

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA**

Facoltà di Psicologia

Dottorato di Ricerca in Psicologia Sperimentale, Linguistica  
e Neuroscienze Cognitive – Ciclo XXV



**MEMORIA VERBALE  
NEI PAZIENTI CON GLIOMA CEREBRALE**

Tutor: Prof.ssa Costanza Papagno

Tesi di Dottorato di:  
Alessandro Comi  
Matricola n.° 051533

Anno Accademico 2013/2014



*Ringrazio la prof.ssa Costanza Papagno per la supervisione rigorosa  
e il prof. Lorenzo Bello per il lavoro condiviso.*

*Ringrazio la collega e “maestra”, dott.ssa Alessandra Casarotti per la tutorship  
e per la condivisione umana e professionale di questi anni di studio e lavoro.*

*Ringrazio il dottor Alberto Pisoni per avermi pazientemente introdotto  
ai segreti del VLMS.*



INTRODUZIONE .....	7
I. TUMORI CEREBRALI E FUNZIONAMENTO COGNITIVO ....	10
II. MEMORIA VERBALE A BREVE TERMINE .....	13
1. Il modello della memoria a breve termine .....	13
2. Correlati neurali della memoria a breve termine .....	16
3. Pazienti con deficit selettivo di MBT .....	21
III. MEMORIA DICHIARATIVA E APPRENDIMENTO VERBALE .....	22
1. Memorie a lungo termine: modelli e teorie .....	22
1.1 Teorie interpretative .....	23
2. Memoria semantica: clinica e correlati neurali .....	25
2.1 Valutazione della memoria semantica .....	28
3. Memoria episodica: clinica e correlati neurali .....	28
3.1 Valutazione della memoria episodica .....	32
IV. CONSEGUENZE DELLA CRESCITA TUMORALE SUI SISTEMI DI MEMORIA .....	34
1. Introduzione .....	34
2. Materiali e metodi .....	35
2.1 Soggetti .....	35
2.2 Test comportamentali .....	36
2.3 Imaging e analisi VLSM .....	37
3. Risultati .....	38
3.1 Sovrapposizione tra le mappe .....	38
3.2 Dati neuropsicologici .....	39
3.3 VLSM .....	40
4. Discussione .....	44

V. LOBECTOMIA TEMPORALE E MEMORIA VERBALE A LUNGO TERMINE .....	47
1. Introduzione .....	47
2. Materiali e metodi .....	49
2.1 Soggetti .....	49
2.2 Test comportamentali .....	51
2.3 Imaging e analisi VLMS .....	51
3. Risultati .....	53
3.1 Primo controllo post-operatorio (T1) .....	53
3.2 Follow-up a tre mesi (T2) .....	55
3.3 Sovrapposizione delle mappe VLMS .....	58
4. Discussione .....	61
VI. CORRELATI NEURALI DELLA MEMORIA A BREVE TERMINE VERBALE: UNO STUDIO IN AWAKE SURGERY..	64
1. Introduzione .....	64
2. Materiali e metodi .....	66
2.1 Soggetti .....	66
2.2 Metodi .....	66
2.3 Procedura chirurgica .....	68
2.4 Analisi statistica .....	69
3. Risultati .....	70
3.1 Digit Span .....	70
3.2 Symbol recognition .....	71
3.3 Stimolazione sottocorticale .....	74
4. Discussione .....	75
CONCLUSIONI .....	77
BIBLIOGRAFIA .....	79
APPENDICE .....	99

La memoria è un aspetto centrale nella vita quotidiana che risulta compromesso in molte patologie neurologiche. Capire come gli umani ricordano e quali sono i correlati neurali dei diversi sistemi di memoria è infatti uno degli interessi centrali delle neuroscienze.

Che la memoria non sia un sistema unitario è un concetto noto dal tardo XVIII secolo, quando nei suoi studi pionieristici William James (1890) distingueva tra memoria primaria e memoria secondaria; la stessa suddivisione, ripresa da Waugh & Norman (1965) è stata quindi meglio definita da Atkinson e Shiffrin (1968) che proposero una distinzione tra memoria a breve termine (MBT) e memoria a lungo termine (MLT). Studi successivi hanno suddiviso ulteriormente MBT e MLT in sottocomponenti distinte: Baddeley e Hitch (1974) hanno sostituito al concetto di MBT quello di Memoria di Lavoro (WM), una struttura tripartita costituita da un sistema di controllo attenzionale, l'esecutivo centrale, e due sottosistemi ausiliari, il circuito fonologico e il taccuino visuo-spaziale; più di recente, al modello originario è stata aggiunta una quarta componente chiamata buffer episodico, che rende conto della interazione tra MBT e MLT (Baddeley 2000). Anche la MLT è stata suddivisa in componenti separate: memoria implicita o non dichiarativa e memoria esplicita o dichiarativa (Cohen & Squire, 1980; Graf & Schacter, 1985). La memoria implicita comprende memoria procedurale, priming e condizionamento e riguarda le informazioni implicite, come le abilità percettive e motorie o le abitudini acquisite, in cui il ricordo avviene anche in assenza di consapevolezza; la memoria esplicita riguarda i ricordi consapevoli, come eventi specifici e la conoscenza generale del mondo (i.e. il significato delle parole) ed è stata a sua volta suddivisa in memoria episodica e memoria semantica (Tulving 1972)

Sono stati condotti numerosi studi per identificare i correlati anatomici dei sistemi di memoria: a partire dagli studi neuropsicologici di correlazione anatomo-clinica

sugli effetti delle lesioni dell'ippocampo (Scoville 1957, Milner 1966), i risultati degli studi sui pazienti con lesione cerebrale focale (Vallar et al., 1997; Vallar & Papagno, 2002) combinati a quelli di neuroimaging mediante PET (Awh et al., 1995, Paulesu et al., 2003) e fMRI (Henson et al., 2000) e di stimolazione rTMS (Romero et al., 2006) supportano l'ipotesi che i correlati anatomici della MBT coinvolgano un circuito di aree frontali e parietali sinistre: il lobulo parietale inferiore, in particolare il giro sovramarginale (BA 40) sarebbe il correlato neurale del magazzino fonologico a breve termine, la porzione posteriore della terza circonvoluzione frontale (BA 44 e BA 6) sarebbe invece il substrato anatomico del ripasso articolatorio (Papagno, 2010). Le conoscenze relative al correlato anatomico della MLT derivano invece dagli studi sulle lesioni del lobo temporale, che sembra svolgere un ruolo chiave nella memoria dichiarativa: la porzione mediale con la formazione amigdalo-ippocampale sembra essere critica per la memoria episodica, le aree temporali infero-laterali sembrano essere coinvolte nei processi di memoria semantica (Baddeley et al 2005). A questo proposito sono stati condotti numerosi studi sugli effetti dell'amigdalo-ippocampectomia nei pazienti operati per epilessia farmaco-resistente: secondo alcuni autori (Hermann et al. 1992, Gleissner et al. 2002) in questi pazienti, l'asportazione della formazione amigdalo-ippocampale sinistra provocherebbe deficit di memoria verbale e di apprendimento. Helmstaedter et al. (1997) sostengono invece che i deficit post-operatori dell'amigdalo-ippocampectomia unilaterale vadano spiegati con il coinvolgimento di altre strutture corticali (in particolare le regioni temporali anteriori) rimosse durante la procedura chirurgica che parteciperebbero a un circuito cortico-sottocorticale per la memoria dichiarativa verbale.

Oggetto di questa tesi è lo studio dei correlati neurali della memoria verbale in pazienti con glioma cerebrale. Si tratta di pazienti sottoposti ad asportazione di tumori, in cui le funzioni mnestiche sono state valutate mediante prove specifiche prima e dopo l'intervento chirurgico. In particolare la valutazione cognitiva dei pazienti con glioma consente di raccogliere informazioni circa l'impatto diretto dell'invasione neoplastica del parenchima cerebrale e di monitorare gli effetti



delle terapie (Papagno et al. 2012). L'indagine anatomo-funzionale si è inoltre avvalsa delle tecniche di mappaggio cerebrale in awake surgery laddove l'intervento è stato eseguito in anestesia asleep-awake per la rimozione dei tumori estesi alle aree del linguaggio.

Sono stati eseguiti tre studi. Nel primo studio si esamina l'effetto della crescita tumorale sulla memoria verbale: le valutazioni neuropsicologiche effettuate pre-intervento hanno permesso di identificare difficoltà conclamate o lievi compromissioni, che variano in funzione delle aree di infiltrazione tumorale; l'indagine anatomo-clinica ha confermato che i sistemi di memoria a breve termine, a lungo termine e memoria di lavoro abbiano correlati neurali distinti, che possono essere danneggiati in modo selettivo dall'infiltrazione tumorale. Il secondo valuta gli effetti della lobectomia temporale sulla memoria a lungo termine; le prove mnestiche somministrate a una settimana dall'intervento e dopo tre mesi hanno evidenziato prestazioni patologiche che non vanno incontro ad un rapido recupero nei pazienti che hanno subito la rimozione di un circuito cortico-sottocorticale esteso dalle regioni temporo-polari a quelle temporali mesiali; lo studio anatomico mediante voxel-based lesion-symptom mapping delle aree asportate ha permesso di verificare i correlati neurali di memoria semantica e apprendimento verbale. Il terzo studio esamina i correlati neurali della memoria verbale a breve termine in un gruppo di pazienti sottoposti a mappaggio cerebrale in awake surgery: la stimolazione corticale e sottocorticale diretta ha permesso di identificare direttamente un circuito fronto-parietale coinvolto nei processi di MBT; l'analisi degli errori registrati durante i test intraoperatori ha permesso inoltre di distinguere il substrato neurale delle due componenti del circuito fonologico. Questi risultati confermano che i pazienti con tumore cerebrale possono fornire dati interessanti sull'organizzazione delle funzioni cognitive.

# TUMORI CEREBRALI E FUNZIONAMENTO COGNITIVO

I gliomi sono tumori cerebrali che infiltrano il sistema nervoso centrale spesso in prossimità di aree eloquenti. Se attualmente queste lesioni espansive non possono essere curate, l'obiettivo centrale della terapia è quello di stabilizzare e cronicizzare la patologia allungando la sopravvivenza dei pazienti in presenza di elevati standard di qualità della vita, da un lato contenendo i sintomi, dall'altro mantenendo o migliorando il funzionamento fisico e cognitivo (Klein et al. 2012).

L'impatto funzionale dei trattamenti dei gliomi è oggetto di opinioni controverse in termini di efficacia, impatto sulla sopravvivenza in assenza di progressione di malattia e neurotossicità. Vi sono tuttavia sempre più evidenze a favore della chirurgia con mappaggio corticale e sottocorticale motorio e cognitivo: il mappaggio in *awake-neurosurgery* sembra essere la procedura più affidabile per massimizzare l'estensione della resezione chirurgica, mantenendo l'integrità funzionale di tutte le strutture corticali e sottocorticali coinvolte (Sanai et al. 2008); una recente meta-analisi conferma, infatti, che la chirurgia dei gliomi con mappaggio intraoperatorio permette una resezione più estesa delle lesioni e ha un impatto ridotto sul funzionamento cognitivo in termini di deficit neurologici e neuropsicologici a lungo termine (De Witt Hamer et al. 2012).

In questa prospettiva la valutazione neuropsicologica dei pazienti con glioma diviene un elemento centrale dell'iter diagnostico e terapeutico poiché consente di raccogliere informazioni circa l'impatto dell'invasione neoplastica sul funzionamento cognitivo e di monitorare gli effetti delle terapie in termini di

qualità di vita (Papagno et al. 2012). Assumendo che gli esiti funzionali del trattamento chirurgico e la qualità di vita salute-correlata siano direttamente correlati al funzionamento cognitivo (Klein et al. 2012), è fondamentale monitorare quest'ultimo durante l'iter terapeutico (Papagno et al. 2012; Satoer et al. 2014): all'esordio o comunque prima del trattamento, per verificare l'impatto diretto della neoplasia sul funzionamento cognitivo, per avere una baseline al fine di osservare eventuali variazioni nel tempo e per pianificare l'approccio chirurgico alla lesione; dopo il trattamento per monitorare gli effetti della chirurgia e per pianificare eventuali interventi riabilitativi.

Diversi studi hanno documentato la presenza di deficit conclamati all'esordio in uno o più domini cognitivi come il linguaggio, la memoria e le funzioni esecutive (Talacchi et al. 2010, Sanai et al. 2011, Santini et al. 2012, Satoer et al. 2012). Altri autori hanno messo in luce che il trattamento chirurgico o radioterapico dei gliomi può indurre un peggioramento seppur transitorio del quadro cognitivo (Peterson et al. 2001, Brown et al. 2003, Tucha et al. 2003, Bello et al. 2007, Duffau et al. 2008, Klein 2012).

Papagno et al. (2012) hanno monitorato il funzionamento cognitivo di 226 pazienti affetti da glioma con valutazioni ripetute nel tempo, prima e dopo l'intervento chirurgico, mettendo in luce un andamento tipico delle prestazioni ai test cognitivi caratterizzato da un repentino declino di tutte le prove nell'immediato post-operatorio, seguito da una ripresa pressoché completa entro tre mesi dalla procedura chirurgica. Secondo gli autori, il quadro clinico di questi pazienti varia in relazione alla localizzazione della lesione: i gliomi prefrontali sono spesso accompagnati da una riduzione dell'attenzione sostenuta, difficoltà nella presa di decisioni e nel pensiero strategico, afasia e deficit di memoria verbale a breve termine nell'emisfero dominante; i tumori del lobo temporale causano difficoltà di apprendimento verbale e difficoltà di linguaggio nell'emisfero dominante, deficit di apprendimento visuo-spaziale nell'emisfero destro; nei tumori del lobo parietale è possibile riscontrare sindrome di Gerstmann, deficit di memoria di lavoro e memoria verbale a breve termine

nell'emisfero dominante, negligenza spaziale unilaterale in quello controlaterale (Papagno et al. 2012, Satoer et al. 2014).

Va osservato, però, che nei pazienti con glioma a lento accrescimento, in ragione della riorganizzazione plastica della corteccia cerebrale (Holodny et al. 2001, Thiel et al. 2002), l'esame neuropsicologico non mette necessariamente in luce difficoltà conclamate, bensì di prestazioni che si attestano ai limiti dei valori normativi rivelando minime compromissioni o aree di fragilità (Morgan et al 1999, Papagno et al. 2012).

# MEMORIA VERBALE A BREVE TERMINE

## *1. Il modello della memoria a breve termine*

La memoria di lavoro è un sistema cognitivo che consente il mantenimento temporaneo di informazioni nella mente il tempo necessario per svolgere delle operazioni. La memoria a breve termine (MBT) verbale o Circuito Fonologico (phonological loop, PL), è un sottosistema della memoria di lavoro (Papagno, 2010).

Nel modello multicomponenziale della memoria di lavoro proposto da Baddeley e Hitch (1974, 2012), la MBT verbale si suddivide in due componenti: un magazzino fonologico a breve termine (phonological short term store, pSTS) e un processo di ripasso articolatorio (rehearsal); nel primo, a capacità limitata, gli item sono registrati in modo temporaneo come tracce che decadono nell'arco di circa due secondi; l'immagazzinamento può avvenire direttamente quando l'item viene presentato per via uditiva, oppure dopo ricodificazione fonologica quando la presentazione di un item verbale è visiva; il secondo processo, cioè il ripasso articolatorio, consiste in un ripasso vocale o sub-vocale, che impedisce il decadimento della traccia, o nel caso di materiale verbale presentato in modalità visiva, ne consente il trasferimento dopo la ricodifica fonologica (Baddeley, 1990). Il processo di ripasso articolatorio implica un "ricircolo" della traccia mnestica tra il magazzino a breve termine e il buffer fonologico di uscita (phonological output buffer), con una trasformazione continua delle rappresentazioni fonologiche in uscita in rappresentazioni fonologiche in entrata.

Il materiale verbale presentato in modalità uditiva accede direttamente al magazzino verbale a breve termine, per via acustica e codifica fonologica; l'immagazzinamento a breve termine di materiale verbale presentato visivamente (i.e. item scritti), implica una codifica in tre tappe sequenziali: a) la ricodifica, che trasforma il materiale verbale visivo in forma fonologica (conversione grafema-fonema); b) il ripasso articolatorio che trasferisce gli stimoli registrati fonologicamente al magazzino a breve termine, c) l'immagazzinamento vero e proprio nel pSTS, dove la traccia mnestica viene trattenuta temporaneamente ed è soggetta a decadimento o interferenza (Vallar & Cappa, 1987; Henson et al. 2000).

La capacità della memoria verbale a breve termine è misurata attraverso lo *span*, il maggior numero di item verbali non correlati (cifre, parole, lettere,...) che un soggetto è in grado di ripetere nello stesso ordine, immediatamente dopo la presentazione.

