggetti [$F(6,48) = 2.08$, $p = .073$]. L'effetto del tempo [$F(1,48) = 14.75$, $p < .0001$] e anche l'interazione *tempo x rimozione* sono significativi [$F(6,48) = 2.56$, $p = .031$]. Inserendo il volume del tumore come covariata permane l'effetto dell'interazione *tempo x rimozione* ($p = .032$).

I pazienti con lesione fronto-insulare sinistra peggiorano significativamente nella valutazione post-operatoria rispetto alla pre-operatoria ($p < 0.001$).

Dall'ANOVA per misure ripetute con il tipo di parola (concrete) e il tempo (tre livelli: pre-intervento, post-intervento, follow-up) come fattori within emerge che i pazienti con lesione fronto-insulare sinistra mostrano un miglioramento nell'accuratezza al follow-up (T1 vs T3: $p = .21$).

Tempi di reazione

L'effetto del tempo [$F(1,48) = 35.70$, $p < .001$], l'interazione *tempo x rimozione* sono significativi [$F(6,48) = 3.79$, $p = .004$]. Non è presente un effetto significativo della variabile indipendente *rimozione* tra soggetti [$F(6,48) = 1.25$, $p = .296$]. I confronti post-hoc mostrano che i pazienti con lesione emisferica sinistra peggiorano significativamente di più nel post-intervento (temporale sinistra $p < .01$, temporo-insulare

sinistra $p=.001$, frontale sinistra $p<.01$ e fronto-insulare sinistra $p<.01$) rispetto ai pazienti con lesione destra. Confrontando i RT per la condizione *concrete* nelle tre valutazioni (tre livelli: pre-intervento, post-intervento, follow-up) si evidenzia che tutti i pazienti ritornano a prestazioni sovrapponibili al pre-operatorio (T1 vs T3: temporale sinistra $p=.24$, temporo-insulare sinistra $p=.53$, frontale sinistra $p=.34$ e fronto-insulare sinistra $p=.86$).

4.4.3.1 Concrete/coordinate

Accuratezza

L'effetto del tempo [F (1,48)=12.87, $p<.001$] risulta significativo. Non è presente un effetto significativo della variabile indipendente *rimozione* tra soggetti [F (6,48)=1.53, $p=.188$] così come l'interazione *tempo x rimozione* [F (6,48)=1.23, $p=.307$]. Come precedentemente osservato anche in questa condizione si evidenzia un peggioramento statisticamente significativo nella valutazione post-operatoria rispetto alla pre-operatoria solo nel gruppo di pazienti con lesione fronto-insulare sinistra ($p<0.001$). Dall'ANOVA per misure ripetute emerge che i pazienti con lesione fronto-insulare sinistra migliorano al follow-up (T1 vs T3: $p=.30$).

Tempi di reazione

L'effetto del tempo [F (1,48)=37.04, $p<.001$] , l'interazione *tempo x rimozione* sono significativi [F (6,48)=4.68, $p=.001$]. Non è presente un effetto significativo della variabile indipendente *rimozione* tra soggetti [F (6,48)=1.38, $p=.243$]. Come precedentemente riscontrato anche in questa condizione i confronti post-hoc mostrano che i pazienti con lesione emisferica sinistra peggiorano significativamente nel post-intervento (T1 vs T2: temporale sinistra $p<.01$, temporo-insulare sinistra $p=.01$, frontale

sinistra $p < .01$ e fronto-insulare sinistra $p < .01$) rispetto ai pazienti con lesione emisferica destra. Confrontando i RT per la condizione *concrete/coordinate* nelle tre valutazioni (tre livelli: pre-intervento, post-intervento, follow-up) si evidenzia che tutti i pazienti ritornano a prestazioni sovrapponibili al pre-operatorio (T1 vs T3: temporale sinistra $p = .27$, temporo-insulare sinistra $p = .96$, frontale sinistra $p = .38$ e fronto-insulare sinistra $p = .51$).

4.4.3.2 Concrete/associate

Accuratezza

L'effetto del tempo [$F(1,48) = 10.21, p = .002$] risulta significativo così come l'interazione *tempo x rimozione* [$F(6,48) = 2.8, p = .019$]. Non è presente un effetto significativo della variabile indipendente *rimozione* tra soggetti [$F(6,48) = 2.09, p = .07$]. Come precedentemente osservato anche in questa condizione si evidenzia un peggioramento statisticamente significativo nella valutazione post-operatoria rispetto alla pre-operatoria solo nel gruppo di pazienti con lesione fronto-insulare sinistra (T1 vs T2: $p < 0.001$). Dall'ANOVA per misure ripetute emerge che i pazienti con lesione fronto-insulare sinistra mostrano un miglioramento nell'accuratezza evidenziando un recupero al follow-up (T1 vs T3: $p = .21$).

Tempi di reazione

L'effetto del tempo [$F(1,48) = 30.07, p < .001$] e l'interazione *tempo x rimozione* sono significativi [$F(6,48) = 2.75, p = .022$]. Non è presente un effetto significativo della variabile indipendente *rimozione* tra soggetti [$F(6,48) = 1.2, p = .367$]. Come precedentemente riscontrato anche in questa condizione i confronti post-hoc mostrano che i pazienti con lesione emisferica sinistra peggiorano significativamente di più nel

post-intervento (T1 vs T2: temporale sinistra $p < .01$, temporo-insulare sinistra $p = .02$, frontale sinistra $p = .01$ e fronto-insulare sinistra $p < .01$) rispetto ai pazienti con lesione emisferica destra. Confrontando i RT per la condizione *concrete/associate* nelle tre valutazioni (tre livelli: pre-intervento, post-intervento, follow-up) si evidenzia che tutti i pazienti recuperano (T1 vs T3: temporale sinistra $p = .28$, temporo-insulare sinistra $p = .80$, frontale sinistra $p = .37$ e fronto-insulare sinistra $p = .87$).

4.5 Conclusioni

In questo studio sono stati esaminati 56 pazienti sottoposti a rimozione di una neoplasia cerebrale sinistra in sede frontale o temporale destra o sinistra. Alla valutazione pre-operatoria non sono emerse differenze nelle prestazioni tra i gruppi di pazienti rispetto al grado del tumore, al fatto di essere già stati sottoposti ad altri interventi neurochirurgici e al volume della lesione.

La prestazione post-intervento è peggiore nei pazienti con lesione emisferica sinistra rispetto a pazienti con lesione destra.