La suddivisione della memoria verbale a breve termine in componenti separate è giustificata da alcune osservazioni empiriche secondo cui il magazzino fonologico ed il ripasso articolatorio sarebbero soggetti a effetti differenti: da un lato l'*effetto di somiglianza fonologica* secondo cui è più difficile ricordare parole fonologicamente simili (i.e. casto, vasto, fasto) che parole fonologicamente differenti (i.e. uomo, pesce, vaso), dall'altro l'*effetto lunghezza*, per cui la memorizzazione a breve termine sarebbe peggiore per parole che richiedono più tempo per essere articolate anche se bilanciate per frequenza d'uso (Baddeley et al. 1975). L'effetto di somiglianza fonologica supporta la tesi che nel pSTS, le informazioni siano contenute in formato fonologico: l'effetto infatti viene meno se la lunghezza delle liste di item da ricordare aumenta al punto da rendere necessario l'utilizzo di altre strategie di codificazione (semantica o visiva) o un processo di apprendimento a lungo termine (Baddeley 2003). L'effetto lunghezza viene spiegato in modi differenti: Neath & Nairne, 1995, sostengono che le parole più lunghe siano più difficili da ricordare perché contengono un numero più

elevato di componenti; il modello di Baddeley invece chiama in causa la maggior complessità del processo di ripasso necessario per memorizzare le parole più lunghe: il tempo necessario all'articolazione subvocale determina infatti la prestazione nelle prove di ricordo seriale (Baddeley et al. 1975). A supporto di questa tesi alcune prove che utilizzano la *soppressione articolatoria* (i.e. l'articolazione ripetitiva di un suono irrilevante) per interferire con il ripasso, dimostrano che l'effetto lunghezza scompare sia per materiale verbale che per materiale visivo. La soppressione articolatoria abolisce anche l'effetto di somiglianza fonologica quando gli item verbali sono presentati visivamente poiché interferisce con la ricodifica fonologica non consentendo il ripasso (Levy 1971; Baddeley et al. 1984)

Altri studi documentano l'*effetto di eloquio irrilevante* (i.e. parole o sillabe senza senso) sulla rievocazione di sequenze di cifre: Colle & Welsh (1976) hanno mostrato che la MBT di sequenze di cifre presentate visivamente peggiora quando esse sono accompagnate da una voce che parla in una lingua straniera non familiare, che ai soggetti sperimentale è chiesto di ignorare; viceversa lo span non risente dell'interferenza di un rumore non strutturato. Questo effetto sembra sostenere l'ipotesi che il materiale verbale, benché irrilevante, abbia un accesso diretto al magazzino fonologico, e interferisca con le rappresentazioni fonologiche del materiale verbale presentato visivamente. Negli stessi compiti, la soppressione articolatoria elimina invece l'effetto dei suoni irrilevanti, perché interferisce con il ripasso impedendo che il materiale visivo verbale raggiunga il magazzino fonologico.

In sintesi, gli effetti di somiglianza fonologica, lunghezza delle parole, soppressione articolatoria e dell'eloquio irrilevante supportano il modello multicomponenziale della MBT verbale in cui è giustificata una distinzione funzionale tra magazzino fonologico e ripasso articolatorio.

## *2. Correlati neurali della memoria a breve termine*

Le attuali conoscenze sui correlati neurali della MBT verbale provengono da studi neuropsicologici di correlazione anatomo-clinica nei pazienti con lesioni cerebrali focali, da studi di neuroimmagine mediante risonanza magnetica funzionale e tomografia a emissione di positroni, e più recentemente da studi di stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS).

Gli studi più tradizionali sui pazienti con lesioni cerebrali hanno mostrato in maniera consistente il legame tra alcune aree danneggiate e deficit selettivi di MBT verbale; viceversa gli studi di neuroimmagine e di rTMS hanno osservato come l'attività cerebrale venga modulata da compiti di MBT verbale specifici per ciascuna componente.

Il primo contributo degli studi di correlazione anatomo-clinica riguarda la distinzione tra memoria a breve termine e memoria a lungo termine: Warrington et al. 1971, hanno descritto due pazienti (KF e WH) che presentavano un deficit selettivo di memoria verbale a breve termine a fronte di una memoria a lungo termine preservata, a fronte di lesioni della porzione posteriore del lobo parietale sinistro e del giro sovramarginale; Shallice e Butterworth (1977) hanno studiato il paziente JB con deficit selettivi di memoria verbale a breve termine a fronte di una lesione temporo-parietale, che includeva il giro sopramarginale ed il giro angolare. Vallar e Baddeley (1984) hanno riportato il caso della paziente PV che mostrava un deficit selettivo di MTB verbale in seguito ad una lesione vascolare del territorio fronto-temporo-parietale sinistro. A fronte di un linguaggio preservato e in assenza di deficit di discriminazione uditiva, la paziente mostrava una drammatica riduzione dello span verbale (2 cifre) e la sua prestazione non era influenzata dalla lunghezza degli item presentati per via uditiva; invece la presentazione visiva degli item verbali dava risultati migliori ma non risentiva né della lunghezza né della somiglianza fonologica. Secondo gli autori, il quadro clinico era compatibile con un deficit selettivo del pSTS che risultava parzialmente compromesso come evidenziato dallo span ridotto, ma ancora



funzionante come mostrato dalla presenza dell'effetto di somiglianza fonologica. Altri autori hanno messo in luce l'esistenza di componenti distinte nella MBT (Vallar e Cappa 1987) e in seguito sono stati descritti due pazienti LA e TO con lesioni dell'emisfero sinistro (Vallar et al. 1997) che confermavano il modello. Il primo paziente, che presentava una lesione circoscritta temporo-parietale sinistra, era incapace di mantenere materiale verbale nel pSTS come dimostrato dallo span ridotto e dall'assenza di effetto di somiglianza fonologica; tuttavia lo stesso paziente mostrava un capacità di ripasso preservata, come evidenziato dalla presenza dell'effetto di soppressione articolatoria in un compito di *span* verbale con pointing. Il paziente TO, con una lesione sottocorticale premotoria e rolandica sinistra, presentava a sua volta uno span ridotto ma non presentava effetto di soppressione articolatoria e migliorava nello span quando la risposta non era verbale (pointing span). Secondo gli autori il quadro descritto era compatibile con un deficit del processo di ripasso. In accordo con questo studio il magazzino fonologico e il processo di ripasso avrebbero correlati anatomici distinti nell'emisfero sinistro: il primo nella corteccia temporo-parietale, il secondo nella corteccia che si estende dall'area premotoria all'area di Broca (BA44).

Sono meno consistenti i dati relativi ai correlati anatomici del ripasso: se il caso riportato da Vallar et al. 1997, suggerisce un deficit selettivo di questa componente in presenza di una lesione che coinvolge l'area premotoria sinistra e la BA44, altri autori (Waters et al. 1991) hanno descritto un deficit analogo in un paziente con una lesione vascolare della capsula interna sinistra; Belville et al. (1992), riportano invece il caso di un paziente con una lesione temporo-parietale; infine Papagno et al. (2007) hanno descritto una un paziente con una lesione della porzione posteriore del secondo e del terzo giro frontale sinistro che presentava un deficit selettivo del ripasso: effetto di similarità fonologica durante la presentazione uditiva e non durante la presentazione visiva degli stimoli verbali, assenza di effetto di lunghezza in entrambe le modalità di presentazione, difficoltà nei compiti di consapevolezza fonologica. Anche uno studio di Baldo et al. (2006) conferma la presenza di dissociazione anatomo-funzionale nelle sottocomponenti della MBT verbale: gli autori hanno osservato difficoltà in compiti che coinvolgono il pSTS (span, ripetizione di parole e frasi e giudizio di rime con

presentazione verbale) nei pazienti con lesione focale della regione parietale inferiore (BA39 e BA40) e invece difficoltà in un compito di giudizio di rime su presentazione visiva – che richiede l'uso del ripasso articolatorio – nei pazienti con lesione della corteccia frontale inferiore sinistra (BA44, BA45).

Il ripasso è stato studiato anche nei pazienti con anartria congenita o acquisita. Numerosi studi hanno mostrato che pazienti con anartria congenita causata da lesioni del tronco encefalico non hanno deficit nella memoria di lavoro (Baddeley & Wilson, 1985, Bishop & Robson, 1989). Altri studi su pazienti con anartria acquisita in seguito a danni vascolari a livello del tronco encefalico o a lesioni encefaliche diffuse, hanno rilevato prestazioni nella norma nelle prove di span verbale e la presenza degli effetti di somiglianza fonologica e di lunghezza nelle prove su presentazione uditivo-verbale; al contrario, non erano evidenti questi effetti quando la presentazione era visiva. Gli autori hanno interpretato questa dissociazione modalità-dipendente come provocata da una compromissione della ricodificazione fonologica in presenza di un ripasso preservato. Benché i risultati non siano omogenei, sembra che le lesioni delle regioni pre-rolandiche possano danneggiare in modo selettivo la ricodificazione fonologica, mentre le lesioni troncoencefaliche non interesserebbero a nessun livello la MBT verbale (Vallar & Cappa, 1987; Cubelli & Nichelli, 1992; Vallar & Papagno, 2002).

I risultati degli studi sullo sviluppo cognitivo nell'infanzia convergono nella stessa direzione: gli effetti di somiglianza fonologica e di lunghezza sembrano essere presenti fin dal quinto anno di età per la modalità uditivo-verbale, mentre si riscontrano soltanto intorno agli undici anni nel caso della presentazione visiva degli stimoli verbali; queste osservazioni suggeriscono che ripasso e ricodificazione siano due processi dissociati (Hitch et al. 1991)

Le moderne tecniche di neuroimmagine hanno contribuito a confermare i correlati neurali della memoria in soggetti sani. In uno studio di Paulesu et al. (1993), la PET ha confermato il coinvolgimento di un circuito fronto-parietale nei compiti di MBT verbale. Gli autori hanno somministrato ai soggetti sperimentali un compito di riconoscimento a breve termine di lettere inglesi e lo hanno messo a confronto

con un compito analogo in cui i caratteri inglesi sono stati sostituiti da caratteri coreani, che non potevano essere soggetti a transcodifica fonologica in quanto sconosciuti. I risultati hanno mostrato un'attivazione bilaterale di un circuito fronto-parietale che coinvolge sia la BA44 che la BA40. Per localizzare i substrati di ripasso e pSTS gli autori hanno quindi somministrato e mappato l'attivazione di un compito di giudizio di rime che attiva il ripasso articolatorio (Burani et al., 1991): lo studio ha confermato che il ripasso era associato all'attivazione dell'area di Broca e che il correlato neurale del pSTS era la parte posteriore del lobulo parietale inferiore. Studi successivi hanno confermato queste localizzazioni: Awh et al. 1995 hanno studiato le attivazioni PET di un gruppo di soggetti cui è stato somministrato un compito di *dual-back recognition*; i picchi di attivazioni sono stati osservati in corrispondenza del giro spramarginale sinistro, dell'area di Broca e dell'area supplementare motoria (SMA). Sottraendo le attivazioni di una condizione di ripasso in cui ai soggetti veniva richiesta la ripetizione subvocalica di una lettera, gli autori hanno verificato una diminuzione delle attivazioni nell'area di Broca (BA44 e 45), confermando l'ipotesi che quest'area sia coinvolta nel processo di ripasso.

Henson et al. (2001) hanno studiato le sottocomponenti della MBT verbale attraverso la risonanza magnetica funzionale (fMRI). Le prove somministrate consistevano in una sequenza di sei item presentati visivamente, da confrontare con un probe di due item presentati successivamente; il compito era quello di indicare se gli item fossero presenti o meno nella sequenza precedente; nella prima condizione gli item erano simboli non verbalizzabili, nella seconda lettere, soggette quindi a ripasso. Il confronto tra le due condizioni ha messo in luce il coinvolgimento dell'area di Broca nella ricodificazione fonologica di materiale verbale visivo. Per verificare i correlati del magazzino fonologico, gli autori hanno messo a confronto le attivazioni di altri due compiti: nel primo, i soggetti dovevano confrontare due sequenze di lettere, fornendo una risposta uguale-diverso; nel secondo, i soggetti dovevano indicare se una lettera era presente o meno in una sequenza presentata in precedenza. Assumendo che entrambi i compiti implicassero la ricodificazione fonologica degli item, la sottrazione delle attivazioni ha evidenziato che il secondo compito, il solo a implicare una

componente mnestica, produceva un'attivazione del giro sopramarginale. Per verificare infine le aree associate al ripasso, le attivazioni del compito di riconoscimento di una lettera all'interno di una sequenza sono state messe a confronto con quelle determinate da un altro compito: ai soggetti è stato chiesto di confrontare se gli item di due sequenze di lettere fossero nello stesso ordine seriale. La sottrazione ha documentato l'attivazione dell'area premotoria (BA6 e BA9).

Non tutti i dati di neuroimmagine vanno però nella stessa direzione: in uno studio PET, Poeppel (1996) ha evidenziato come le conclusioni relative ai correlati neurali della MBT verbale varino in relazione ai compiti sperimentali somministrati; alle stesse conclusioni giungono Jennings et al, (1997) sostenendo che negli studi di neuroimmagine i pattern di attivazione siano variabili in relazione a disegno sperimentale e ai compiti.

Uno studio condotto con Stimolazione Magnetica Transcranica Ripetitiva (rTMS), ha messo in discussione la distinzione dei compiti svolti da BA 40 e BA 44. Romero et al. (2006) hanno testato dodici soggetti mediante rTMS attraverso compiti di giudizi fonologici (che richiedono l'uso del ripasso) e di span; la stimolazione sia di BA 40 che di BA44 nell'emisfero sinistro ha determinato un aumento dei tempi di reazione e una diminuzione dell'accuratezza nello svolgimento dei compiti di giudizio fonologico, suggerendo il coinvolgimento di entrambi le regioni nel ripasso o, alternativamente, che anche i giudizi fonologici richiedono il mantenimento temporaneo in un magazzino fonologico.

In sintesi, benché le conclusioni non siano univoche, i dati provenienti dagli studi di correlazione anatomo-funzionale sui pazienti con lesione focale e dagli studi di neuroimmagine e TMS, suggeriscono che pSTS e ripasso abbiano correlati neurali distinti: il primo nel lobulo parietale inferiore, nel giro sovramarginale (BA 40), il secondo più anteriormente a livello della terza circonvoluzione frontale (BA 44, BA 6).

### *3. Pazienti con deficit selettivo di MBT*

Nella pratica clinica è raro incontrare pazienti con deficit selettivi di MBT uditivo-verbale. Molto spesso, infatti, questi disturbi si associano ad afasia di conduzione. I pazienti con deficit di MBT verbale presentano lesioni dell'emisfero sinistro in sede parietale inferiore, temporale posteriore o frontale inferiore, causate da eventi vascolari, traumi o neoplasie.

Questi pazienti hanno difficoltà a ricordare sequenze di cifre, a comprendere frasi complesse in cui è fondamentale mantenere l'ordine delle parole, calcolare i resti quando pagano o apprendere parole nuove o lingue straniere.

La valutazione della MBT verbale prevede l'uso di test specifici: lo strumento principale è lo span di cifre, che consiste nel presentare uditivamente sequenze di numeri di lunghezza crescente da ripetere nello stesso ordine: il criterio è che almeno una sequenza su due deve essere corretta e lo span è dato dal numero massimo di item ricordati in sequenza (Orsini et al. 1987). I pazienti con danno della MBT verbale hanno uno span molto ridotto (2,38 item in media).

Per diagnosticare un deficit selettivo di MBT verbale il paziente non deve avere né deficit di input né deficit di output.

In sintesi i pazienti con deficit selettivo della MBT verbale presentano una riduzione dello span di memoria immediata per sequenze non strutturate di item uditivo-verbali, prestazioni migliori nelle prove con presentazione visiva. Eventuali disturbi neuropsicologici associati sono difficoltà nella comprensione di frasi complesse e deficit di apprendimento del vocabolario (Baddeley et al., 1998)

# MEMORIA DICHIARATIVA E APPRENDIMENTO VERBALE

## *1. Memorie a lungo termine: modelli e teorie*

La memoria a lungo termine (MLT) è un sistema cognitivo deputato all'immagazzinamento permanente di informazioni. Nel modello modale di Atkinson e Shiffrin (1968) la MLT rappresenta il magazzino in cui le informazioni vengono trasferite.

Osservando che anche nei pazienti amnesici sono preservate alcune forme di apprendimento, Warrington e Weiskrantz (1968) hanno dimostrato che anche la MLT può essere scomposta in componenti separate: la distinzione più evidente è quella proposta da Squire (1992) che suddivide la MLT in memoria dichiarativa (o esplicita) e memoria non dichiarativa (o implicita o procedurale). La memoria non dichiarativa, riguarda informazioni che apprendiamo ma che non necessariamente siamo in grado di descrivere: si tratta delle abilità percettive e motorie o delle abitudini acquisite che costituiscono forme di memoria implicita come la memoria procedurale, il *priming* e il condizionamento. La memoria dichiarativa, riguarda invece i ricordi consapevoli, quelli per cui apprendimento e rievocazione avvengono in modo "cosciente": si tratta di una memoria in cui sono contenute tutte le informazioni che siamo in grado di descrivere e sulle quali siamo in grado di riflettere. In precedenza, Tulving (1972) aveva già proposto di suddividere la MLT in due sistemi separati: la memoria episodica e la memoria semantica. La prima si riferisce alla capacità di rievocare eventi del passato ricordandone i dettagli, così da identificare un singolo evento, attraverso il contesto spazio-temporale in cui questo ha avuto luogo. La memoria semantica è

invece la conoscenza generica del mondo e riguarda il significato delle parole, le conoscenze relative alle proprietà degli oggetti (sapori, odori, funzione...). La relazione tra questi due sistemi di memoria è più dibattuta rispetto alle precedenti distinzioni: da un lato, Squire (1992) sostiene che la memoria semantica si svilupperebbe in base all'accumularsi di episodi per i quali si sono persi gli aspetti contestuali dettagliati; d'altro canto, Tulving (1989) sostiene l'esistenza di una relazione di tipo gerarchico tra i due sistemi: secondo l'autore la memoria episodica si sarebbe evoluta dalla memoria semantica e dipenderebbe ancora almeno in parte da essa; inoltre la memoria episodica non sarebbe necessaria per la codificazione e l'immagazzinamento delle informazioni nel sistema semantico, ma si limiterebbe a modularli.

### 1.1. Teorie interpretative

La formazione dei ricordi a lungo termine richiede una serie di operazioni distinte: l'informazione deve essere dapprima elaborata e rappresentata (codificazione), quindi consolidata nella MLT (consolidamento iniziale); solo successivamente hanno luogo le operazioni per rendere più stabile la traccia nel tempo (consolidamento), rendendo possibile la rievocazione in un periodo successivo (richiamo).

Molti studi sui pazienti amnesici hanno cercato di comprendere se la sindrome amnesica fosse correlata al deficit selettivo di uno di questi processi. Secondo l'*ipotesi del deficit di codificazione* alla base dell'amnesia vi sarebbero difficoltà nei processi di rappresentazione dell'informazione in entrata che risulterebbe pertanto non codificata (Baddeley & Warrington 1970; Mayes et al. 1980): i pazienti con Sindrome di Korsakoff, per esempio, sono in grado di codificare le proprietà sensoriali di uno stimolo ma non quelle semantiche; la loro prestazione in compiti di apprendimento di parole è infatti scadente anche quando le parole da memorizzare sono semanticamente correlate. L'*ipotesi del deficit di consolidamento* chiama in causa i processi che riguardano il trasferimento delle informazioni dalla MBT alla MLT (Wickelgren 1979). I pazienti con sindrome Korsakoff o con lesione temporali mesiali hanno performance normali nelle prove di span e rievocazione immediata. Una terza ipotesi è quella del *mancato*

*immagazzinamento del contesto*, ed ipotizza un deficit specifico nell'acquisizione delle informazioni contestuali (tempo/spazio) (Mayes et al. 1985). Un'altra ipotesi suggerisce che i pazienti con lesioni ippocampali presentino un *oblio accelerato* (Huppert & Piercy, 1976); infine l'ultima ipotesi, fa riferimento a *deficit di richiamo*: gli amnesici sembrano infatti spiccatamente sensibili alle interferenze durante il richiamo; una spiegazione alternativa suggerisce invece che il deficit nel richiamo dipenderebbe dalla natura della codificazione iniziale, che negli amnesici sarebbe deficitaria (Warrington & Weiskrantz 1970).

In definitiva, gli studi neuropsicologici sui pazienti amnesici dimostrano che i ricordi, una volta codificate le informazioni, non siano appresi automaticamente, ma debbano essere consolidati.

Secondo il modello standard (Squire & Zola-Morgan, 1991) il consolidamento ha luogo nell'ippocampo e nelle strutture adiacenti del lobo temporale (corteccia entorinale, peririnale e giro paraippocampale) e a livello diencefalico, quando l'informazione registrata a livello corticale viene sottoposta ad un consolidamento a breve termine della durata di pochi secondi/minuti. Solo successivamente inizia il consolidamento a lungo termine attraverso la mediazione temporanea delle strutture ippocampali e paraippocampali, fino a quando la neocorteccia sarà autonomamente in grado di mantenere il ricordo e procedere al suo richiamo.

La teoria della traccia multipla (Nadel et Moscovitch, 1997; Nadel et al. 2007) sostiene invece che vi siano nove processi alla base di formazione, mantenimento e richiamo dei ricordi: 1) codifica rapida di tutte le informazioni e relativo consolidamento a breve termine da parte del complesso ippocampale; 2) codifica diffusa dell'informazione in un assemblaggio neuronale a livello del complesso ippocampale; 3) formazione di una traccia mnestica a livello dei neuroni corticali che rappresentano l'informazione esperita; 4) formazione di una traccia mnestica dell'episodio attraverso un assemblaggio neuronale cortico-ippocampale; 5) riattivazione della traccia mnestica in un contesto neuronale modificato che si è esperito; 6) formazione di una nuova traccia ippocampale a partire dalla riattivazione della traccia precedente; 7) indicizzazione da parte dell'ippocampo dei raggruppamenti di neuroni che possiedono informazioni simili all'episodio di partenza; 8) estrazione dell'informazione fattuale dalle tracce multiple ed



integrazione nella memoria semantica; 9) mediazione ippocampale per il recupero delle informazioni episodiche di tipo spaziale e della corteccia frontale per informazioni di tipo temporale. Questa teoria non prevede che il consolidamento rinforzi lentamente i neuroni corticali e che le informazioni contenute inizialmente a livello ippocampale siano trasferite in corteccia: secondo gli autori esisterebbe invece un'interazione tra formazione ippocampale e corteccia, con un'influenza reciproca fra di esse.

## *2. Memoria semantica: clinica e correlati neurali*

La memoria semantica si riferisce alla conoscenza concettuale del mondo, come il significato delle parole, degli oggetti, di stimoli sensoriali o dei fatti accaduti.

Se spesso i deficit di memoria semantica si presentano associati ad altri disturbi neuropsicologici, esistono tuttavia alcuni pazienti con una compromissione selettiva del sistema semantico in un quadro di memoria episodica quotidiana apparentemente preservata: è il caso dei pazienti con *demenza semantica*, una sindrome neurodegenerativa associata a una patologia di tipo non-Alzheimer in cui si assiste ad una perdita progressiva delle conoscenze semantiche (Snowden et al. 1989). Questi pazienti presentano gravi difficoltà di denominazione e commettono errori semanticamente correlati sia nei compiti di denominazione che in quelli di comprensione di singole parole; i deficit semantici oltre che all'ambito verbale, possono estendersi anche ad altre modalità come suoni ambientali, stimoli tattili, sapori ed odori. A parte la compromissione selettiva della memoria semantica, le altre funzioni cognitive sono preservate: è così per i sistemi di memoria diversi come la memoria episodica (Graham & Hodges, 1997; Hodges & Graham, 1998), per gli aspetti non semantici del linguaggio come fonologia e sintassi, lettura e scrittura sotto dettato (Breedin et al., 1994; Hodges et al., 1994), per abilità spaziali, problem-solving e sistema numerico; si osservano invece una grave amnesia retrograda con i ricordi remoti più compromessi dei ricordi recenti (gradiente temporale inverso), dislessia e disgrafia superficiale. Fin dal primo studio di Warrington (1975) si è osservata, alla base della demenza semantica, una

degenerazione focale delle regioni temporali inferolaterali, che gli studi successivi hanno confermato essere correlati anatomici dei processi di memoria semantica. Hodges et al. (1992) hanno infatti studiato cinque pazienti con una diffusa atrofia del lobo temporale: questi pazienti mostravano un'afasia fluente caratterizzata da anomalie, vocabolario ridotto, difficoltà di comprensione di parole, ridotta capacità di accesso al lessico per *cue* semantico e una diffusa perdita di conoscenze semantiche relative ad utensili (i.e. strumenti da cucina); per contro gli stessi pazienti mostravano prestazioni nella norma o ai limiti, nelle prove di memoria episodica non-verbale e abilità visuo-spaziali. In uno studio successivo Mummery et al. (1999) hanno sottoposto quattro pazienti e sei soggetti di controllo a Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) durante un compito di decisione semantica: i pattern di attivazione osservati hanno messo in evidenza il coinvolgimento di un circuito temporale sinistro antero-laterale ma anche di regioni più posteriori del giro temporale inferiore, sottolineando il ruolo critico delle connessioni sottocorticali.

Se i risultati di questi lavori mettono in luce il ruolo chiave della corteccia temporale inferolaterale nei processi semantici, sarebbe scorretto ritenere che questo sistema di memoria sia confinato a una singola regione cerebrale. Gli studi condotti su pazienti con deficit selettivi per determinate categorie semantiche hanno suggerito l'esistenza di un vocabolario mentale anatomicamente organizzato sulla base delle categorie semantiche: la prima importante distinzione è fra esseri viventi e non viventi; i primi sarebbero rappresentati nella corteccia temporale infero-mediale (aree terminali della via visiva ventrale), gli utensili, invece, nelle cortecce frontali e parietali in prossimità delle regioni senso-motorie che si attivano durante l'uso degli oggetti (Warrington & Shallice 1984, Farah & McClelland 1991). Uno studio rTMS di Papagno et al. (2009) sottolinea l'esistenza di un network semantico distribuito: secondo gli autori le aree posteriori del giro temporale superiore sinistro si attiverebbero con il giro frontale inferiore per concetti di tipo astratto, viceversa le regioni temporali inferiori sinistre ed il lobo temporale destro processerebbero i concetti concreti. Studi di neuroimmagine condotti su soggetti neurologicamente indenni durante compiti di denominazione hanno mostrato che gli esseri "viventi" attivano il giro fusiforme

laterale, il solco temporale superiore, il lobo occipitale medio di sinistra; gli oggetti “inanimati” attiverrebbero di contro la porzione mediale del giro fusiforme, il giro temporale medio e l’area premotoria dell’emisfero sinistro (Martin et al. 1996). Gli studi di Damasio et al. (1996) mettono in evidenza l’attivazione di una rete di siti corticali che coinvolge il polo temporale sinistro nella denominazione di volti conosciuti, il lobo temporale inferiore nella denominazione di animali, il lobo temporale postero-laterale e la porzione più laterale della giunzione temporo-parieto-occipitale di sinistra nella denominazione di utensili. Infine, anche uno studio neurochirurgico su pazienti sottoposti ad asportazione di tumore cerebrale, sottolinea il ruolo peculiare di alcuni siti corticali categoria-specifici: la stimolazione corticale diretta (DES) in awake-surgery ha permesso infatti di identificare nel polo temporale sinistro un’area critica per il recupero dei nomi propri (Giussani et al. 2009).

Sulla base di queste evidenze, Damasio (1989a,b) ha suggerito l’esistenza di aree cruciali del lobo temporale che svolgono la funzione di mediazione nel richiamo lessicale (*intermediary regions*): queste aree conterrebbero le conoscenze relative a come ricostruire un certo pattern fonologico (i.e. la struttura fonemica di una parola) mettendo in relazione conoscenze concettuali distribuite. Un’ipotesi alternativa, suggerisce invece che il polo temporale agisca come un *centro semantico* che connette tra loro rappresentazioni semantiche multi-modali, contenute in aree differenti del lobo temporale e di altre strutture in ragione delle proprietà (sensoriali, motorie, linguistiche,...) dei concetti (Patterson et al. 2007).

Come sottolineato da Papagno et al. (2011a), infine è fondamentale spostare l’attenzione da aree specifiche della corteccia cerebrale ai circuiti sottocorticali fronto-temporo-parietali coinvolti nell’elaborazione delle informazioni semantiche: gli stessi autori in uno studio successivo, sottolineano per esempio il ruolo chiave del fascicolo uncinato sinistro nel recupero dei nomi propri (Papagno et al. 2011b).

In sintesi gli studi sui pazienti neuropsicologici, così come gli studi di neuroimmagine, rTMS e DES sui pazienti neurochirurgici hanno messo in

evidenza il ruolo chiave del lobo temporale (in particolare la corteccia infero laterale ed il polo temporale) nella memoria semantica. Sempre più evidenze convergono verso l'idea di un sistema semantico diffuso in cui aree cruciali per alcune categorie semantiche specifiche sarebbero connesse da vie sottocorticali che si estendono anche oltre il lobo temporale.

### 2.1. Valutazione della memoria semantica

Nella pratica clinica si osservano quadri molto variabili in cui la memoria semantica è compromessa in modo selettivo o in associazione ad altri deficit neuropsicologici. In tutti questi pazienti sono danneggiate principalmente le circonvoluzioni temporali inferiori e le regioni temporo-polari. Oltre ai pazienti con demenza semantica o malattia di Alzheimer in cui l'atrofia corticale insorge gradualmente e peggiora in modo progressivo, è possibile osservare una compromissione di questo sistema di memoria nei pazienti affetti da herpes simplex (Noppeney et al. 2007), ma anche in caso di trauma cranico (Wilson, 1997). Infine esistono pazienti che mostrano deficit selettivi della memoria semantica dopo lobectomia temporale anteriore per il trattamento di epilessie temporali farmaco-resistenti o di neoplasie cerebrali (Wilkins & Moscovitch 1978).

La valutazione dei pazienti con deficit di memoria semantica richiede la somministrazione di prove specifiche, come denominazione e comprensione di singole parole, decisioni di realtà, fluenza verbale semantica, questionari di eventi remoti e questionari semantici. Le altre prove di linguaggio (aspetti non semantici), memoria episodica e MBT verbale e visiva, abilità spaziali e ragionamento astratto non risultano invece compromesse.

## 3. Memoria episodica: clinica e correlati neurali

La memoria episodica permette di ricordare eventi specifici nel tempo, consentendo a ciascuno di rievocare le esperienze ricordandone i dettagli in uno spazio e in un tempo soggettivi.

Se la compromissione di questa forma di memoria è comune a molte patologie neurologiche, esistono tuttavia quadri clinici peculiari in cui la memoria episodica è selettivamente compromessa: è il caso dei pazienti con *amnesia globale pura*, un deficit di apprendimento e riconoscimento di nuove informazioni (amnesia anterograda) e/o di richiamo di informazioni acquisite prima dell'insorgenza della malattia (amnesia retrograda). I pazienti con amnesia globale (anterograda e retrograda) hanno, infatti, gravi difficoltà di acquisizione di nuove informazioni (verbale e non verbali) e un deficit di memoria retrograda di estensione variabile; in questi soggetti l'apprendimento implicito (i.e. priming e memoria procedurale) è preservato, così come le altre forme di memoria (MBT e memoria di lavoro), il linguaggio, le abilità spaziali e il problem solving. Dal punto di vista anatomico tutte le forme di amnesia hanno in comune un danno al sistema limbico e coinvolgono strutture temporali mediali, diencefaliche o fronto-basali.

Gli studi neuropsicologici suggeriscono un ruolo chiave della regione ippocampale nei processi di memoria episodica: l'ippocampo rappresenta, infatti, la componente più significativa del complesso ippocampale che si estende anche ad amigdala, corteccia entorinale, corteccia peririnale e corteccia paraippocampale. Questa regione risulta fittamente connessa con le cortecce associative di ordine superiore, trovandosi pertanto in una posizione strategica per creare le tracce che legano diversi aspetti dei ricordi integrando le informazioni provenienti da diverse modalità sensoriali: la corteccia peririnale riceve proiezioni dalle aree visive unimodali, la corteccia paraippocampale riceve proiezioni dalla via dorsale, e da aree frontali (BA46) e parietali (BA7a), l'ippocampo riceve proiezioni convergenti dalle aree corticali adiacenti (Papagno 2010). La funzione principale delle formazioni ippocampali sarebbe dunque quella di acquisire nuove informazioni; secondo alcuni autori (Squire et al 2004), l'ippocampo sarebbe deputato all'acquisizione di eventi multipli giocando un ruolo anche nella costituzione della memoria semantica: pazienti con lesioni ippocampali faticano a ricordare eventi presentati una sola volta mentre mostrano una compromissione minore a livello semantico proprio in virtù dell'apprendimento di episodi multipli (ipotesi dichiarativa). Altri studi (Tulving & Markovitsch, 1998) suggeriscono

invece che l'ippocampo sarebbe coinvolto nel ricordo di esperienze della vita e non nell'apprendimento di informazioni semantiche (ipotesi episodica). Recenti studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno messo in evidenza una segmentazione anatomo-funzionale all'interno del lobo temporale mediale con una superiorità dell'ippocampo rispetto alle strutture adiacenti, nell'immagazzinare informazioni di tipo episodico (Chadwick et al. 2010); l'ippocampo sarebbe infine cruciale nel richiamo delle informazioni immagazzinate, mentre la regione paraippocampale sarebbe coinvolta nella codificazione degli eventi.

Molte delle attuali conoscenze sui sistemi di memoria episodica derivano da studi neuropsicologici condotti su pazienti in cui una porzione del lobo temporale mediale è stata rimossa nel trattamento chirurgico delle epilessie. Nel 1954 Scoville descrisse due pazienti, affetti uno da una forma di epilessia farmaco-resistente, l'altro da una grave forma di schizofrenia refrattaria ai trattamenti, che presentavano un grave deficit di memoria recente in seguito ad un intervento di resezione bilaterale del lobo temporale mediale: l'exeresi chirurgica comprendeva bilateralmente i due terzi anteriori dell'ippocampo e del giro paraippocampale, l'uncus e l'amigdala (Scoville e Milner 1957). Dei due, il caso più studiato è stato quello di Henry Molaison, il paziente HM, divenuto epilettico in seguito ad un trauma occorso durante l'infanzia e operato all'età di 27: dopo l'intervento il paziente sviluppò una grave forma di amnesia anterograda mentre l'amnesia retrograda interessava i nove anni precedenti per ricordi autobiografici e tre anni per eventi pubblici; il deficit di apprendimento osservato era esteso ad ogni informazione al punto da impedire al paziente di riconoscere le parole entrate nell'uso comune in seguito al suo intervento (Scoville & Milner 1957; Corkin 2002).

Se gli esiti neuropsicologici della resezione bilaterale dei lobi temporali mediali non sono oggetto di controversie, gli studi su pazienti epilettici sottoposti a resezione unilaterale, giungono a conclusioni spesso contrastanti. In letteratura sono riportati pochi casi di amnesia globale conseguente a resezione unilaterale (Baxendale 1998; Kapur & Preveet 2003). Hermann et al. (1992) sottolineano i

differenti esiti dell'asportazione della formazione amigdalo-ippocampale destra o sinistra, con deficit di memoria verbale e di apprendimento solo nei pazienti operati nell'emisfero sinistro, dominante per il linguaggio. Uno studio MRI di Trenarry et al. (1993) mostra invece che la rimozione dell'ippocampo di sinistra induce deficit di memoria verbale e spaziale. Giungendo alle medesime conclusioni, Saling (2009) argomenta la non-specificità dei deficit mnestici dopo amigdalo-ippocampectomia (AH) unilaterale, sostenendo che memoria verbale e memoria visiva non siano opposti in termini di organizzazione anatomica, né che siano completamente lateralizzati. Helmstaedter et al. (1997) sostengono che i deficit post-operatori dell'AH unilaterale vadano invece spiegati con il coinvolgimento di altre strutture corticali (in particolare le regioni temporali anteriori) rimosse durante la procedura chirurgica che, secondo questi autori, parteciperebbero a un circuito cortico-sottocorticale per la memoria dichiarativa verbale. Altri autori suggeriscono, infatti, che i deficit post-operatori possono essere contenuti o evitati effettuando una resezione altamente selettiva, che consenta il risparmio delle strutture circostanti (Takaya et al. 2009). Un dato controverso riguarda inoltre la durata dei deficit mnestici: alcuni autori (Gleissner et al. 2002; 2004) sostengono che la compromissione della memoria verbale dopo resezione delle aree temporali mediali permanga anche a un anno dall'intervento chirurgico nei pazienti con resezione sinistra, e che invece si osservi un miglioramento ai test di memoria nei pazienti con resezione destra, a tre mesi dalla procedura chirurgica; Grammaldo et al. (2009), al contrario, osservano un miglioramento della memoria verbale a due anni dall'intervento, tanto nei pazienti con resezione destra quanto in quelli con resezione sinistra, che spiegano con la plasticità cerebrale e l'attivazione di aree coinvolte in un circuito che si estende oltre il lobo temporale mediale.