I pazienti temporali sinistri (in otto dei quali è stata asportata la parte anteriore del lobo temporale) mostrano un peggioramento solo nell'elaborazione delle parole astratte sia in termini di accuratezza che di tempi di reazione. Dopo tre mesi i pazienti mostrano un recupero sia nell'accuratezza che nei tempi di risposta. In molti pazienti con SD, invece, con un danno temporale anteriore si osserva una maggiore compromissione delle parole concrete (come animali, frutti, persone note) rispetto ai concetti astratti (Yi et al., 2007). Tuttavia non tutti gli autori sono concordi (Jefferies, Patterson, Jones, Lambon & Ralph, 2009, Hoffman e Lambon Ralph 2011). I risultati di questo studio suggeriscono un contributo della parte anteriore del lobo temporale sinistro nell'elaborazione delle parole

astratte come evidenziato in alcuni studi di neuro immagine (Binder et al. 2005, Noppeney e Price 2004, Sabsevitz et al. 2005).

I pazienti con lesione frontale sinistra che include l'insula mostrano un peggioramento post-operatorio dell'accuratezza e dei tempi di risposta sia per le parole astratte sia per le concrete, con mancato recupero a tre mesi nell'accuratezza delle parole astratte associate semanticamente, diversamente dai pazienti con lesione frontale sinistra e temporo-insulare sinistra che non presentano peggioramenti nell'accuratezza delle parole astratte. Questo dato potrebbe suggerire che all'insula e le sue connessioni con il lobo frontale abbiano un ruolo nell'elaborazione delle parole astratte.

5. Conclusioni

Molti studi di neuroimmagine funzionale e neuropsicologici hanno riportato evidenze a favore dell'esistenza di circuiti neurali specifici per diverse categorie di stimoli (Breedin et al., 1994; Perani et al., 1999; Kiehl et al. 1999; Damasio et al. 2006, Lambon Ralph et al., 2007; Martin, 2007; Noppeney et al., 2007; Yi et al., 2007, Kriegeskorte et al., 2008; Bonner et al., 2009; Mahon e Caramazza, 2009; Papagno et al., 2009).

Per indagare il ruolo delle strutture corticali e sottocorticali coinvolte nell'elaborazione di parole concrete e astratte sono stati esaminati pazienti con glioma cerebrale, sottoposti ad intervento di asportazione.

In primo luogo sono state indagate le basi neurali della denominazione di esseri viventi e non viventi tramite mappaggio corticale e sottocorticale del linguaggio durante l'intervento, identificando, grazie alla stimolazione corticale diretta, prima le aree deputate a questa funzione e poi le connessioni cerebrali specifiche per le categorie. La DES rappresenta un'opportunità unica per identificare con precisione le strutture essenziali per le funzioni cognitive sia a livello corticale che sottocorticale (Duffau et al. 2005; Thiebaut de Schotten et al., 2005; Bello et al. 2007, 2008). I siti corticali individuati differiscono da quelli normalmente identificati in studi di neuroimmagine o nei pazienti con altre patologie; è verosimile che la lenta e progressiva crescita del tumore determina una riorganizzazione funzionale delle aree corticali che può essere differente nei diversi pazienti. L'aspetto interessante è che i siti individuati sono strategicamente posizionati in modo da sfruttare le vie sottocorticali, per ricreare reti neurali dominio-specifiche fronto-temporo-parietali.

Nel secondo studio l'attenzione si è concentrata sui nomi propri. E' stato possibile verificare la presenza di differenze dovute all'asportazione del fascicolo uncinato

sinistro in pazienti operati per un glioma in sede frontale o temporale sinistra. I pazienti che hanno subito la rimozione del fascicolo uncinato hanno mostrato un deficit nella denominazione di volti noti e di oggetti più marcato rispetto a chi non aveva subito la rimozione.

Nell'ultimo studio l'obiettivo è stato quello di analizzare le aree coinvolte nell'elaborazione di parole astratte e concrete. I risultati suggeriscono un ruolo delle aree temporali anteriori e soprattutto fronto-insulari sinistre nell'elaborazione delle parole astratte.

Bibliografia

Agosta, F., Henry, R.G., Migliaccio, R., Neuhaus, J., Miller, B.L., Dronkers, N.F., et al. (2010). Language networks in semantic dementia. *Brain*, 133: 286-299

Bachoud-Lévy, A.-C., & Dupoux, E. (2003). An influence of syntactic and semantic variables on word form retrieval. *Cognitive Neuropsychology*, 20, 163–188.

Baddeley, A.D. (2007). *Working memory, thought and action*. Oxford: Oxford University Press.

Barrick, T. R., Lawes, I. N., Mackay, C. E., & Clark C. A. (2007). White matter pathway asymmetry underlies functional lateralization; *Cerebral Cortex*, 17, 591–598.

Basso, A., Capitani, E., Laiacona, M., 1987. Raven's coloured progressive matrices: normative values on 305 normal adults controls. *Funct. Neurol.* 2, 189–194.

Behrens, T., et al., (2003). Characterization and propagation of uncertainty in diffusionweighted MR Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 50, 1077–1088.

Bello, L., Gallucci, M., Fava, E., Carrabba, G, Giussani, C., Acerbi, F. et al. (2007). Intraoperative subcortical language tract mapping guides surgical removal of gliomas involving speech areas. *Neurosurgery* 60, 67-82.

Bello, L., Gambini, A., Castellano, A., Carrabba, G., Acerbi, F., Fava, E. et al. (2008). Motor and language DTI Fiber Tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. *NeuroImage* 39, 369–382

Bello, L., Fava, E., Casaceli, G., Bertani, G., Carrabba, G., Papagno, C., Falini, A., & Gaini, S.M. (2009) Intraoperative mapping for tumor resection, *Neuroimaging Clinics of North America*, 19, 597-614

Bello, L., Castellano, A., Fava, E., Casaceli, G., Riva, M., Scotti, G. et al. (2010) Intraoperative use of diffusion tensor imaging fiber tractography and subcortical mapping for resection of gliomas: technical considerations *Neurosurgical focus*, 28, 1-14.

Binder, J. R., Westbury, C. F., McKiernan, K. A., Possing, E. T., & Medler, D. A. (2005). Distinct brain systems for processing concrete and abstract concepts. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 905-917.