Lo studio dei pazienti con sindrome di Wernicke-Korsakoff ha messo in luce il coinvolgimento di alcuni nuclei diencefalici nei processi di memoria episodica. Questi pazienti mostrano gravi difficoltà di apprendimento, una marcata sensibilità all'interferenza nei compiti di richiamo e amnesia retrograda con gradiente temporale; dal punto di vista anatomico, il danno cerebrale interessa il

nucleo talamico anteriore, i corpi mamillari, ma anche i circuiti frontali. In uno studio di correlazione anatomo-clinica su undici pazienti con amnesia di Kosakoff, Biron & Mikol (1978) hanno riscontrato lesioni ai corpi mamillari, ai nuclei talamici dorsale laterale e dorsale mediale e nel pulvinar. Questi nuclei sono connessi ad altre regioni cerebrali ed in particolare alle regioni temporali mediali attraverso il fascio mamillo-talamico e la via amigdalofugale: il primo collega i corpi mamillari al nucleo anteriore del talamo, il secondo collega l'amigdala al nucleo dorsomediale del talamo. Esistono inoltre altre connessioni come quella tra l'ippocampo e i corpi mamillari attraverso il fornice.

Anche la regione fronto-basale è coinvolta nella memoria episodica: i pazienti con una lesione di queste aree hanno difficoltà ad apprendere la relazione temporale tra le diverse informazioni. Caratteristica dei pazienti che presentano una lesione in quest'area è la difficoltà a stabilire relazioni fra stimoli, e a integrarli tra loro, non potendo in questo modo apprendere la relazione temporale fra un dato stimolo e altre informazioni. fanno parte della regione fronto-basale il nucleo accumbens, il setto, i nuclei della banda diagonale e la sostanza innominata e tre tratti sottocorticali: il fornice, la stria terminalis, la banderella diagonale di Broca e la via amigdalofugale (Papagno 2010).

In sintesi, come suggerito da numerosi studi clinici, le aree coinvolte nei processi di memoria episodica andrebbero a costituire un circuito in cui la formazione ippocampale gioca un ruolo determinante in stretta relazione con regioni diencefaliche, frontobasali e prefrontali. Recenti studi parlano a questo proposito di *Default Mode Network* (DMN) come di un circuito anatomo-funzionale distribuito, i cui nodi svolgerebbero una funzione di supporto alle regioni temporali mediali nei processi di memoria episodica (McCormick et al. 2014; Ward et al. 2014)

### 3.1. Valutazione della memoria episodica

Esistono numerose condizioni in cui la memoria episodica è compromessa in modo selettivo o in associazione ad altri deficit cognitivi: le amnesie insorgono infatti in seguito a lesioni cerebrali focali o diffuse o a traumi psicologici come riportato in tabella 1.



EZIOLOGIA	LESIONE	POSSIBILE DANNO ASSOCIATO
<b>LOBO TEMPORALE MEDIALE</b>		
Rimozione chirurgica	Formazione ippocampale e corteccie adiacenti	-
Encefalite erpetica	Formazione ippocampale e corteccie adiacenti	Neocorteccia temporale, corteccia frontale ventrale
Epilessia con sclerosi ippocampale	Formazione ippocampale	-
Anossia	Formazione ippocampale	Cortico-sottocorticale diffuso
Infarto ACP	Ippocampo	-
Trauma cranico	Formazione ippocampale e corteccie adiacenti	Cortico-sottocorticale diffuso. fibre di connessione
Elettroshock	Formazione ippocampale	-
Amnesia Glibale Transitoria	Ippocampo	-
<b>DIENCEFALO</b>		
Sindrome di Korsakoff	Tratto mamillo-talamico, talamo anteriore, corpi mamillari	Lobi frontali
Infarto talamico	Talamo, tratto mamillo-talamico	-
<b>REGIONE FRONTOBASALE</b>		
Aneurisma ACoA	Nuclei del setto	Corteccia frontale ventrale, corteccie frontale, temporale e parietale

\* L'amnesia regredisce spontaneamente in un breve arco temporale

*Tabella 1 - Cause di amnesia e possibili lesioni associate, In "Neuropsicologia della memoria", Papagno (2010).*

Per diagnosticare l'amnesia globale pura è necessario osservare un marcato deficit di apprendimento, e un deficit variabile di memoria retrograda, a fronte di prestazioni nella norma nelle prove relative alle altre funzioni cognitive: la valutazione del paziente amnesico richiede infatti la somministrazione di prove specifiche con l'obiettivo di identificare 1) un marcato deficit di memoria anterograda, 2) difficoltà variabili nelle prove di memoria retrograda, 3) prove preservate nella valutazione di linguaggio, attenzione, altre forme di memoria, 4) apprendimento implicito preservato. Le prove specifiche per valutare l'apprendimento sono la rievocazione immediata e differita di liste di parole, la rievocazione di brevi storie (breve racconto), l'apprendimento di coppie di parole, la rievocazione di sequenze visuo-spaziali (apprendimento al Corsi) o la riproduzione ritardata di figure complesse non significative (Figura di Rey, Figura di Taylor); infine la memoria retrograda può essere valutata attraverso la somministrazione di questionari di memoria autobiografica.

# CONSEGUENZE DELLA CRESCITA TUMORALE SUI SISTEMI DI MEMORIA

## *1. Introduzione*

La valutazione neuropsicologica si è rivelata uno strumento chiave per la comprensione di numerosi disturbi neurologici e sempre più di frequente questo tipo di esame è entrato a far parte nella routine diagnostica dei tumori cerebrali (Bennett 2001). Nei pazienti con glioma di basso grado, per effetto della riorganizzazione plastica della corteccia cerebrale, l'esame neuropsicologico non mette necessariamente in luce la presenza di deficit conclamati, bensì di prestazioni ai limiti dei valori normativi rivelando solo lievi compromissioni (Morgan et al 1999, Papagno et al. 2012).

Se molti autori hanno documentato gli effetti delle terapie sia chirurgiche che radio- o chemioterapiche dei gliomi sui sistemi di memoria (Peterson et al. 2001, Brown 2003, Welzel et al. 2008, Klein 2012, Papagno et al 2011; Satoer et al. 2014) sono meno note le conseguenze della lesione di per sé. Alcuni studi effettuati prima di qualsiasi trattamento hanno messo in luce come la memoria sia una delle funzioni maggiormente compromesse dalla crescita tumorale (Talacchi et al. 2011) e hanno descritto effetti del tumore sulla memoria in relazione alla sede corticale infiltrata: Stepien e Sierpinski (1964) hanno osservato difficoltà di apprendimento verbale nei pazienti con lesioni ippocampali sinistre; altri studi su pazienti con glioma temporale confermano che se le aree temporali mesiali dell'emisfero dominante sono interessate dal tumore si osservano deficit di memoria dichiarativa (Giulioni et al. 2005, Kemerdeera et al. 2014). Teixidor et al.

2007, hanno invece osservato la presenza di deficit di memoria di lavoro verbale nei pazienti con lesioni fronto-parietali dell'emisfero dominante.

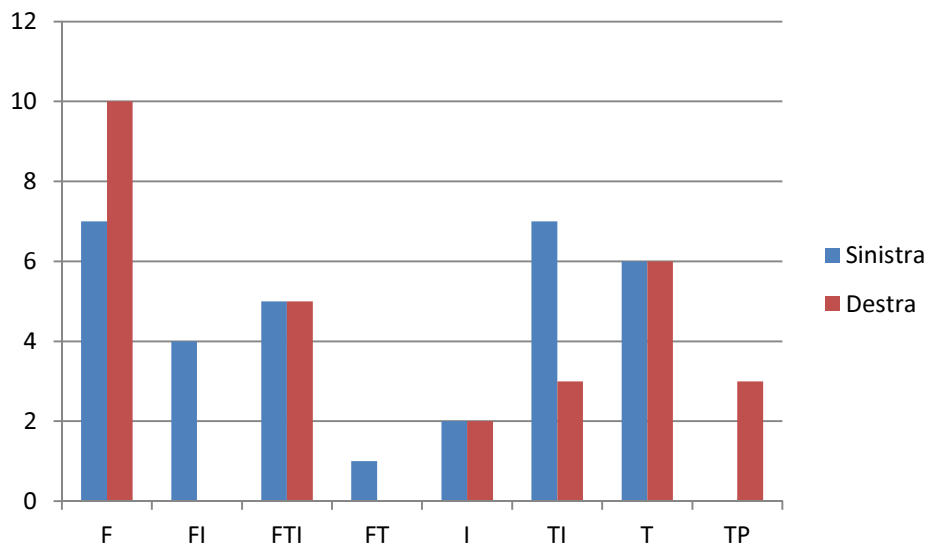
Il presente lavoro ha lo scopo di identificare gli effetti della crescita tumorale sui diversi sistemi di memoria verbale: per fornire una misura statistica di quanto la lesione di una determinata area possa compromettere la memoria, è stata utilizzata un'analisi voxel by voxel, utilizzando il *voxel-based lesion-symptom mapping* (VLSM) (Bates et al. 2003). Questo approccio supera i limiti di alcune metodiche di correlazione anatomo-clinica utilizzate in precedenza, evitando una selezione *a priori* dei pazienti in base al pattern lesionale o ai deficit osservati e consentendo un'analisi dettagliata dei dati comportamentali alla luce delle informazioni lesionali basate sui voxel. Applicando i principi statistici utilizzati per il *neuroimaging* funzionale, la VLSM ha inoltre il vantaggio di identificare le regioni critiche per una determinata funzione, piuttosto che tutte le aree potenzialmente reclutate da un compito. L'obiettivo di questo lavoro è stato dunque quello di identificare l'esistenza di aree critiche per la memoria verbale nel caso di tumori cerebrali, in cui è comunque possibile un certo grado di riorganizzazione, attraverso le mappe lesionali ricostruite con il VLSM, .

## *2. Materiali e metodi*

### *2.1. Soggetti*

Ssono stati inclusi 61 pazienti [Età media 41.33 anni, SD = 13.09, range 21-74; scolarità media 13.48 anni, SD = 3.69, range = 5-18] con lesione neoplastica localizzata nell'emisfero sinistro o destro (per i dati demografici vedere Appendice, Tabella A1): in 28 pazienti la lesione era di basso grado (LGG), in 24 di alto grado (HGG) e in 9 pazienti di basso grado in evoluzione (ELGG). Non sono state osservate differenze significative tra i tre gruppi istologici relativamente alle prestazioni ai test neuropsicologici somministrati prima dell'intervento [Token Test:  $F(2,58)=2.0164$ ,  $p=0.1423$ ; denominazione di figure:  $F(2,56)=0.2480$ ,  $p=0.7811$ ; Fluenza verbale semantica:  $F(2,57)=1.3702$ ,  $p=0.2622$ ; Fluenza verbale fonemica:  $F(2,58)=1.2570$ ,

$p=0.2921$ ]; i pazienti con HGG sono più anziani dei pazienti con LGG e ELGG [ $F(2,58)=9.6402$ ,  $p=0.0002$ ] ma non si sono osservate differenze tra i gruppi relativamente alla scolarità [ $F(2,58)=0.2707$ ,  $p=0.7638$ ]. Le sedi delle lesioni sono riportate nel grafico 1.



*Grafico 1 – Sede delle lesioni. F= frontale, FI= fronto-insulare, FTI=fronto-temporo-insulare, FT=fronto-temporale, I=insulare, TI= temporo-insulare, T= temporale, TP= temporop-parietale*

## 2.2. Test comportamentali

Una settimana prima dell'intervento tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione neuropsicologica approfondita mediante la Batteria di Milano Bicocca; questa batteria indaga linguaggio, memoria, prassia, abilità visuo-costruttive e funzioni esecutive ed è sensibile a variazioni minime nelle prestazioni cognitive (Papagno et al. 2012). Ai fini di questo studio sono stati presi in considerazione i punteggi corretti per età e scolarità dei seguenti test:

- Memoria a breve termine verbale: *Digit Span Forward* (Orsini et al. 1987);
- Memoria di lavoro verbale: *Digit Span Backward* (Monaco et al. 2013);

- Memoria episodica/Apprendimento verbale: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Rey 1958; Carlesimo et al. 1996), Breve racconto (Novelli et al. 1986; Spinnler e Tognoni 1987a);
- Memoria visiva a breve termine: Test di Corsi (Orsini et al. 1987);
- Memoria visiva a lungo termine: Rievocazione della figura complessa di Rey-Osterreith (Osterreith 1944; Caffarra et al., 2002) o della Figura Complessa di Taylor Modificata (Taylor 1969; Casarotti et al. 2014), Apprendimento al Corsi (Spinnler e Tognoni 1987a),
- Memoria semantica: Denominazione di oggetti (Catricalà et al. 2013), denominazione di volti famosi (Rizzo et al. 2002), fluenza verbale semantica (Novelli et al. 1986); denominazione di azioni (Crepaldi et al. 2006; 2014),
- Aspetti non semantici del linguaggio: fluenza verbale fonemica (Novelli et al. 1986), comprensione di frasi (Parisi & Pizzamiglio, 1970), Token test (De Renzi & Faglioni, 1978), ripetizione di parole, non-parole e frasi (Miceli et al., 1994).

I dati neuropsicologici sono riportati nella Tebella A2 (v. Appendice).

### 2.3. Imaging e analisi VLSM

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a risonanza magnetica strutturale ad alta risoluzione (MRI) con una macchina 3T, nelle sequenze T1 e T2 pesate e FLAIR, con e senza mezzo di contrasto. Per l'analisi VLSM, le lesioni tumorali sono state disegnate nei tre piani (assiale, coronale, sagittale) su ciascuna fetta T1 attraverso MRICron (Rorden & Brett, 2000) secondo le indicazioni di Wilke et al. (2011). La mappatura delle lesioni è stata effettuata da due giudici indipendenti in cieco rispetto alla sintomatologia dei pazienti. Attraverso il programma SPM8 ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)), le immagini sono state quindi trasformate nello spazio stereotassico standard (MNI, Bret et al. 2001) e segmentate attraverso la procedura di segmentazione unificata (Ashburner & Friston, 2005); le mappe normalizzate sono state analizzate in NPM [non-parametric mapping, MRICron; (Rorden et al. 2007),

www.mricron.com], combinando le informazioni lesionali con i test neuropsicologici. Questo approccio suddivide i pazienti in due gruppi a seconda che ciascun voxel sia o non sia lesionato; le prestazioni neuropsicologiche vengono analizzate attraverso un t-test tra i due gruppi, come raccomandato da Medina et al. (2010). Le analisi statistiche sono state condotte solo sui voxel che apparivano lesionati in almeno tre pazienti. Le mappe ottenute sono state corrette per i confronti multipli attraverso un familywise error rate del 5% (Bonferroni FWER,  $p \leq 0.05$ ).

### 3. Risultati

#### 3.1. Sovrapposizione tra le mappe

Le mappe VLSM hanno preso in considerazione 383013 voxel. La massima sovrapposizione è stata identificata bilateralmente, nelle aree frontali superiori e medie e nell'emisfero temporale sinistro. I dati relativi alle aree di sovrapposizione sono riportate nel grafico 2 e nella figura 1.

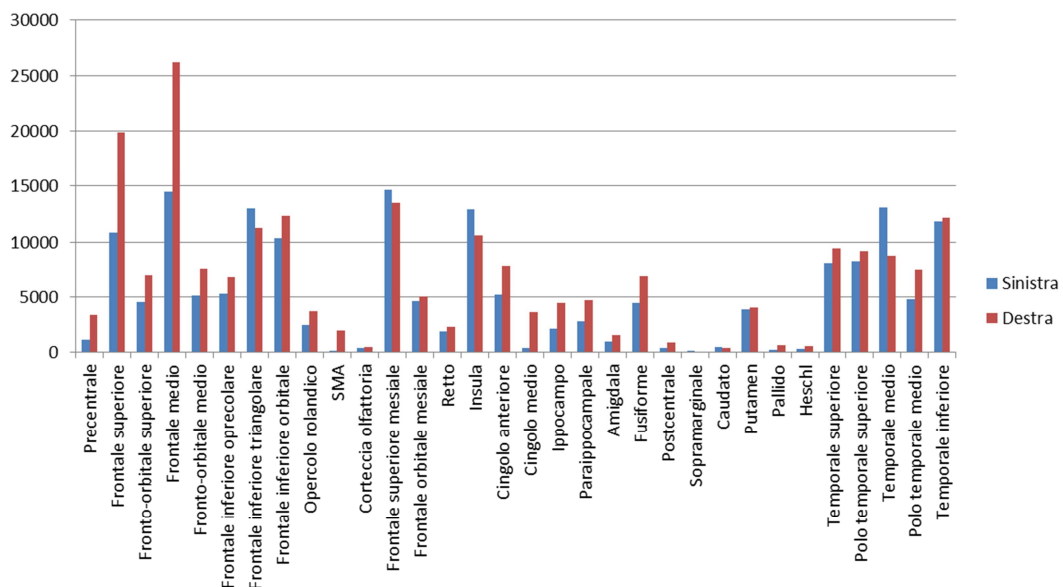


Grafico 2 – Sovrapposizione tra le mappe. Nell'istogramma le aree di sovrapposizione relative ai Volume Of Interest (VOI) analizzati.

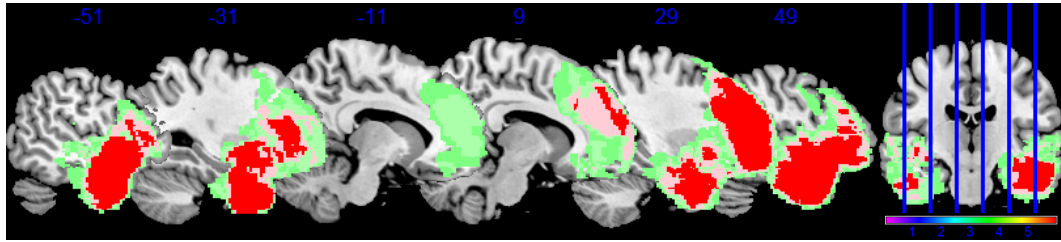


Figura 1 – Lesion overlay. Sovrapposizione delle mappe lesionali dei 61 pazienti. Le aree colorate sono lesionate in almeno tre pazienti, in rosso le aree di massima sovrapposizione. I numeri si riferiscono alle coordinate MNI.

### 3.2. Dati neuropsicologici

L'analisi dei dati neuropsicologici mediante modello lineare generalizzato (GLM) non ha mostrato una variabilità significativa dei punteggi dei test sulla base della sede lesionale. Tuttavia è possibile osservare che il punteggio dei pazienti con tumori estesi al lobo temporale sinistro è ai limiti inferiori dei valori normativi nelle due prove di memoria episodica (Breve racconto, RAVLT) e nel compito di denominazione di volti famosi (Tabella 2).

Test	dF	F	p	FD	FS	TD	TS	Pat	Bl
Token	3	0,268	0,849	32,800	32,160	32,280	32,260	<26,25	<26,5
DSF	3	1,111	0,652	5,554	5,659	5,482	5,102	<3,75	<4,0
DSB	3	0,897	0,448	4,156	4,160	3,657	3,872	<2,65	<3,29
Corsi	3	0,486	0,693	4,803	5,045	4,642	4,852	<3,5	<3,75
RAVLT_i	3	1,065	0,371	38,000	34,155	37,693	33,005	<28,53	<32,25
RAVLT_d	3	0,845	0,475	7,571	7,373	6,736	5,909	<4,69	<5,79
SS1	3	1,464	0,246	11,000	9,250	10,650	<b>7,642</b>	<7,5	<10
Flu_f	3	0,105	0,957	27,930	29,730	28,790	29,590	<17	<23
Flu_s	3	0,449	0,719	39,380	42,180	39,500	38,050	<25	<30
RCF_r	3	0,458	0,713	14,770	13,890	12,210	12,200	<9,47	<11,23
ONT	3	0,584	0,628	45,540	44,990	45,590	45,860	<41,99	<43,99
ANT	3	0,709	0,550	45,571	43,964	44,967	45,673	<36,87	<40,99
Volti	3	0,576	0,635	<b>18,450</b>	<b>20,000</b>	<b>19,568</b>	<b>15,296</b>	<14,5	<20,53
WC	3	0,486	0,693	47,780	48,000	47,846	47,904	<47,09	<47,39
SC	3	0,624	0,603	0,991	0,979	0,982	0,987	<0,915	<0,930

Tabella 2 – GLM. In tabella vengono riportati i risultati delle analisi GLM per sedi lesionali: FD= frontale destro; FS= frontale sinistro; TD= temporale destro; TS= temporale sinistro. Per ciascun gruppo viene riportata la media dei punteggi corretti per età e scolarità ed i cut-off per punteggi patologici (Pat) e borderline (Bl). A valori mancanti corrispondono prove non somministrate. Token= token test; DSF= digit span forward; DSB= digit span backward; RAVLT= Rey Auditory Verbal Learning Test (i=immediate recall; d=delayed recall); SS1= breve racconto (Novelli et al. 1986); Flu\_s= fluenza verbale semantica; Flu\_f= fluenza verbale fonemica; RCF\_r=Figura Complessa di Rey, recall; ONT= Object naming test; ANT= Action

### 3.3. VLSM

I risultati delle analisi VLSM hanno mostrato le seguenti associazioni lesione-prestazione statisticamente significative.

Memoria semantica – La prestazione nel compito di denominazione di oggetti (Catricalà et al. 2013) correla in modo significativo con l'infiltrazione neoplastica dei giri temporali medio, inferiore e superiore dell'emisfero sinistro (Figure 2-3).

Memoria episodica – La prestazione al Breve Racconto (Novelli et al. 1986) correla significativamente con l'infiltrazione della parte mesiale del lobo temporale sinistro (giro fusiforme, corteccia paraippocampale), nel giro temporali inferiore e medio (Figure 4-5).

Memoria di lavoro – La prestazione al Digit Span Backward (Monaco et al., 2013) correla con l'infiltrazione delle regioni fronto-orbitali e della porzione antero-mesiale del giro frontale superiore dell'emisfero destro (Figure 6-7).

Le analisi VLSM relative alle altre prove somministrate non hanno mostrato risultati significativi.



Fig. 2

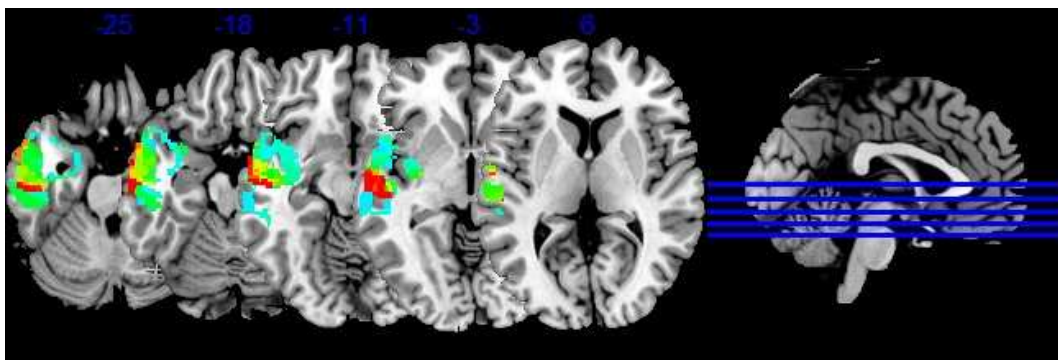


Fig. 3

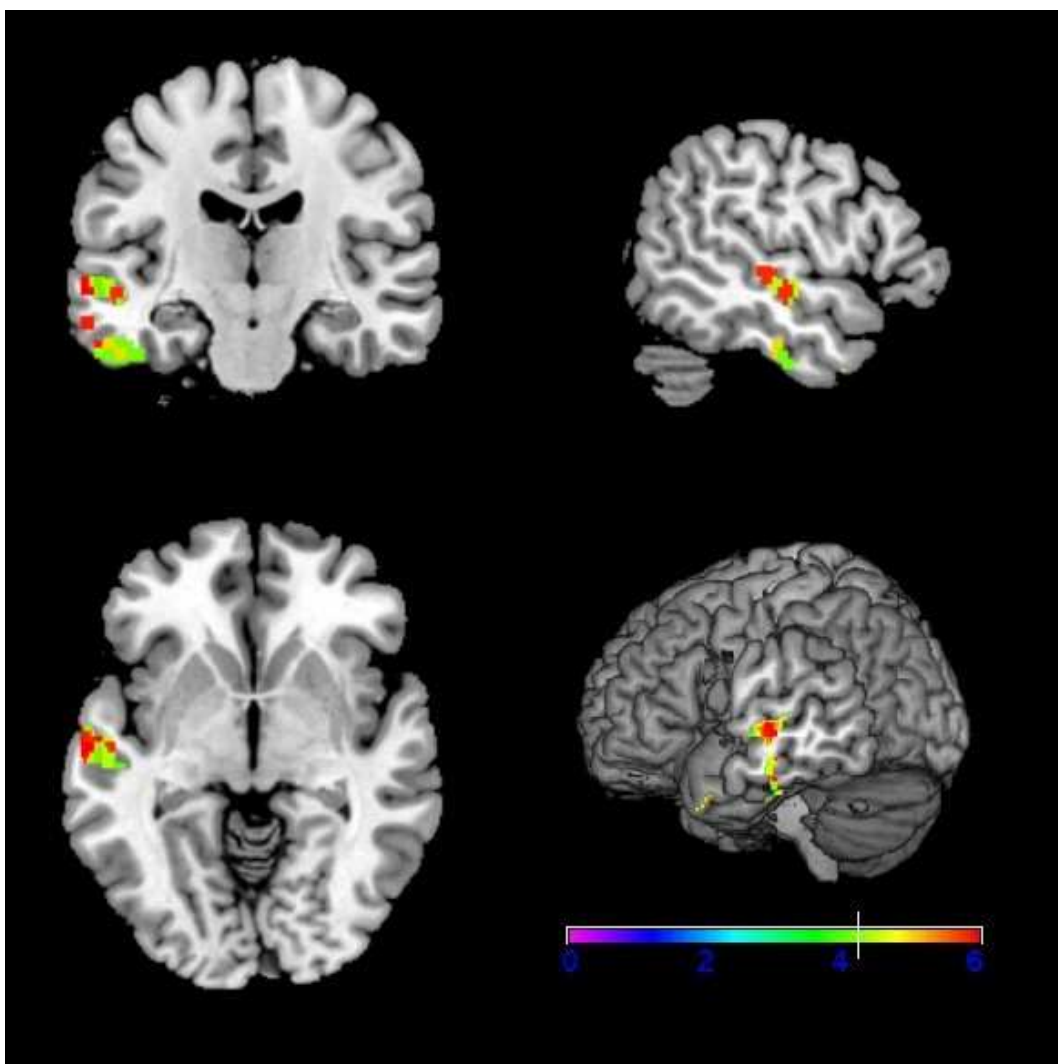


Figure 2 e 3 – Denominazione di oggetti. Le mappe VLSM mostrano le lesioni associate alla prestazione al test di denominazione di oggetti (Catricalà et al. 2013). Il familywise error rate di correzione delle mappe è del 5% (Bonferroni FWER,  $p \leq 0.05$ ) corrispondente ad una soglia di significatività di 4.2 come indicato dalla linea bianca nella barra colorata: tutti i voxel mostrati in figura 3 superano il limite di significatività.

Fig. 4

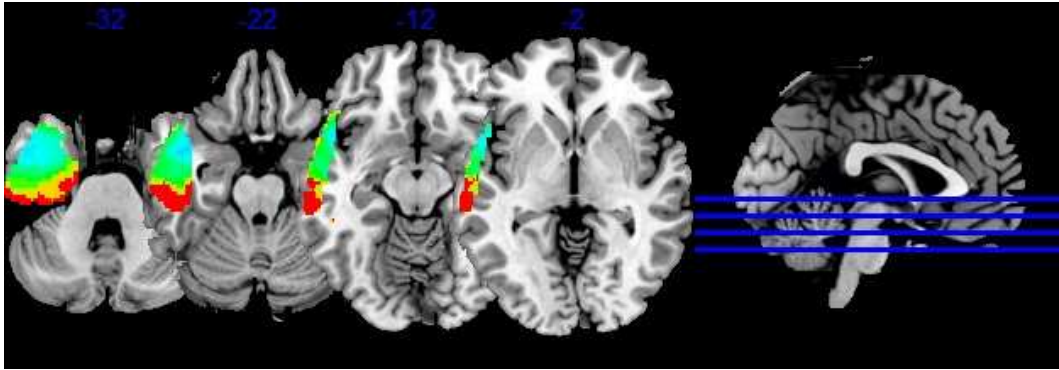


Fig. 5

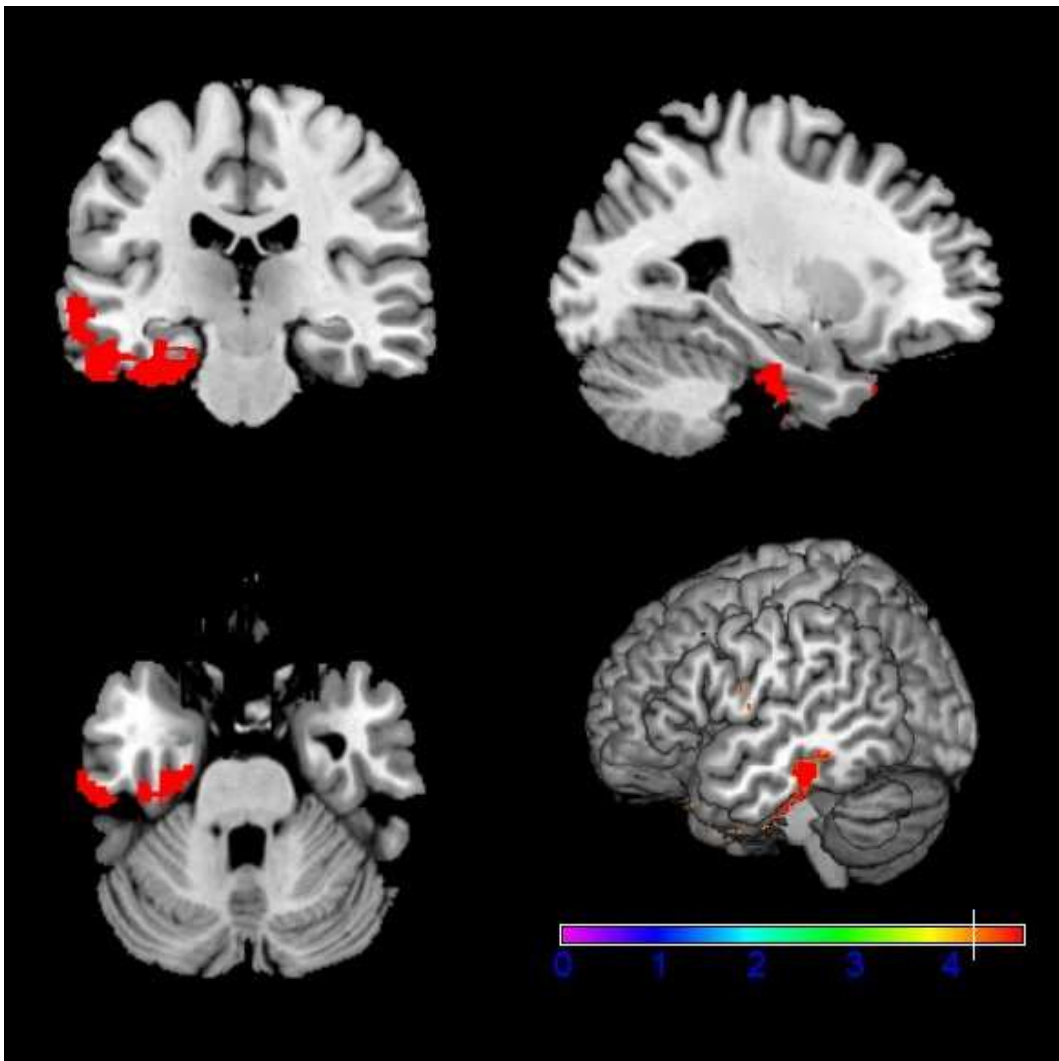


Figure 4 e 5 – Breve Racconto. La mappe VLSM mostrano le lesioni associate alla rievocazione del Breve Racconto (Novelli et al. 1986). Il familywise error rate di correzione delle mappe è del 5% (Bonferroni FWER,  $p \leq 0.05$ ) corrispondente ad una soglia di significatività di 4.2 come indicato dalla linea bianca nella barra colorata: tutti i voxel mostrati in figura 5 superano il limite di significatività.

Fig. 6

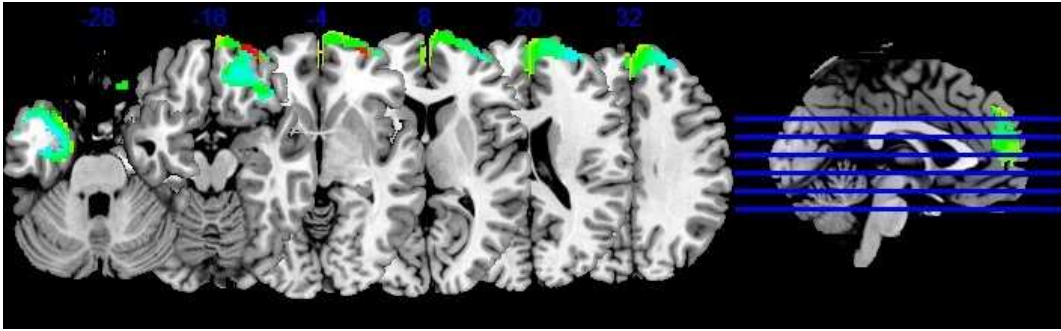


Fig. 7

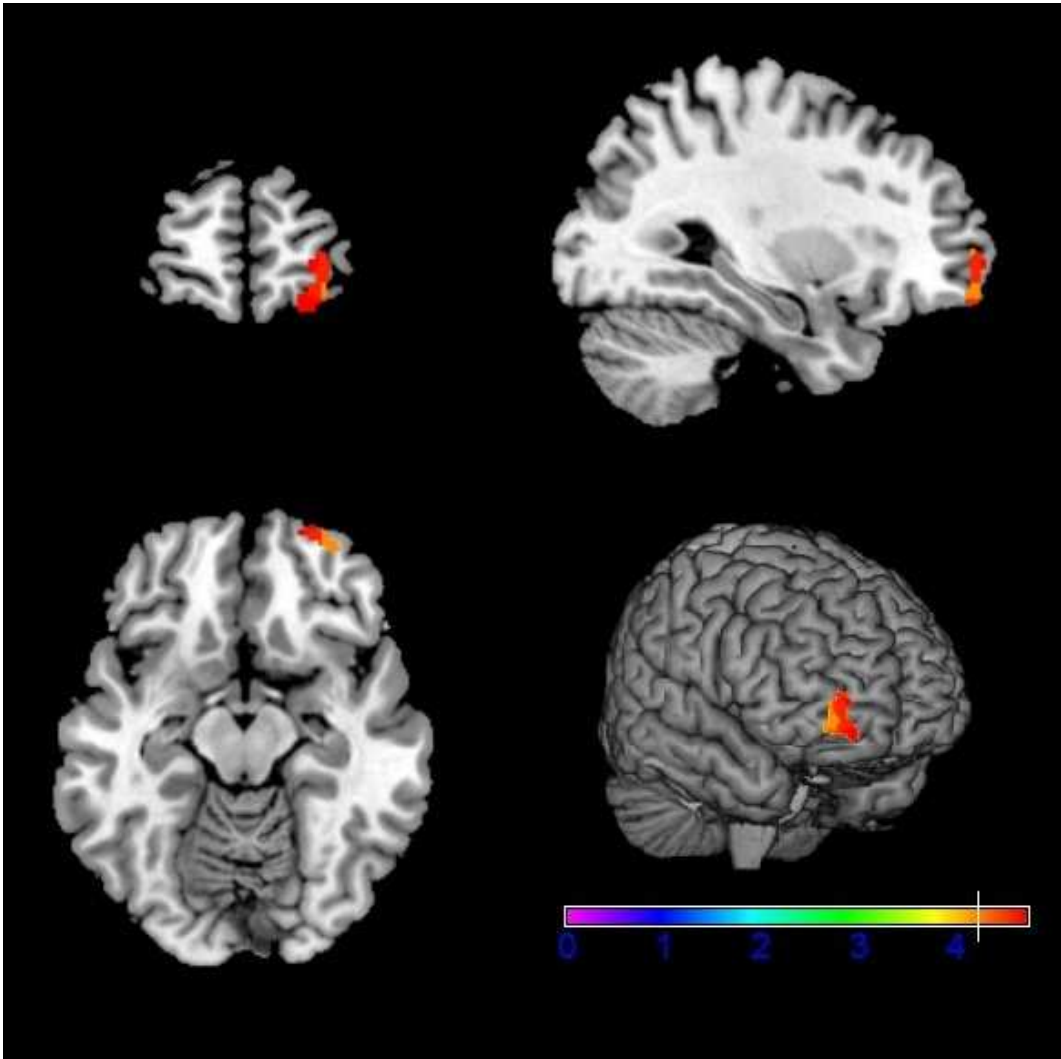


Figure 6 e 7 – Digit Span Backward. Le mappe VLSM mostrano le lesioni associate alla prestazione del Digit Span Backward (Monaco et al., 2013). Il familywise error rate di correzione delle mappe è del 5% (Bonferroni FWER,  $p \leq 0.05$ ) corrispondente ad una soglia di significatività di 4.2 come indicato dalla linea bianca nella barra colorata: tutti i voxel mostrati in figura 7 superano il limite di significatività.