Bolognini, N., Cecchetto, C., Geraci, C., Maravita, A., Pascual-Leone, A., Papagno, C. (2012). Hearing shake our perception of time: temporal discrimination of tactile stimuli in deaf people. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24, 276-286

- Bonner, M. F., Vesely, L., Price, C., Anderson, C., Richmond, L., Farag, C., et al. (2009). Reversal of the concreteness effect in semantic dementia. *Cognitive Neuropsychology*, 26, 568–579.
- Breedin, S. D., Saffran, E. M., & Coslett, H. B. (1994). Reversal of the concreteness effect in a patient with semantic dementia. *Cognitive Neuropsychology*, 11, 617–660.
- Broca, P. (1863). Localisations des fonctions cérébrales. Siège de la faculté du langage articulé. *Bulletin de la Société d'Anthropologie* tome IV: 200-208.
- Broca, P. (1865). Du siège de la faculté du langage articulé dans l'hémisphère gauche du cerveau. *Bulletin de la Société d'Anthropologie* tome VI: 377-393.
- Bultitude, J.H. & Rafal, R.D. (2010) Amelioration of right spatial neglect after visuo-motor adaptation to leftward-shifting prisms. *Cortex*, 46, 404-406.
- Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, F., Venneri, A. (2002). Una versione abbreviata del test di Stroop: dati normativi nella popolazione italiana. *Neurologia*, 12, 111-115
- Capitani, E., Laiacona, M., Mahon, B., Caramazza, A., (2003). What are the facts of semantic category-specific deficits? A critical review of the clinical evidence. *Cognitive Neuropsychology* 20, 213–261.
- Caramazza, A., Hillis, A.E., Rapp, B.C. & Romani, C. (1990). The multiple semantics hypothesis: multiple confusions? *Cognitive Neuropsychology*, 7, 161–89.
- Caramazza, A. & Shelton, J., (1998). Domain-specific knowledge systems in the brain: the animate-inanimate distinction. *Journal of Cognitive Neuroscience* 10, 1–34.
- Carey, V., Zeger, S. & Diggle, P., (1993). Modelling multivariate binary data with alternating logistic regressions. *Biometrika* 80, 517–526.
- Carey, S. & Spelke, E.S. (1994). Domain specific knowledge and conceptual change. In: Hirschfeld, L.; Gelman, S., editors. *Mapping the Mind: Domain Specificity in Cognition and Culture*. London: Cambridge Univ. Press, 169-200.
- Carpentier, A. C., Constable, R. T., Schlosser, M. J., de Lotbiniere, A., Piepmeyer J. M., Spencer D. D., et al. (2001). Patterns of functional magnetic resonance imaging activation in association with structural lesions in the rolandic region: a classification system; *Journal of Neurosurgery*, 94,946–54.
- Catani, M., Allin, M. P., Husain, M., Pugliese, L., Mesulam, M. M., Murray, R. M., & Jones, D. K. (2007). Symmetries in human brain language pathways correlate with verbal recall; *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104, 17163-8.

- Catani, M. & ffytche, D.H. (2010). On the study of the nervous system and behaviour. *Cortex*, 46: 106-109.
- Catani, M., Jones, D. K., ffytche, D. H. (2005). Perisylvian language networks of the human brain; *Annals of Neurology*, 57, 8–16.
- Catani M, Howard RJ, Pajevic S, and Jones DK. (2002), Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*, 17: 77–94.
- Catani, M., Dell’Acqua, F., Bizzi, A., Forkel, S.J., Williams, S.C., Simmons A. et al. (2012a). Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation *Cortex*, 48, 262-287
- Catani, M., Dell’Acqua, F., Vergani, F., Malik, F., Hodge, H., Roy, P., et al. (2012b). Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*, 48, 273-291
- Catricalà, E., Della Rosa, P., Ginex, V., Mussetti Z., Plebani V., Cappa, S.F. (2012). An Italian battery for the assessment of semantic memory disorders. *Neurological Science*. 2012
- Cavaliere, R., Lopes, M.B., Schiff, D. (2005). Low-grade gliomas: an update on pathology and therapy. *Lancet neurology* 4, 760-770
- Cazzoli, G. & Miceli, G. Parole astratte e concrete, coordinate e associate semanticamente. Paccas (non pubblicato).
- Cipolotti, L., & Warrington, E. K. (1995). Semantic memory and reading abilities: A case report. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 104–110.
- Cree, G.S., McRae, K. (2003). Analyzing the factors underlying the structure and computation of the meaning of chipmunk, cherry, chisel, cheese, and cello and many other such concrete nouns. *Journal of Experimental Psychology*, 132,163–201
- Crepaldi, D., Aggujaro, S., Arduino, S., L, Zonca, G., Ghirardi, G., Inzaghi, M.G., Colombo, M., Chierchia, G., Luzzatti, C. (2006). Noun–verb dissociation in aphasia: The role of imageability and functional locus of the lesion. *Neuropsychologia* 44: 73–89
- Crutch, S. & Warrington, E. (2003). The selective impairment of fruit and vegetable knowledge: a multiple processing channels account of fine-grain category specificity. *Cognitive Neuropsychology* 20:355-372.
- Crutch, S. J., & Warrington, E. K. (2005). Abstract and concrete concepts have structurally different representational frameworks. *Brain*, 128, 615–627.
- Damasio, H., Grabowski, T., Tranel, D., Hichwa, R. & Damasio, A. (1996). A neural basis for lexical retrieval. *Nature* 380, 499–505.
- Damasio, H. & Damasio, A. (1989) *Lesion Analysis in Neuropsychology*. New York: Oxford University Press

Damasio, H., Tranel, D., Grabowski, T., Adolphs R. & Damasio, A. (2004). Neural systems behind word and concept retrieval. *Cognition* 92, 179–229.

DeAngelis L.M. (2001) Brain tumours; *The New England Journal of Medicine*, 344,114–123.

Deese, J. (1965). *The structure of associations in language and thought*. Baltimore: Johns Hopkins Press

De Renzi, E. & Faglioni, P. (1978). Normative data and screening power of a shortened version of the token test. *Cortex* 14, 41–49.

Duffau, H., Capelle, L., Sichez, J-P., Faillot, T., Abdennour, L., Law Koune, J. D. et al. (1999). Intra-operative direct electrical stimulations of the central nervous system: the Salpêtrière experience with 60 patients. *Acta Neurochirurgica*, 141, 1157-1167

Duffau, H., Capelle, L., Sichez, N., Denvil, D., Lopes, M., Sichez, J-P, Bitar, A. et al. (2002). Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations: an anatomo-functional study. *Brain* 125, 199-214

Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Lopes M, et al. (2003). Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation; *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 901-7.