## 4. *Discussione*

Il presente lavoro ha cercato di identificare le conseguenze della crescita tumorale sui diversi sistemi di memoria verbale attraverso le mappe lesionali ricostruite con il *VLSM* (Bates et al., 2003). Molti autori hanno infatti documentato la presenza di deficit conclamati in uno o più domini cognitivi all'esordio della patologia tumorale e la memoria sembra essere uno dei sistemi più colpiti anche in fase precoce (Talacchi et al. 2010, Sanai et al. 2011, Santini et al. 2012, Satoer et al. 2012). Tuttavia, si è già osservato che, in presenza di lesioni a lento accrescimento, è frequente riscontrare soltanto deficit lievi grazie alla riorganizzazione cerebrale (Holodny et al. 2001).

Nella serie di pazienti esaminati in questo studio, le prove neuropsicologiche somministrate hanno confermato questo pattern, mettendo in luce sfumate fragilità solo in una prova di memoria episodica (Breve racconto) e nella denominazione di volti noti.

La *VLSM* ha invece messo in evidenza che l'infiltrazione tumorale di alcune aree critiche correla in modo significativo con le prestazioni a tre prove: la denominazione di oggetti, il Breve Racconto e il *Digit Span Backward*. Per quanto riguarda la prova di denominazione di oggetti (che può essere considerata fra le prove di memoria semantica), le mappe *VLSM* hanno messo in evidenza una correlazione significativa con l'infiltrazione neoplastica della porzione antero-laterale dei giri temporali medio, inferiore e superiore dell'emisfero sinistro, in linea con le osservazioni sui pazienti con demenza semantica e con gli studi di neuroimmagine (Snowden et al. 1989; Damasio et al. 1996; Mummery et al. 1999). Relativamente alla prestazione nel test del Breve Racconto, che valuta la memoria episodica anterograda, le aree la cui lesione correla negativamente con la prestazione sono in corrispondenza della porzione mesiale del lobo temporale sinistro (giro fusiforme, corteccia paraippocampale), e nei giri temporale inferiore e temporale medio. Questo risultato è in linea con i dati presenti in letteratura secondo cui la memoria episodica attiverebbe un circuito temporale che dalle porzioni mesiali si estende ventralmente alle aree circostanti (Helmstaedter et al. 1997; Takaya et al. 2009); come osservato anche in un

recente studio su pazienti con epilessia temporale, il coinvolgimento delle aree più laterali può essere spiegato in parte con la riorganizzazione corticale che può risultare in uno spostamento dei circuiti della memoria verbale (Bonelli et al. 2013). Un'alternativa potrebbe essere che, trattandosi comunque di una prova verbale, attiva aree del linguaggio. Altre prove di memoria episodica anterograda, come l'apprendimento di liste di parole (Rey Auditory Verbal Learning Test) non risultano significativamente correlate alla lesione delle medesime aree. E' possibile che per quanto entrambi i compiti si propongano di valutare la memoria episodica attraverso l'apprendimento di materiale verbale, solo nel caso del Breve Racconto le informazioni contestuali siano essenziali per una corretta rievocazione. La rievocazione immediata di liste di parole potrebbe basarsi sull'integrità del buffer episodico (Baddeley 2001) mentre quella ritardata potrebbe essere possibile grazie all'uso di strategie messe in atto, grazie a funzioni esecutive preservate. Per il *Digit Span Backward*, che valuta infine la memoria di lavoro verbale, l'analisi VSLM ha messo in evidenza una correlazione significativa tra la prestazione in questo compito e lesioni nell'emisfero destro in corrispondenza delle aree fronto-orbitali e del giro frontale superiore antero-mesiale. In linea con quanto emerge in letteratura le regioni fronto-orbitali sarebbero aree critiche per la memoria di lavoro (Gerton et al.2004, Barbey et al. 2011) indipendentemente dal fatto che il materiale elaborato sia di natura visuospatiale o verbale.

I risultati di questo lavoro, per quanto parziali, nel complesso supportano l'idea che la memoria sia un sistema distribuito che può presentare compromissioni lievi e selettive in seguito a lesioni gliali. I dati presentati mostrano infatti che l'infiltrazione tumorale non sia correlata ad un crollo delle prestazioni alle prove di memoria e che queste non correlino con evidenti lesioni delle aree tradizionalmente associate ai sistemi di memoria. In linea con quanto osservato da Duffau (2005) e da Duffau et al. (2007) la crescita tumorale innescherebbe infatti una riorganizzazione anatomica e funzionale; questa riorganizzazione spiegherebbe infatti perché molti dei pazienti sottoposti ad esame neuropsicologico preoperatorio, non mostrano

deficit cognitivi o presentano compromissioni lievi e circoscritte (Duffau & Capelle 2001; Papagno et al. 2012). Desmurget et al. (2007) suggeriscono a questo proposito che a fronte dei processi di riorganizzazione, le funzioni cognitive possano persistere all'interno delle aree infiltrate dal tumore, ovvero spostarsi nelle regioni immediatamente al di fuori dall'infiltrazione come nei casi documentati da Meyer et al. (2003) in cui pazienti con glioma localizzato nell'area di Broca non mostravano difficoltà di linguaggio a fronte di attivazioni fMRI della corteccia frontale inferiore sinistra adiacente al tumore. Altri autori osservano invece una sorta di "plasticità remota" in cui la funzione di un'area infiltrata sarebbe assolta da circuiti distribuiti nell'emisfero lesionato, che possono cooptare anche aree non tipicamente associate alla funzione stessa: è il caso dei pazienti descritti da Thiel et al. (1998, 2001) in cui la riorganizzazione delle aree del linguaggio ha spostato questa funzione nelle regioni frontolaterali (BA 46 e 47) e nella SMA. Diversi studi sostengono che anche le aree della memoria vadano incontro ad una riorganizzazione conseguente la lesione di aree critiche come le regioni temporo-mesiali sinistre: in uno studio fMRI su pazienti con sclerosi multipla, Mainero et al. 2004, hanno messo in evidenza che ad un aumento del tessuto cerebrale patologico corrisponde un aumento del riadattamento funzionale delle aree associate a memoria ed attenzione; Jokeit et al. 1996 hanno invece osservato che nei pazienti affetti da epilessia temporale, danni precoci delle aree associate alla memoria episodica possono essere compensati dall'attivazione di aree omologhe dell'emisfero controlaterale.

Come osservato da Duffau (2014) la plasticità cerebrale è un cambiamento adattivo del cervello in risposta alla presenza di aree danneggiate: per compensare la crescita di tumori gliali e garantire l'integrità funzionale, anche i sistemi di memoria si riorganizzano in modo dinamico, attivando circuiti distribuiti in aree non tipicamente associate alla memoria.

# LOBECTOMIA TEMPORALE E MEMORIA VERBALE A LUNGO TERMINE

## *5. Introduzione*

Il lobo temporale gioca un ruolo chiave nei processi di memoria dichiarativa: la porzione mediale con la formazione amigdalo-ippocampale sembra essere critica per la memoria episodica (Squire et al. 2004) mentre le aree temporali laterali sembrano essere coinvolte nei processi di memoria semantica (Baddeley et al 1995).

Gli esiti delle lesioni di queste aree sono stati discussi ampiamente in letteratura con particolare attenzione agli effetti dell'amigdalo-ippocampectomia sulla memoria. La rimozione chirurgica di queste strutture è, infatti, frequente nel trattamento delle epilessie temporali farmaco-resistenti: in questi pazienti la resezione bilaterale di amigdala e ippocampo, così come la resezione unilaterale in presenza di danni pre-esistenti al lobo temporale controlaterale, provoca generalmente un'amnesia globale grave e permanente (Scoville & Milner 1957; Corkin 2002, Smith et al. 2013). Se gli esiti neuropsicologici dell'amigdalo-ippocampectomia bilaterale non sono oggetto di controversie, gli studi su pazienti epilettici sottoposti ad amigdalo-ippocampectomia unilaterale, giungono a conclusioni spesso contrastanti. In letteratura sono riportati pochi casi di amnesia globale conseguente ad amigdalo-ippocampectomia unilaterale (Baxendale 1998; Kapur & Preveet 2003). Numerosi autori sottolineano invece i differenti esiti dell'amigdalo-ippocampectomia destra o sinistra, con deficit di memoria verbale e di apprendimento solo nei pazienti operati nell'emisfero sinistro, dominante per il

linguaggio (Hermann et al. 1992, Gleissner et al. 2002). Di altro avviso Trenarry et al. (1993) e Saling (2009) osservano che la rimozione dell'ippocampo di sinistra induce deficit di memoria verbale e spaziale: la memoria verbale e la memoria visiva non sarebbero opposte in termini di organizzazione anatomica, né completamente lateralizzate. Helmstaedter et al. (1997) sostengono inoltre che le difficoltà mnestiche osservate dopo gli interventi di lobectomia temporale siano da ricondurre al coinvolgimento delle regioni temporali anteriori e laterali, coinvolte in un circuito cortico-sottocorticale per la MLT. Altri autori suggeriscono infatti che i deficit mnestici post-operatori possono essere contenuti o evitati se la resezione si limita all'ippocampo *per sé*, risparmiando le strutture circostanti (polo temporale, corteccia temporale infero-laterale, fusiforme) (Takaya et al. 2009, Helmstaedter et al. 2011, Bonelli et al. 2013).

Anche la chirurgia dei gliomi estesi all'area temporale e limbica richiede l'asportazione di ampie regioni corticali e sottocorticali del lobo temporale laterale e mesiale, talora estese all'ippocampo e a tutte le strutture adiacenti. Rispetto alla chirurgia dell'epilessia che con una rimozione circoscritta dell'area epilettogena mira a preservare il tessuto sano e funzionale (Paglioli et al. 2006), la chirurgia dei tumori cerebrali, per essere efficace in termini di prevenzione delle recidive, ha come obiettivo quello di massimizzare l'estensione della resezione (Sanai & Berger 2008, Bello et al. 2014). Anche la plasticità e la riorganizzazione funzionale hanno un impatto diverso sui pazienti affetti da epilessie e gliomi temporali: l'epilessia risulta spesso associata a deficit cognitivi irreversibili o a ritardo mentale soprattutto quando l'esordio avviene in età pediatrica e la diffusione dei danni cerebrali conseguenti le crisi limita significativamente gli effetti della plasticità (Helmstaedter, 2005); viceversa nel caso di gliomi lenta crescita, la riorganizzazione anatomo-funzionale garantisce un funzionamento cognitivo ottimale o sub-ottimale per molti anni (Morgan et al. 1999).

Con questo lavoro si studia l'impatto della chirurgia del lobo temporale, nel caso di neoplasie cerebrali, sulla memoria verbale. Come nello studio precedente in cui si è valutato l'effetto della crescita tumorale sulla memoria verbale, anche in



questo caso, in cui invece si valuta l'effetto della lobectomia, l'approccio scelto è quello del VLSM (Bates et al., 2003), che non definisce a priori il campione di studio ma trae i propri risultati dall'analisi dei dati comportamentali sulla base delle informazioni lesionali guidate dai voxel. Attraverso le mappe lesionali ricostruite attraverso il VLSM, l'obiettivo è stato dunque quello di verificare il ruolo del lobo temporale nella memoria dichiarativa, verificando gli effetti a breve e a lungo termine della sua rimozione.

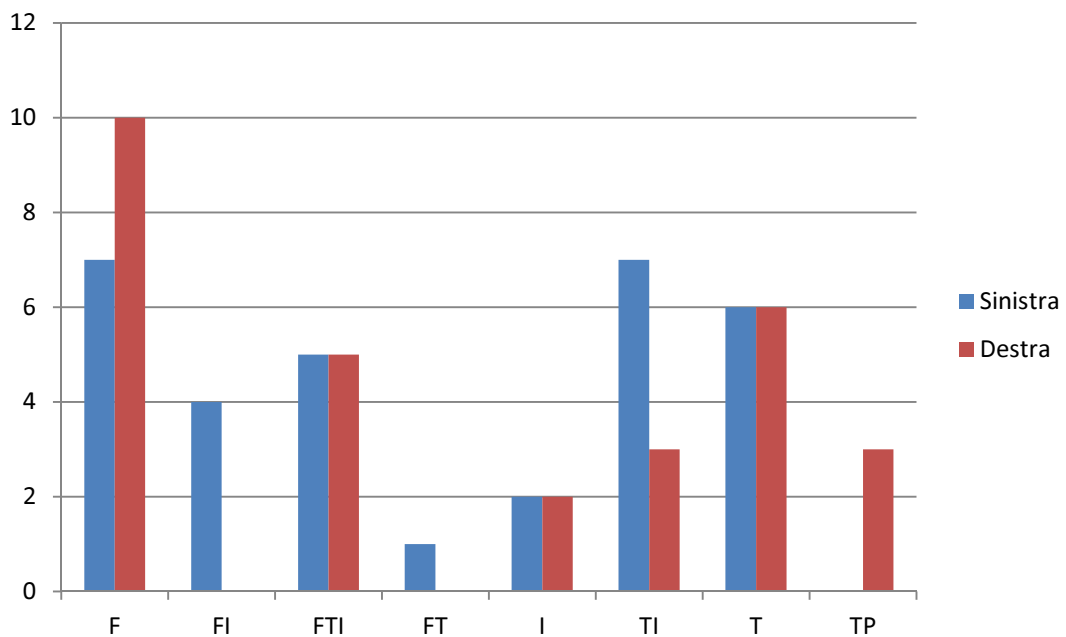
## *6. Materiali e metodi*

### *6.1. Soggetti*

Nello studio sono stati inclusi 61 pazienti destrimani: 32 con lesione neoplastica localizzata nell'emisfero sinistro [Età media 39.72 anni, SD = 12.96, range 21-74; Scolarità media 13.63 anni, SD = 4.05, range = 5-17], 29 pazienti con lesione neoplastica localizzata nell'emisfero destro [Età media 43.10 anni, SD = 13.24, range 23-70; Scolarità media 13.31 anni, SD = 3.31, range = 8-18] (per i dati demografici vedere Appendice, Tabella A1). In 28 pazienti la lesione era di basso grado (LGG), in 24 di alto grado (HGG) e in 9 pazienti di basso grado in evoluzione (ELGG). Nelle prestazioni ai test neuropsicologici somministrati prima dell'intervento non sono state osservate differenze significative relativamente al lato della lesione, né tra tre gruppi istologici (Tabella 3). I pazienti con HGG sono più anziani dei pazienti con LGG e ELGG [ $F(2,58)=9.6402$ ,  $p=0.0002$ ] ma non si sono osservate differenze tra i gruppi relativamente alla scolarità [ $F(2,58)=0.2707$ ,  $p=0.7638$ ]. Le sedi delle lesioni sono riportate nel grafico 3.

	Emisfero		Istologia	
Token Test	F (1,59)=0.3368	p=0.5638	F (2,58)=2.0164	p=0.1423
Denominazione di figure	F (1,57)=0.4900	p=0.4867	F (2,56)=0.2480	p=0.7811
Fluenza verbale semantica	F (1,59)= 0.1071	p=0.7445	F (2,57)= 1.3702	p=0.2622
Fluenza verbale fonemica	F (1,59)=0.8495	p=0.3604	F (2,58)=1,2570	p=0.2921
Digit Span Forward	F (1,59)=0.5608	p=0.4568	F (2,58)=0.3150	p=0.7312
RAVLT_IR	F (1,59)=0.9497	p=0.3337	F (2,58)=0.4783	p=0.6222
RAVLT_DR	F (1,59)=0.0470	p= 0.8291	F (2,58)=0.2086	p= 0.8123

*Tabella 3- Anova univariata. Analisi della varianza sulle prove di linguaggio e memoria: il confronto tra gruppi non mette in luce differenze significative.*



*Grafico 3 – Sede delle lesioni. F= frontale, FI= fronto-insulare, FTI=fronto-temporo-insulare, FT=fronto-temporale, I=insulare, TI= temporo-insulare, T= temporale, TP= temporop-parietale*

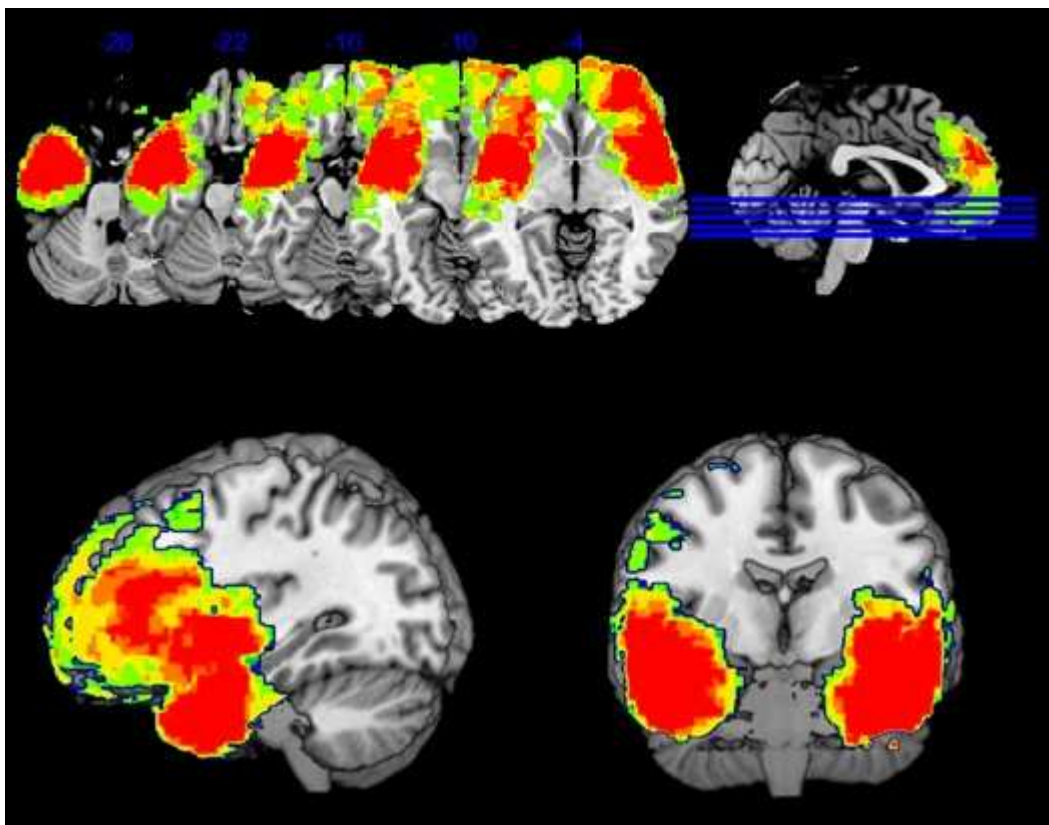


Figura 8 – Lesion overlay. Sovrapposizione delle mappe lesionali dei 32 pazienti sinistri e dei 29 pazienti destri. Le aree colorate sono lesionate in almeno tre pazienti, in rosso le aree di massima sovrapposizione. I numeri si riferiscono alle coordinate MNI.

## 6.2. Test comportamentali

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a tre valutazioni neuropsicologiche mediante la Batteria di Milano Bicocca; (Papagno et al. 2012); le valutazioni sono state somministrate una settimana prima dell'intervento (T0), tra la quinta e la settima giornata di degenza post-operatoria (T1) e a tre mesi dall'intervento chirurgico (T2). Ai fini di questo studio sono stati presi in considerazione i punteggi corretti per età e scolarità delle prove T1 e T2 relativi ai seguenti test:

- Memoria a breve termine verbale: *Digit Span Forward* (Orsini et al. 1987);
- Memoria di lavoro verbale: *Digit Span Backward* (Monaco et al. 2013);

- Memoria episodica/Apprendimento verbale: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Rey 1958; Carlesimo et al. 1996), Breve racconto (Novelli et al. 1986; Spinnler e Tognoni 1987a);
- Memoria semantica: Denominazione di oggetti (Catricalà et al. 2013), accoppiamento parola-figura (Catricalà et al. 2013), denominazione di volti famosi (Rizzo et al. 2002), fluenza verbale semantica (Novelli et al. 1986).
- Altre prove di linguaggio: comprensione di frasi (Parisi & Pizzamiglio, 1970) e Token test (De Renzi & Faglioni, 1978).

I dati neuropsicologici sono riportati nelle Tabelle A2, A3 e A4 (v. Appendice).

### 6.3. Imaging e analisi VLSM

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a controlli ripetuti di risonanza magnetica strutturale ad alta risoluzione (MRI) con una macchina 3T, nelle sequenze T1 e T2 pesate e FLAIR, con e senza mezzo di contrasto. Le immagini utilizzate per questo studio sono quelle del primo esame post-operatorio, cui i pazienti sono stati sottoposti entro quindici giorni dall'intervento chirurgico. Per l'analisi VLSM, le lesioni tumorali sono state disegnate nei tre piani (assiale, coronale, sagittale) su ciascuna fetta T1 attraverso MRICron (Rorden & Brett, 2000) secondo le indicazioni di Wilke et al. (2011). La mappatura delle lesioni è stata effettuata da due giudici indipendenti in cieco rispetto alla sintomatologia dei pazienti. Attraverso SPM8 ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)), le immagini sono state trasformate nello spazio stereotassico standard (MNI, Brett et al. 2001) e segmentate attraverso la procedura di segmentazione unificata (Ashburner & Friston, 2005); le mappe normalizzate sono state analizzate in NPM [non-parametric mapping, MRICron; (Rorden et al. 1997), [www.mricron.com](http://www.mricron.com)], combinando le informazioni lesionali con i test neuropsicologici: questo approccio suddivide i pazienti in due gruppi a seconda che ciascun voxel sia o non sia lesionato e le prestazioni neuropsicologiche vengono analizzate attraverso un t-test tra i

due gruppi. Le analisi statistiche sono state condotte solo sui voxel lesionati in almeno tre pazienti. Le mappe ottenute sono state corrette per i confronti multipli attraverso un familywise error rate del 5% (Bonferroni FWER,  $p \leq 0.05$ ).

## 7. Risultati

Si riportano i risultati dell'analisi VLSM del primo controllo post-operatorio (T1), del follow-up a tre mesi (T2) e si considerano le aree di sovrapposizione tra le mappe dei due controlli.

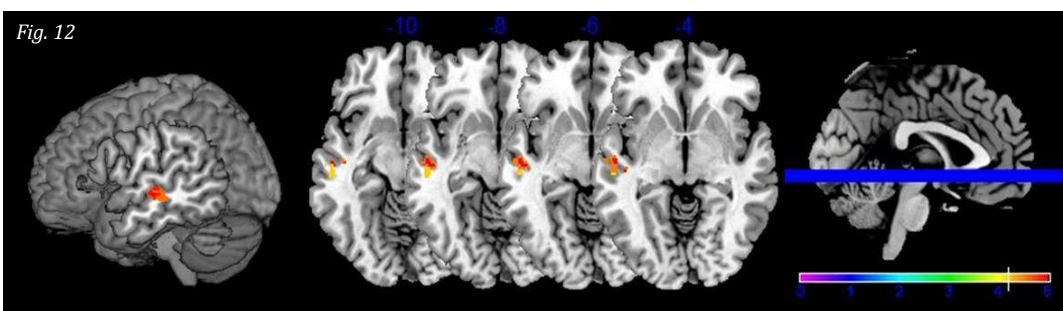
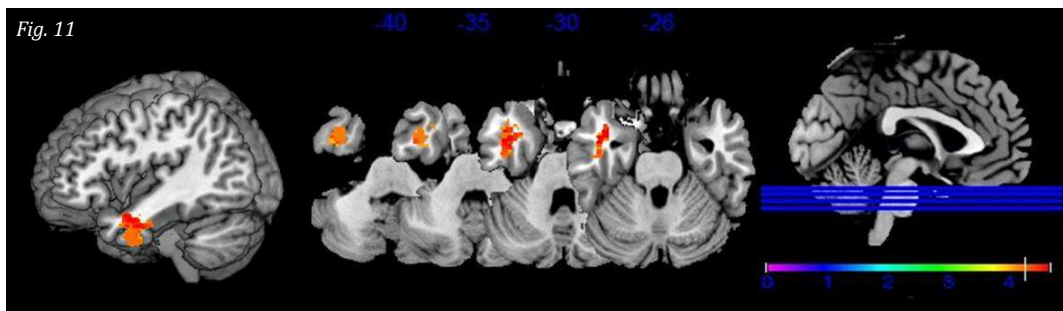
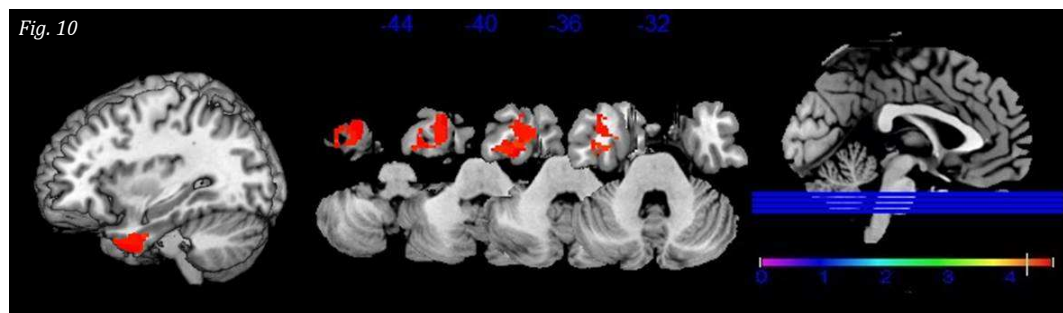
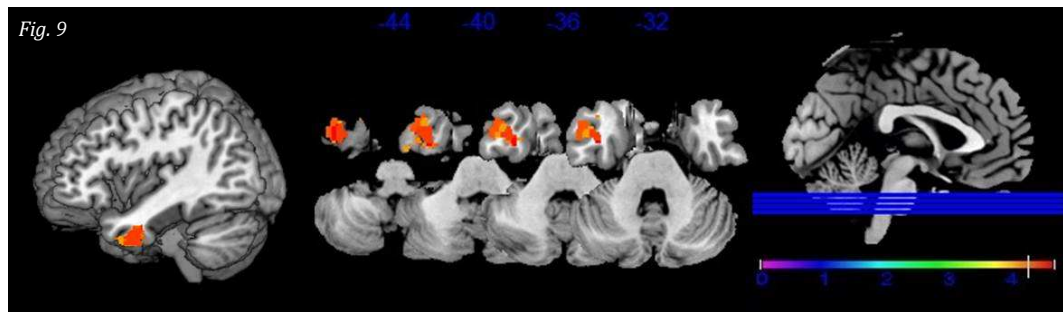
### 7.1. Primo controllo post-operatorio (T1)

Le analisi VLSM hanno messo in luce una correlazione significativa tra l'asportazione di alcune aree del lobo temporale sinistro e le prestazioni nelle prove di memoria di prosa (Breve Racconto, Spinnler & Tognoni 1987), denominazione di volti noti, apprendimento di liste di parole (RAVLT), accoppiamento parola-figura, denominazione di oggetti e span di cifre (*Digit Span Forward*).

La prestazione al Breve Racconto correla in modo significativo con la rimozione del polo temporale mediale, della porzione laterale dei giri temporale inferiore e medio, della faccia mesiale del giro fusiforme e della corteccia paraippocampale (figura 9); le prestazioni nella denominazione di volti noti sono significativamente associate alla rimozione del polo temporale mediale, del giro temporale medio, del giro fusiforme e della corteccia paraippocampale (figura 10); il punteggio della prova di rievocazione immediata di liste di parole correla significativamente con l'asportazione dei giri temporale inferiore e medio, del polo temporale superiore, lambendo ventralmente la regione paraippocampale e dorsalmente la sostanza bianca in corrispondenza delle traiettorie del fascicolo longitudinale inferiore (ILF) (figura 11); le prestazioni nel compito di accoppiamento parola-figura si associano significativamente alla rimozione di un'area circoscritta del giro

temporale medio (figura 12); il punteggio nella denominazione di oggetti correla con la rimozione di una porzione medio-caudale del lobo temporale estesa ai giri temporale inferiore e fusiforme, alla corteccia paraippocampale e al giro temporale medio (figura 13). Infine, la prestazione nello span di cifre correla positivamente con la rimozione di una porzione sottocorticale molto circoscritta del giro temporale medio (figura 14).

Le mappe VLSM relative agli altri test analizzati non hanno mostrato risultati significativi. Non sono emerse correlazioni significative nei pazienti operati all'emisfero destro in nessuna delle prove somministrate.





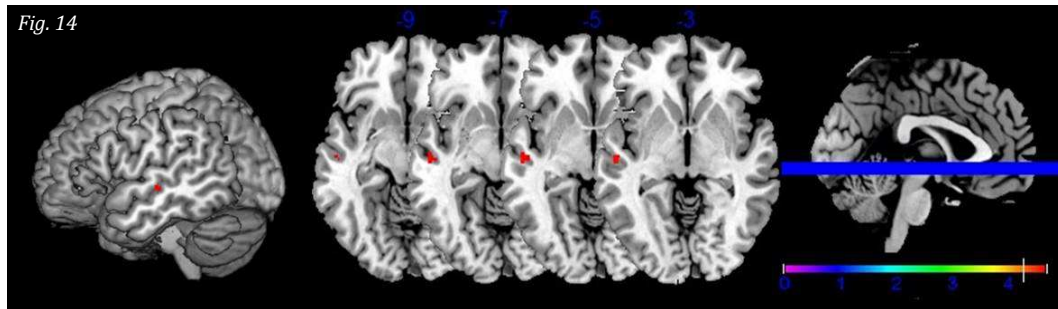
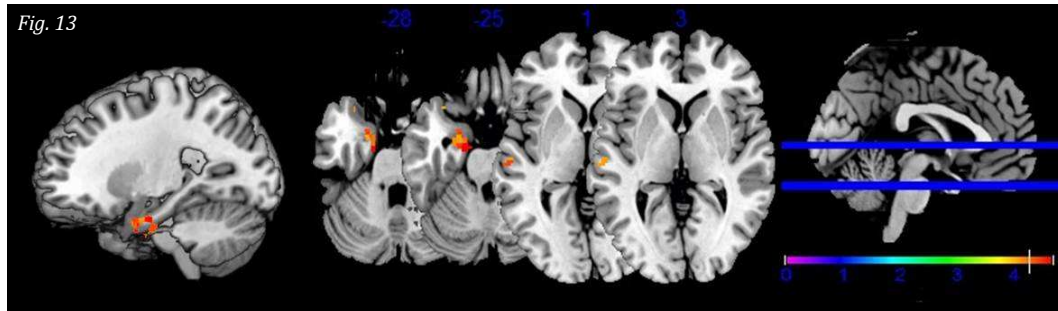


Figure 9-14 – Mappe VLSM primo controllo post-operatorio. Le mappe VLSM mostrano le lesioni associate alla prestazione ai test neuropsicologici: 9) Breve Racconto (Spinnler & Tognoni 1987), 10) Denominazione di volti noti, 11) RAVLT, rievocazione immediata, 12) Accoppiamento parola-figura, 13) Denominazione di oggetti, 14) Span di cifre. Il familywise error rate di correzione delle mappe è del 5% (Bonferroni FWER,  $p \leq 0.05$ ) corrispondente ad una soglia di significatività di 4.2 come indicato dalla linea bianca nella barra colorata: tutti i voxel mostrati nelle figure superano il limite di significatività.

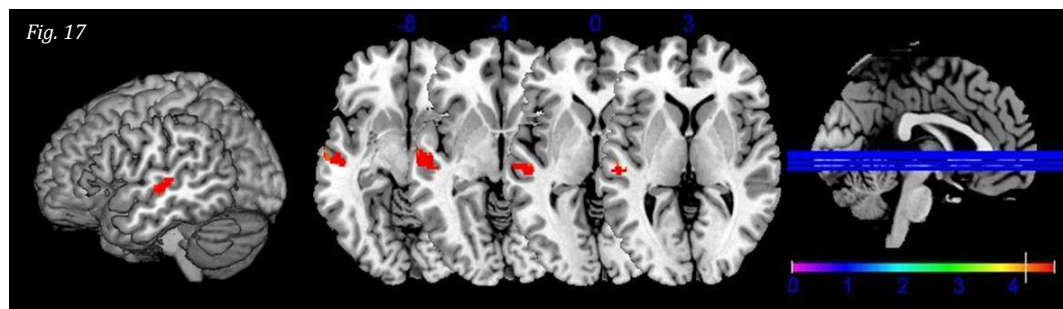
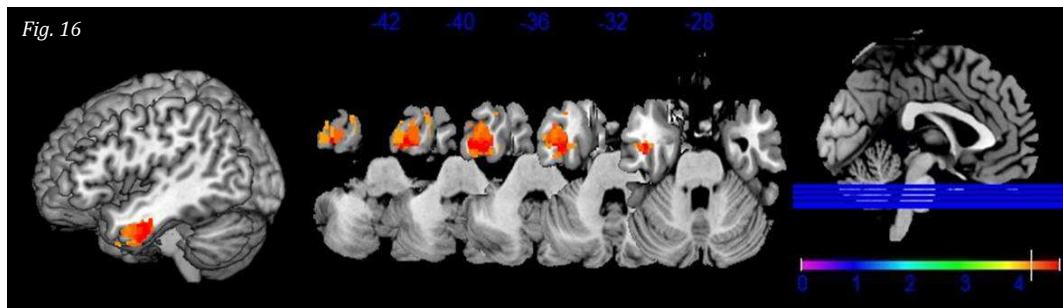
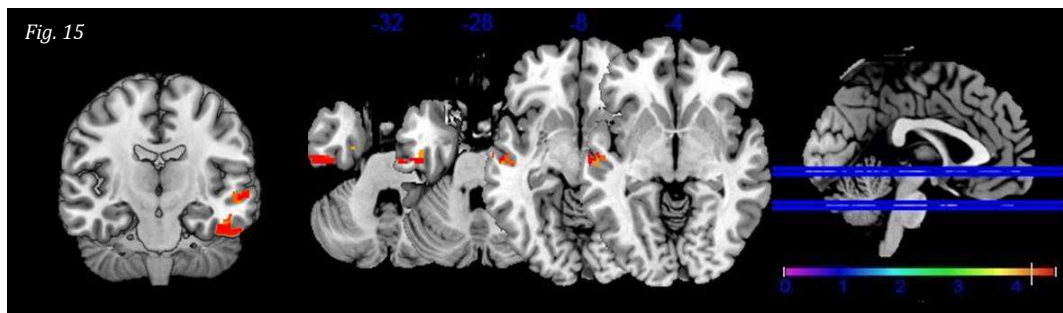
## 7.2. Follow-up a tre mesi (T2)

Le analisi VLSM hanno evidenziato una correlazione significativa tra l'asportazione di alcune aree del lobo temporale sinistro e le prestazioni ottenute al T2 nel Breve Racconto (Novelli et al. 1986), nella denominazione di volti noti, nella denominazione di oggetti.