Duffau H. (2005). Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity; *Lancet Neurology*, 4, 476–86.

Duffau, H., Gatignol, P., Moritz-Gasser, S. & Mandonnet, E. (2009). Is the left uncinate fasciculus essential for language? A cerebral stimulation study. *Journal of Neurology*, 256, 382–9.

Duffau, H. (2010). Introduction. Surgery of gliomas in eloquent areas: from brain hodotopy and plasticity to functional neurooncology. *Neurosurgical focus*, 28

Ebeling, U. & von Cramon, D. (1992), Topography of the uncinate fascicle and adjacent temporal fiber tracts. *Acta Neurochirurgica*, 115, 143–14

Farah. M.J. & McClelland, J.L. (1991). A computational model of semantic memory impairment: modality specificity and emergent category specificity. *Journal of Experimental Psychology: General*, 120, 339–57.

Fery, P., Vincent, E., Bredart, S. (1995). Personal name anomia: a single case study. *Cortex*, 31: 191–8.

- Fiebach, C. J., Friederici, A. D., Müller, K., von Cramon, D. Y., & Hernandez, A. E. (2003). Distinct brain representations for early and late learned words. *NeuroImage*, *19*, 1627-1637.
- Franklin, S., Howard, D., & Patterson, K. (1995). Abstract word anomia. *Cognitive Neuropsychology*, *12*, 549–566.
- Friman, O. et al. (2006). A bayesian approach for stochastic white matter tractography. *IEEE transactions on medical imaging*, *25*, 965–978
- Fujie, S., Namiki, C., Nishi, H., Yamada, M., Miyata, J., Sakata, D., et al. (2008). The role of the uncinate fasciculus in memory and emotional recognition in amnesic mild cognitive impairment. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders*, *26*, 432–9.
- Funnell, M. G., Corballis, P. M., & Gazzaniga, M. S. (2001). Hemispheric processing asymmetries: Implications for memory. *Brain Cogn*, *46*, 135-139.
- Gaffan D. (2001), What is a memory system? Horel's critique revisited. *Behavioural Brain Research*, *127*, 5–11.
- Gaffan, D. & Wilson, C.R. (2008). Medial temporal and prefrontal function: recent behavioural disconnection studies in the macaque monkey. *Cortex*, *44*, 928-35.
- Gainotti, G. (2000). What the locus of brain lesion tells us about the nature of the cognitive defect underlying category-specific disorders: a review. *Cortex* *36*, 539–559.
- Garrett, M. C., Pouratian, N., & Liao, L.M. (2012). Use of Language Mapping to Aid in Resection of Gliomas in Eloquent Brain Regions, *Neurosurgery Clinics of North America*, *23*,497-506.
- Gerlach, C. (2007). A review of functional imaging studies on category specificity. *Journal of cognitive sciences*, *19*, 296-314.
- Giovagnoli, A. R., Del Pesce, M., Mascheroni, S., Simoncelli, M., Laiacina, M., Capitani, E. (1996). Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Italian journal of neurological science*, *17*: 305-309
- Giussani, C., Bello, L., Demonet, J.F., Lauwers-Cances, V., Papagno, C., Gaini, S.M., et al. (2009). Who is who? Famous face naming areas. *Journal of Neurosurgery*, *110*, 289–99.
- Glosser, G., Salvucci, A. E., & Chiaravalloti, N. D. (2003). Naming and recognizing famous faces in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, *61*, 81–86.
- Gorno-Tempini, M.L., Price, C.J., Josephs, O., Vandenberghe, R., Cappa, S.F., Kapur N, et al. (1998). The neural systems sustaining face and proper-name processing. *Brain*; *121*, 2103–18.

- Grabowski, T.J., Damasio, H., Tranel, D., Boles Ponto, L.L., Hichwa, R.D. & Damasio A. (2001). A Role for Left Temporal Pole in the Retrieval of Words for Unique Entities. *Human Brain Mapping*, 13, 199-214
- Hagmann, P., Cammoun, L., Martuzzi, R., Maeder, P., Clarke, S., Thiran, J. P., & Meuli, R. (2006). Hand preference and sex shape the architecture of language networks. *Human Brain Mapping*, 27, 828–835.
- Harris, D.M. (1995). Selective impairment of the retrieval of people's names: a case of category specificity. *Cortex*, 31: 575–82.
- Hart, J., Berndt, R.S. & Caramazza (1985). Category-specific naming deficit following cerebral infarction. *Nature*, 316, 439-440
- Heilman, K.M. & Watson, R.T. (2008). The disconnection apraxias. *Cortex*, 44, 975-982.
- Heimans, J.J., Reijneveld, J.C. (2012). Factors affecting the cerebral network in brain tumor patients. *Journal of neurooncology*, 108, 231-7
- Herholz, K., Ehlen, P., Kessler, J., Strotmann, T., Kalbe, E., Markowitsch, H-J. (2001). Learning face-name associations and the effect of age and performance: a PET activation study. *Neuropsychologia*, 39, 643–50.
- Hillis, A. & Caramazza, A., (1991). Category-specific naming and comprehension impairment: a double dissociation. *Brain*, 114, 2081–2094.
- Horel, J.A. (1978). The neuroanatomy of amnesia: a critique of the hippocampal memory hypothesis. *Brain*, 101, 403–445.
- Horel, J.A & Misantone, L.J. (1975). The Kluver–Bucy syndrome produced by partial isolation of the temporal lobe. *Experimental Neurology*, 42, 101–112.
- Horel, J.A. & Misantone, L.J. (1976). Visual discrimination impaired by cutting temporal lobe connections. *Science*, 193, 336–338.
- Hoffman, P., & Lambon Ralph, M. A. (2011). Reverse concreteness effects are not a typical feature of semantic dementia: Evidence for the hub-and-spoke model of conceptual representation. *Cerebral Cortex*, 21, 2103–2112.
- Kech, T., Mrsic-Flogel, T.D., Vaz Alfonso, M., Eysel, U.T., Bonhoeffer, T. & Hubener, M.(2008). Massive restructuring of neuronal circuits during functional reorganization of adult visual cortex. *Nature Neuroscience*. 11, 1162–1167.
- Kiehl, K.A., Liddle, P.F., Smith, A.M., Mendrek, A., Forster, B.B. & Hare, R.D. (1999). Neural pathways involved in the processing of concrete and abstract words. *Human brain mapping*, 7, 225-33.

- Kier E. L., Staib, L.H., Davis, L.M. & Bronen, R.A. (2004). MR Imaging of the Temporal Stem: Anatomic Dissection Tractography of the Uncinate Fasciculus, Inferior Occipitofrontal Fasciculus, and Meyer's Loop of the Optic Radiation. *American Journal of Neuroradiology* 25, 677–691
- Kriegeskorte, N., Mur, M., Ruff, D.A., Kiani, R., Bodurka, J., Esteky, H. et al. (2008). Matching categorical object representations in inferior temporal cortex of man and monkey. *Neuron*, 60, 1126-41
- Kujala, T., Alho, K. & Naatanen, R. (2000). Cross-modal reorganization of human cortical functions. *Trends in Neurosciences*. 23, 115–120.
- Ilmberger, J., Ruge, M., Kreth, F.W., Briegel, J., Reulen, H.J. & Tonn, J.C. (2008). Intraoperative mapping of language functions: a longitudinal neurolinguistic analysis, *Journal of Neurosurgery*, 109: 583-592
- Jefferies, E., Baker, S. S., Doran, M., & Lambon Ralph, M. A. (2007). Refractory effects in stroke aphasia: A consequence of poor semantic control. *Neuropsychologia*, 45, 1065–1079.
- Jessen, F., Heun, R., Erb, M., Granath, D-O., Klose, U., Papassotiropoulos, A., et al. (2000). The concreteness effect: Evidence for dual-coding and contextavailability. *Brain and Language*, 74, 103–112.
- Johansen-Berg, H. & Behrens, T.E.J. (2009). "*Diffusion MRI, from a quantitative measurement to in vivo neuroanatomy*" Elsevier
- Laiacona, M., Inzaghi, M.G., De Tanti, A. & Capitani, E. (2000). Wisconsin card sorting test: a new global score, with Italian norms, and its relationship with the Weigl sorting test *Neurological Sciences* Volume 21, 279-291
- Lambon Ralph, M. A., Lowe, C., & Rogers, T. T. (2007). Neural basis of category-specific semantic deficits for living things: Evidence from semantic dementia, HSVE and a neural network model. *Brain*, 130, 1127–1137.
- Levine, B., Black, S. E., Cabeza, R., Sinden, M., Mcintosh, A. R., Toth, J. P. et al. (1998), Episodic Memory and the self in a case of isolated retrograde amnesia. *Brain*; 121, 1951-1973
- Loiselle, M., Rouleau, I., Khoa Nguyen, D., Dubeau, F. Macoir, J., Whatmough, C., et al. (2012). Comprehension of concrete and abstract words in patients with selective anterior temporal lobe resection and in patients with selective amygdalo-hippocampectomy. *Neuropsychologia* 50, 630-639
- Luzzatti, C. & Davidoff, J. (1994). Impaired retrieval of object-color knowledge with preserved color naming. *Neuropsychologia*, 32, 1–18.
- Macoir, J. (2008). Is a plum a memory problem? Longitudinal study of the reversal of concreteness effect in a patient with semantic dementia. *Neuropsychologia*, 47, 518–535.

- Mahon, B. & Caramazza, A. (2009). Concepts and categories: a cognitive neuropsychological perspective. *Annual Review of Psychology*. 60, 27–51.
- Mahon, B. & Caramazza, A. (2011). What drives the organization of object knowledge in the brain?. *Trends in cognitive science*. 15, 97–103.
- Mahon, B., Anzellotti, S., Schwarzbach, J., Zampini, M. & Caramazza, A. (2009). Category specific organization in the human brain does not require visual experience. *Neuron* 63, 397–405.
- Markowitsch, H.J. (1995). Which brain regions are critically involved in the retrieval of old episodic memory? *Brain Research Brain Research Reviews*: 21, 117-27
- Marshall, J., Pring, T., Chiat, S., & Robson, J. (1996). Calling a salad a federation: An investigation of semantic jargon. Part 1. Nouns. *Journal of Neurolinguistics*, 9, 237–250.
- Martin A. (2001). Functional neuroimaging of semantic memory. In *Handbook of Functional NeuroImaging of Cognition*, ed. R Cabeza, A Kingstone, 153–86. Cambridge, MA: MIT Press
- Martin, A. (2007). The Representation of Object Concepts in the Brain *Annual Review of Psychology* 58, 25-45
- Martin, A., Wiggs, C., Ungerleider, L., Haxby, J. (1996). Neural correlates of category specific knowledge. *Nature* 379, 649–652.
- Mattioli, F. (2008). The reverse of the concreteness effect. In *Talk presented at the 46th annual conference of the academy of Aphasia* Turku (Finland), October, (pp.19–21).
- McCarty, R.A. & Warrington E.K. (1985). Category-specific in agrammatic patient: the relative impairment of verbal retrieval and comprehension. *Neuropsychologia*, 23, 709-727
- Mellet, E., Tzourio, N., Denis, M., & Mazoyer, B. (1998). Cortical anatomy of mental imagery of concrete nouns based on their dictionary definition. *NeuroReport*, 9, 803–808.
- Meunier, S., Duffau, H., Garnero, L., Capelle, L. & Ducorps, A. (2000). Comparison of the somatosensory cortical mapping of the fingers using a whole head magnetoencephalography (MEG) and direct electrical stimulations during surgery in awake patients; *NeuroImage*, 15, 58-68
- Miceli, G., Laudanna, A., Burani, C., Capasso, R. (1994). *Batteria per l'analisi dei deficit afasici*. B.A.D.A. Roma: CEPSAG.

- Miceli, G., Fouch, E., Capasso, R., Shelton, J.R., Tomaiuolo, F. & Caramazza, A. (2001). The dissociation of color from form and function knowledge. *Nature Neuroscience*, 4, 662-7
- Mori, S., Crain, B., Chacko, V. & van Zijl, P. (1999). Three dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*, 45, 265–269.
- Nestor, P.G., Kubicki, M., Gurrera, R.J., Niznikiewicz, M., Frumin, M., McCarley, R.W. et al. *Neuropsychology*, 18, 629-637
- Neville, H. & Bavelier, D. (2002). Human brain plasticity: evidence from sensory deprivation and altered language experience. *Progress in Brain Research*, 138, 177–188.
- Nittono, H., Suehiro, M., Hori, T. (2002) Word imageability and N400 on an incidental memory paradigm. *International Journal of Psychophysiology*, 44, 219-229
- Noppeney, U., Patterson, K., Tyler, L. K., Moss, H., Stamatakis, E. A., Bright, P., et al. (2007). Temporal lobe lesions and semantic impairment: A comparison of herpes simplex virus encephalitis and semantic dementia. *Brain*, 130, 1138–1147.
- Novelli, G., Papagno, C., Capitani, E., Laiacona, M., Vallar, G., Cappa, S. (1986). Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su soggetti normali. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria* 47: 477-506
- Ojemann, G., Ojemann, J., Lettich, E., & Berger, M. (1989) Cortical language localization in left, dominant hemisphere: an electrical stimulation mapping investigation in 117 patients *Neurosurgery*, 71, 316–326
- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113
- Orsini, A., Grossi, D., Capitani E., Laiacona M., Papagno C., Vallar G. (1987). Verbal and spatial immediate memory span: normative data from 1355 adults and 1112 children. *Italian journal of neurological sciences* 8, 539-48
- Osterreith, P.A.(1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives Psychologie* 30: 206-356.
- Paivio, A. (1971) *Imagery and verbal processes*. New York: Holt, Rinehart & Winston
- Paivio, A. (1986) *Mental representations: A dual-coding approach*. New York: Oxford University Press
- Paivio, A. (1991) Dual-coding theory: Retrospect and current status. *Canadian Journal of Psychology*, 45, 255-287

- Papagno, C. & Capitani, E. (1998). Proper name anomia: A case with sparing of the first-letter knowledge *Neuropsychologia* 36, 669-679.
- Papagno, C. & Capitani, E. (2001). Slowly progressive aphasia: a four-year follow-up study *Neuropsychologia* 39, 678-686.
- Papagno, C., Fogliata A., Catricalà E., Miniussi, C. (2009). The lexical processing of abstract and concrete nouns. *Brain Research*, 1263, 78-86
- Parisi, D., Pizzamiglio, L. (1970). Syntactic comprehension in aphasia. *Cortex* 6: 204–215
- Perani, D., Cappa, S. F., Schnur, T., Tettamanti, M., Collina, S., Rosa, M. M., et al. (1999). The neural correlates of verb and noun processing: A PET study. *Brain*, 122, 2337-2344.
- Penfield W., & Roberts L. (1959), *Speech and brain-mechanisms*, Princeton (N.J.): Princeton University Press, London: Oxford University Press
- Proverbio, A.M., Lilli S., Semenza, C. & Zani A. (2001). ERP indexes of functional differences in brain activation during proper and common names retrieval. *Neuropsychologia*, 39, 815–27.
- Redding, G.M. & Wallace, B. (2010). Impaired processing of relative distances between features and of the eye region in acquired prosopagnosia - Two sides of the same holistic coin? *Cortex*, 46, 390-396.
- Reinkemeier, M., Markowitsch, H.J., Rauch, M., Kessler, J. (1997). Differential impairments in recalling people's names: a case study in search of neuroanatomical correlates. *Neuropsychologia*, 35: 677–84.
- Riddoch, M.J., Humphreys, G.W., Coltheart, M. & Funnell, E. (1988). Semantic systems or system? Neuropsychological evidence re-examined. *Cognitive Neuropsychology*, 5, 3–25.
- Riesenhuber, M. (2007). Appearance isn't everything: news on object representation in cortex. *Neuron*, 55, 341–344.
- Rizzo, S., Venneri, A., Papagno, C. (2002). Famous face recognition and naming test: a normative study. *Neurological Sciences* 23: 153-159
- Rogers, T.T., Hocking, J., Mechelli, A., Patterson, K. & Price, C. (2005). Fusiform activation to animals is driven by the process, not the stimulus. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 434–445.
- Rogers, T.T., Patterson, K. & Graham, K. (2007). Colour knowledge in semantic dementia: It is not all black and white *Neuropsychologia* 45, 3285-3298.

- Ross, E.D. (2008). Sensory-specific amnesia and hypoemotionality in humans and monkeys: Gateway for developing a hodology of memory. *Cortex*, 44, 1010–1022
- Samson, D. & Pillon, A. (2003) A case of impaired knowledge for fruit and vegetables. *Cognitive Neuropsychology*, 20, 373-400.
- Sanai, N., Mirzadeh, Z. & Berger, M.S. (2008). Functional Outcome after Language Mapping for Glioma Resection *The New England journal of medicine*, 358, 18-27
- Sartori, G., & Job, R. (1988). The oyster with four legs: a neuropsychological study on the interaction of visual and semantic information. *Cognitive Neuropsychology*, 5, 105–132.
- Shapiro, K. & Caramazza, A. (2003). The representation of grammatical categories in the brain. *Trends in cognitive sciences*, 7, 201-6
- Sheridan, J. & Humphreys, G.W. (1993). A verbal-semantic category-specific recognition impairment. *Cognitive Neuropsychology*, 10, 143-184
- Shibahara, N., & Lucero-Wagoner, B. (2002). Hemispheric asymmetry in accessing word meanings: concrete and abstract nouns. *Percept Mot Skills*, 94, 1292-1300.
- Schmahmann, J.D., Pandya, D.N., Wang, R., Dai, G., D’Arceuil, H.E., de Crespigny, A.J., et al. (2007) Association fiber pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*, 130, 630–53.
- Schneider, R.C., Crosby, E.C., Bagchi, B.K. & Calhoun, H.D. (1961). Temporal or occipital hallucinations triggered from frontal lobe lesions. *Neurology*, 11, 172–179
- Schneider, R.C., Crosby, E.C. & Farhat, S.M. (1965). Extratemporal Lesions Triggering the Temporal-Lobe Syndrome: The Role of Association Bundles. *Journal of Neurosurgery*, 22, 246-263.
- Schwanenflugel, P. J., & Shoben, E. J. (1983). Differential context effects in the comprehension of abstract and concrete verbal materials. *Journal of experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 9, 82–102.
- Schwanenflugel, P. (1991). Why are abstract concepts hard to understand? In P. J. Schwanenflugel (Ed.), *The psychology of word meanings* (pp. 223-250). Hillsdale, NL: Erlbaum.
- Semenza, C. (2006). Retrieval pathways for common and proper names. *Cortex* 42, 884–91.
- Semenza, C. (2009). The neuropsychology of proper names. *Mind & Language* 24, 347–69.

- Semenza, C. (2011). Naming with proper names: the left temporal pole theory *Behavioural Neurology* 24, 277-284
- Semenza, C. & Zettin C. (1989). Evidence from aphasia for proper names as pure referring expressions. *Nature*, 342: 678–9.
- Sirigu, A., Duhamel, J.-R., & Poncet, M. (1991). The role of sensorimotor experience in object recognition. *Brain*, 114, 2555–2573.
- Snowden, J. S., Goulding, P. J., & Neary, D. (1989). Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology*, 2, 167–182.
- Spinnler, H., Tognoni, G. (editors) (1987). Standardizzazione e taratura di test neuropsicologici. Gruppo italiano per lo studio neuropsicologico dell'invecchiamento. *Italian journal of neurological sciences* 6 (Suppl. 8)
- Squire, L.R. & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 20, 253
- Strain, E., Paterson, K. & Seidenberg, M.S., (1995) Semantic effect in single-word naming. *Journal of experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 21, 1140-1154
- Stuss, D.T. & Knight, R.T. (2002). *Principles of Frontal Lobe Function*. Oxford: Oxford University Press.
- Thiebaut de Schotten, M., Urbanski, M., Duffau, H., Volle, E., Lévy, R., Dubois B. et al. (2005). Direct evidence for a parietal–frontal pathway subserving spatial awareness in humans, *Science*, 5744,2226–2228
- Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Forkel, S.J., Simmons, A., Vergani, F., Murphy, D.G.M., et al. (2011a). A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nature Neuroscience*, 14, 1245-1246
- Thiebaut de Schotten, M., ffytche, D.H., Bizzi, A., Dell'Acqua, F., Allin, M., Walshe, M., et al. (2011b) Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *NeuroImage*, 54,49-59.
- Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Valabregue, R., & Catani, M. (2012). Monkey to human comparative anatomy of the frontal lobe association tracts. *Cortex*, 48, 82-96.
- Thiel, A., Herholz, K., Koyuncu, A., Ghaemi, M., Kracht, L.W., Habedank, B. et al. (2001). Plasticity of language networks in patients with brain tumors: a positron emission tomography activation study. *Annals of Neurology*, 50, 620–629.

- Thomas, C., Avidan, G. Humpreys, K., Jung, K.J., Gao, F. & Behrmann, M., (2009). Reduced structural connectivity in ventral visual cortex in congenital prosopagnosia. *Nature Neuroscience*, 12, 29–31.
- Tranel, D. (2006). Impaired naming of unique landmarks is associated with left temporal polar damage. *Neuropsychology*, 20, 1–10.
- Tranel, D., Damasio, H. & Damasio, A. (1997). A neural basis for the retrieval of conceptual knowledge. *Neuropsychologia*, 35, 1319–1327.
- Tyler L., Moss, H.E., Durrant-Peatfield, M.R. & Levy, J.P. (2000). Conceptual structure and the structure of concepts: a distributed account of category-specific deficits. *Brain and Language*, 75: 195–231.
- Tyler, L., & Moss, H. (2001). Towards a distributed account of conceptual knowledge. *Trends in cognitive science*, 5, 244–252.
- Warrington, E. K. (1975). The selective impairment of semantic memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 27, 635–657.
- Warrington, E.K., McCarthy, R. (1983). Category specific access dysphasia. *Brain*, 106, 859–78
- Warrington, E. K. (1984). *Recognition memory test manual*. Windsor, England: NFER Nelson.
- Warrington, E.K. & Shallice, T. (1984). Category-specific semantic impairments. *Brain* 107, 829-859.
- Whatmough, C., Verret, L., Fung, D., & Cherkow, H. (2004). Common and contrasting areas of activation for abstract and concrete concepts: An H2 15O PET study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 1211–1226.
- Wernicke, C. (1874). *Der aphasische Symptomencomplex*. Breslau: Kohn und Weigert.
- Wong, S.W., Jong, L., Bandur, D., Bihari, F., Yen, Y.F., Takahashi, A.M. et al. (2009). Cortical reorganization following anterior temporal lobectomy in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 63, 518–525.
- Woods, R. P., Mazziotta, J. C., & Cherry, S. R. (1993). MRI-PET registration with automated algorithm; *Journal of Computer Assisted Tomography*, 17: 536-46.
- Yamada, K. et al., (2009) "MR tractography: a review of its clinical applications" - *Journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine* 8, 165-74
- Yaniv, A., & Ofer, P. (2008). Diffusion Tensor Imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *Journal of Molecular Neuroscience*, 34, 51–61

Yasmin H., Nakata, Y., Aoki, S., Abe, O., Sato, N., Nemoto, K. et al. (2008), Diffusion abnormalities of the uncinate fasciculus in Alzheimer's disease: diffusion tensor tract-specific analysis using a new method to measure the core of the tract. *Neuroradiology* 50, 293–299

Yi, H. A., Moore, P., & Grossman, M. (2007). Reversal of the concreteness effect for verbs in patients with semantic dementia. *Neuropsychology*, 21, 9–19.

Yucus, C.J. & Tranel, D. (2007). Preserved proper naming following left anterior temporal lobectomy is associated with early age of seizure onset. *Epilepsia*; 48, 2241–52.

Zappalà, G., Thiebaut de Schotten, M., & Eslinger, P.J. (2012). What can we gain with diffusion tensor imaging. *Cortex*, 48, 156-165.

Zeger, S. & Liang, K. (1986). Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*, 73, 13–22.

Appendice

Stimoli utilizzati nel Test di Similarità (Cap.4)

	Target	Risposta	Risposta		
1	astratte fedeltà	ok	onestà	no	tradimento
2	concrete piede	no	petto	ok	gamba
3	concrete cicogna	ok	nido	no	cuccia
4	astratte delusione	ok	fallimento	no	trionfo
5	concrete infermiere	no	spada	ok	siringa
6	astratte maturità	no	giovinezza	ok	vecchiaia
7	astratte tristezza	no	innamoramento	ok	lutto
8	concrete mucca	ok	toro	no	giraffa
9	astratte egoismo	no	altruismo	ok	individualismo
10	concrete terrazzo	no	pentola	ok	vaso
11	concrete pirata	ok	marinaio	no	bersagliere
12	astratte timidezza	no	euforia	ok	esitazione
13	astratte umorismo	ok	comicità	no	drammaticità
14	concrete cucchiaino	no	bicchiere	ok	coltello
15	astratte ansia	no	calma	ok	angoscia
16	concrete martello	ok	falegname	no	barista
17	astratte negazione	ok	smentita	no	convalida
18	concrete grano	no	patata	ok	mais
19	concrete capello	no	macellaio	ok	parrucchiere
20	astratte ambizione	ok	prepotenza	no	umiltà
21	concrete monte	no	pianura	ok	collina
22	astratte provocazione	ok	duello	no	tregua
23	astratte debito	no	abbondanza	ok	deficit
24	concrete carota	ok	coniglio	no	gallina
25	astratte affetto	ok	calore	no	odio
26	concrete neonato	no	cuccia	ok	culla
27	concrete enciclopedia	ok	dizionario	no	quaderno
28	astratte miseria	no	abbondanza	ok	scarsità
29	astratte accelerazione	no	staticità	ok	dinamismo
30	concrete scoiattolo	ok	ghianda	no	mandorla
31	astratte divisione	ok	lite	no	armonia
32	concrete faro	no	candela	ok	lampione
33	astratte svago	no	disgusto	ok	letizia
34	concrete allenatore	ok	sportivo	no	cantante
35	concrete pelliccia	no	elefante	ok	volpe
36	astratte nervosismo	ok	inquietudine	no	distensione
37	concrete collana	no	berretto	ok	bracciale

38	astratte	egoismo	ok	avarizia	no	beneficienza
39	concrete	tenda	ok	campeggio	no	hotel
40	astratte	malvagità	no	premura	ok	meschinità
41	astratte	prontezza	ok	riflesso	no	rilassamento
42	concrete	verme	no	colomba	ok	serpente
43	astratte	rapidità	no	lentezza	ok	celerità
44	concrete	monaco	ok	saio	no	camice
45	astratte	preoccupazione	ok	sofferenza	no	benessere
46	concrete	borsa	no	busta	ok	valigia
47	concrete	formaggio	ok	topo	no	orso
48	astratte	calamità	no	privilegio	ok	avversità
49	astratte	fedeltà	no	rivalità	ok	alleanza
50	concrete	pirata	ok	benda	no	lente
51	astratte	bugia	no	esattezza	ok	menzogna
52	concrete	penna	ok	matita	no	gomma
53	astratte	trasgressione	no	ricompensa	ok	sanzione
54	concrete	automobile	ok	camion	no	nave
55	astratte	gelosia	ok	incertezza	no	serenità
56	concrete	pittore	ok	museo	no	palcoscenico
57	astratte	maturità	no	semplicità	ok	saggezza
58	concrete	scoiattolo	no	ippopotamo	ok	furetto
59	astratte	disprezzo	ok	disgusto	no	esaltazione
60	concrete	caserma	no	operaio	ok	soldato
61	astratte	bontà	ok	carità	no	egoismo
62	concrete	cicogna	no	farfalla	ok	airone
63	astratte	umorismo	no	austerità	ok	allegria
64	concrete	neonato	ok	bebè	no	adulto
65	astratte	intimità	ok	affiatamento	no	discordia
66	astratte	timidezza	no	disinvoltura	ok	soggezione
67	concrete	martello	ok	trapano	no	motosega
68	astratte	divisione	ok	distacco	no	unione
69	concrete	focaccia	no	barbiere	ok	fornaio
70	astratte	uguaglianza	ok	uniformità	no	disparità
71	astratte	ambizione	no	disinteresse	ok	aspirazione
72	concrete	scimmia	ok	gorilla	no	trota
73	astratte	provocazione	no	conforto	ok	istigazione
74	concrete	pelliccia	ok	cappotto	no	pantalone
75	astratte	malvagità	no	innocuità	ok	delinquenza
76	concrete	piede	ok	scarpe	no	maglia
77	astratte	ansia	no	riposo	ok	sofferenza
78	astratte	tristezza	ok	malinconia	no	baeatitudine
79	concrete	infermiere	ok	chirurgo	no	bancario
80	astratte	debito	ok	scadenza	no	acquisto
81	concrete	collana	no	farmacista	ok	gioielliere

82	concrete	formaggio	ok	ricotta	no	gelato
83	astratte	bugia	no	cortesìa	ok	torto
84	concrete	penna	no	scultore	ok	studente
85	astratte	gelosia	ok	invidia	no	ammirazione
86	concrete	grano	no	serbatoio	ok	fienile
87	astratte	affetto	no	contrasto	ok	intesa
88	astratte	miseria	ok	povertà	no	prosperità
89	concrete	allenatore	ok	stadio	no	teatro
90	astratte	negazione	no	contentezza	ok	amarezza
91	concrete	enciclopedia	no	comodino	ok	scaffale
92	astratte	prontezza	ok	destrezza	no	pigrizia
93	astratte	calamità	ok	rovina	no	incolumità
94	concrete	mucca	no	officina	ok	fattoria
95	astratte	accelerazione	ok	anticipazione	no	rallentamento
96	concrete	carota	no	cavolo	ok	sedano
97	concrete	faro	ok	molo	no	parcheggio
98	astratte	rapidità	no	ozio	ok	scatto
99	astratte	trasgressione	ok	infrazione	no	osservanza
100	concrete	cucchiaino	ok	brodo	no	prosciutto
101	astratte	nervosismo	no	sopportazione	ok	intolleranza
102	concrete	tenda	no	grotta	ok	capanna
103	concrete	automobile	ok	sedile	no	panchina
104	astratte	preoccupazione	ok	ansia	no	tranquillità
105	concrete	monte	no	autostrada	ok	sentiero
106	astratte	delusione	ok	insoddisfazione	no	appagamento
107	concrete	terrazzo	ok	balcone	no	cantina
108	concrete	monaco	no	psicologo	ok	frate
109	astratte	disprezzo	ok	offesa	no	complimento
110	concrete	pittore	no	commesso	ok	scultore
111	astratte	bontà	ok	generosità	no	crudeltà
112	concrete	caserma	no	discoteca	ok	questura
113	concrete	verme	ok	mela	no	arancia
114	astratte	intimità	ok	confidenza	no	diffidenza
115	concrete	focaccia	no	biscotto	ok	panino
116	astratte	uguaglianza	ok	proporzione	no	squilibrio
117	concrete	borsa	no	diploma	ok	documenti
118	astratte	svago	ok	distrazione	no	oppressione
119	concrete	capello	no	dente	ok	baffo
120	concrete	scimmia	ok	zoo	no	stalla