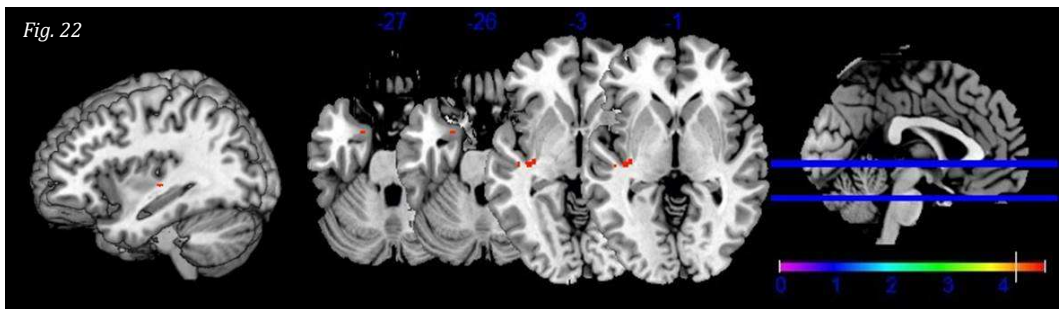
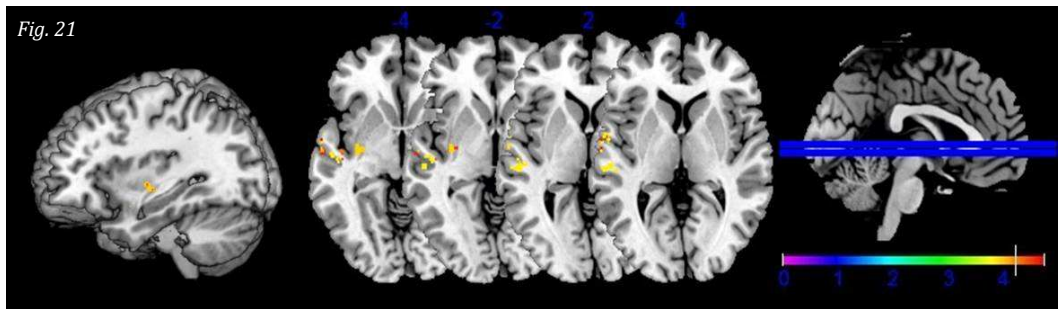
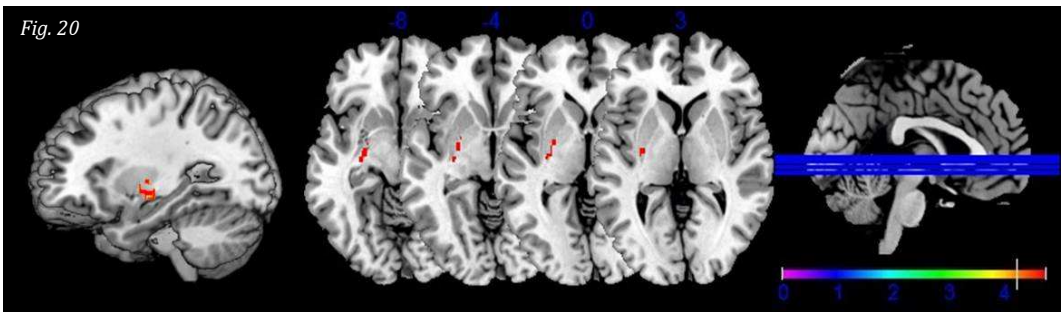
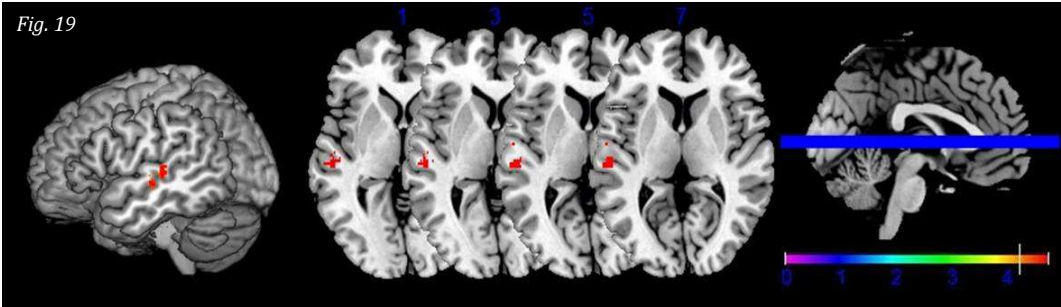
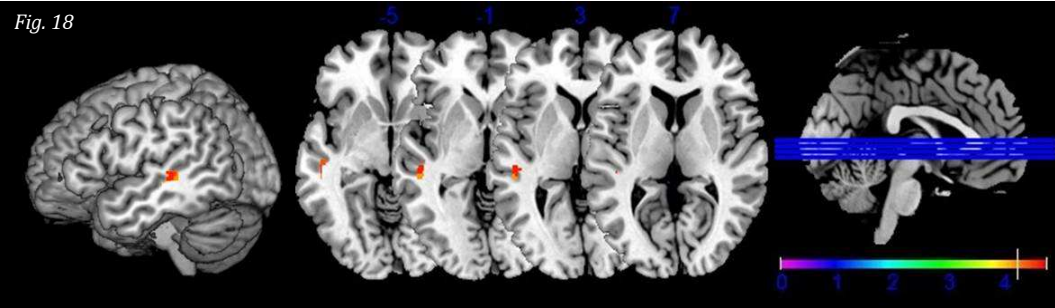
La prestazione al Breve Racconto correla in modo significativo con la rimozione del giro temporale inferiore e del giro temporale medio (figura 15); la prova di denominazione di volti noti è associata significativamente alla rimozione dei giri temporale inferiore e fusiforme, nelle porzioni anteriori, e alla rimozione del polo temporale (figura 16); la denominazione di oggetti correla significativamente con la rimozione della porzione posteriore dei giri temporale medio e superiore (figura 17).

Sono inoltre significativi i pattern lesione-prestazione relativi a comprensione di frasi (figura 18), span di cifre (figura 19), *digit span backward* (figura 20), accoppiamento parola-figura (figura 21) e rievocazione immediata di liste di parole (figura 22), che risultano tuttavia associati ad aree puntiformi di scarso valore predittivo (i voxel associati a variazioni significative dei punteggi sono nella profondità del giro temporale superiore a ridosso del fascicolo arcuato e della capsula interna).

Le mappe VLSM relative agli altri test analizzati non hanno mostrato risultati significativi. Non sono emerse correlazioni significative relativamente ai pazienti operati all'emisfero destro in nessuna delle prove somministrate.







*Figure 15-22 – Mappe VLSM al secondo controllo post-operatorio. Le mappe VLSM mostrano le lesioni associate alla prestazione ai test neuropsicologici: 15) Breve Racconto (Novelli et al. 1986), 16) Denominazione di volti noti, 17) Denominazione di oggetti, 18) Comprensione di frasi, 19) Span di cifre, 20) Digit span backward, 21) Accoppiamento parola-figura, 22) RAVLT, recall immediato. Il familywise error rate di correzione delle mappe è del 5% (Bonferroni FWER,  $p \leq 0.05$ ) corrispondente ad una soglia di significatività di 4.2 come indicato dalla linea bianca nella barra colorata: tutti i voxel mostrati nelle figure superano il limite di significatività.*

### 7.3. Sovrapposizione delle mappe VLSM

Attraverso MRICron (Rorden & Brett, 2000) è stato possibile mettere a confronto i risultati a T1 e T2, identificando i voxel di massima sovrapposizione per ciascuno dei compiti risultati significativi. Si osserva: 1) un'ampia sovrapposizione nelle mappe relative al Breve Racconto nella porzione laterale dei giri temporale inferiore e fusiforme con estensione sottocorticale verso il giro temporale medio e le traiettorie dell'ILF (figura 23); 2) una marcata sovrapposizione delle mappe relative alla denominazione di volti famosi nel giro temporale inferiore e medio a ridosso della regione polare, in corrispondenza del decorso del fascicolo uncinato (UF) (figura 24); 3) una sovrapposizione modesta per quanto riguarda il test di accoppiamento parola-figura, nell'area sottocorticale del solco temporale superiore, in corrispondenza delle fibre dell'fascicolo arcuato (AF) (figura 25); 4) una sovrapposizione di minima entità nella porzione intermedia del giro temporale superiore, relativamente alla prova di denominazione di oggetti (figura 26); 5) una sovrapposizione puntiforme nella profondità del giro temporale superiore a ridosso della corteccia insulare, nelle mappe del *Digit Span Backward* (figura 27); 6) una sovrapposizione di modesta entità nella porzione sottocorticale posteriore del giro temporale superiore, relativamente allo span di cifre (figura 28); 7) una sovrapposizione modesta nella sostanza bianca del giro temporale medio anteriore in corrispondenza dell'ILF, relativamente alla rievocazione di liste di parole (figura 29). Non sono state osservate altre aree di sovrapposizione tra le mappe VLSM, nel rispetto dei limiti di significatività stabiliti dal familywise error rate di correzione del 5% (Bonferroni FWER,  $p \leq 0.05$ ).

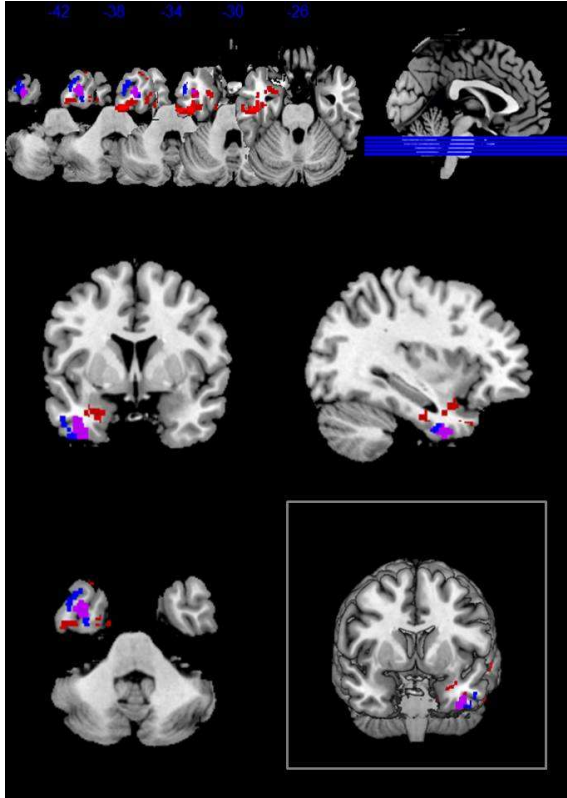


Fig. 23

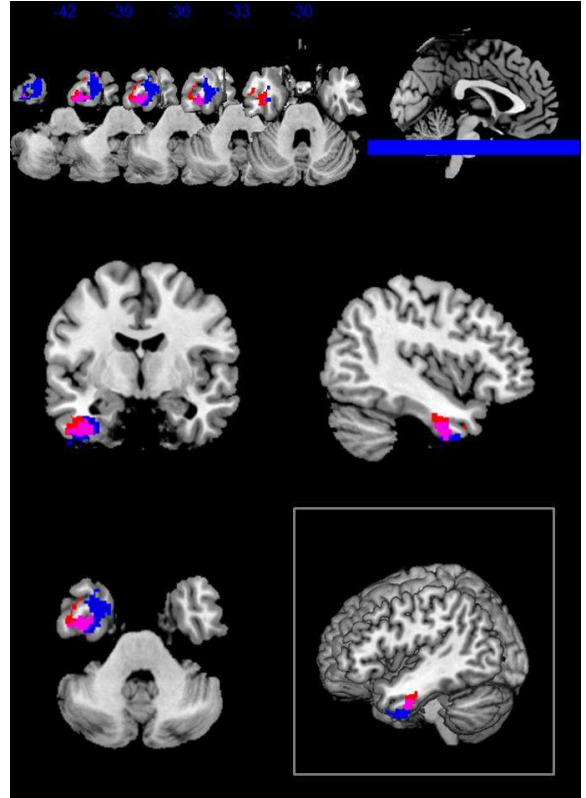


Fig. 24

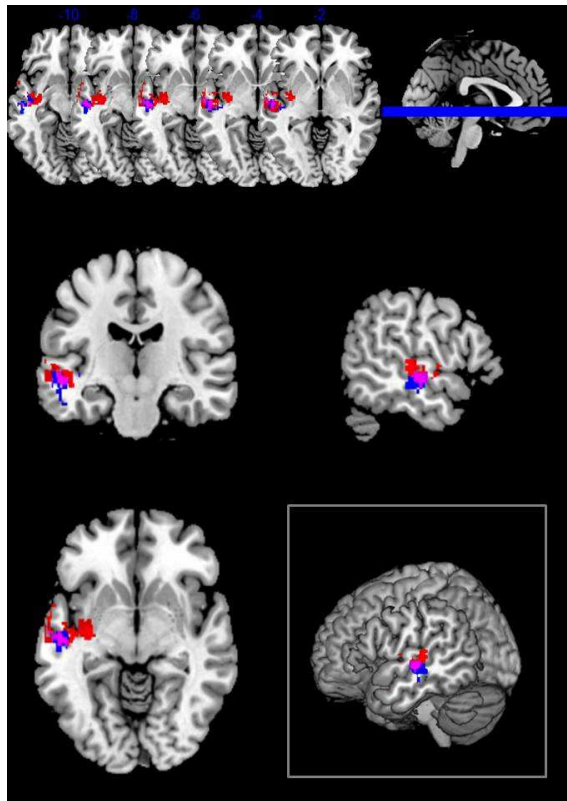


Fig. 25

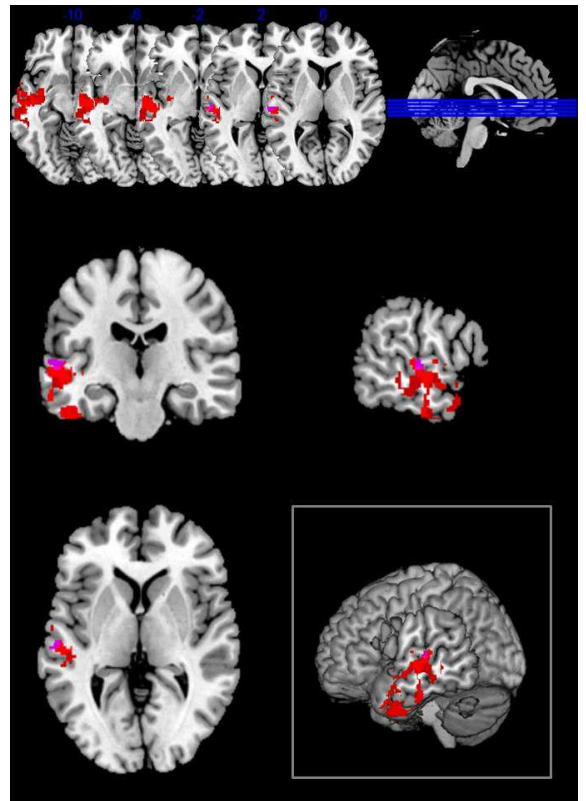


Fig. 26



Fig. 27

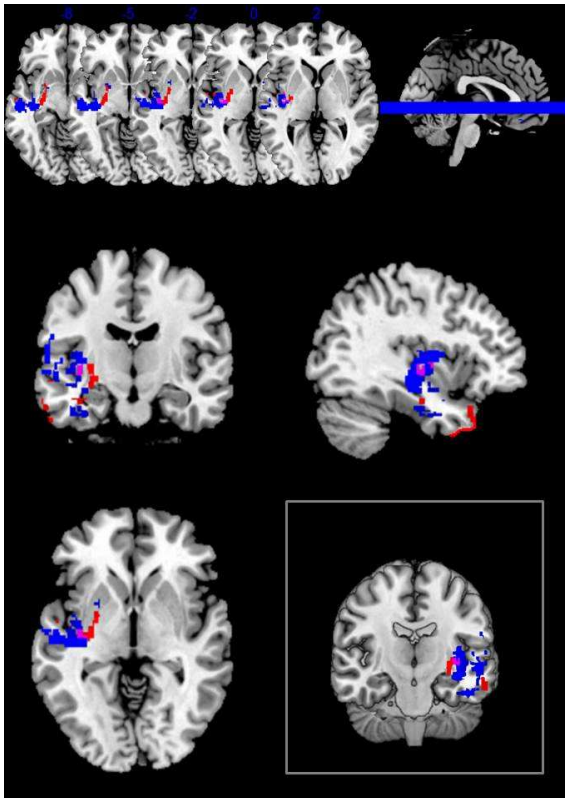


Fig. 28

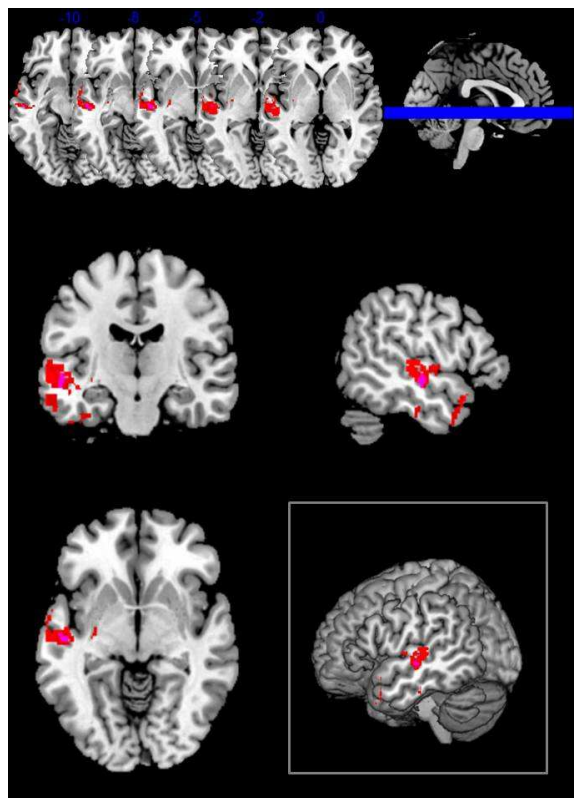


Fig. 29

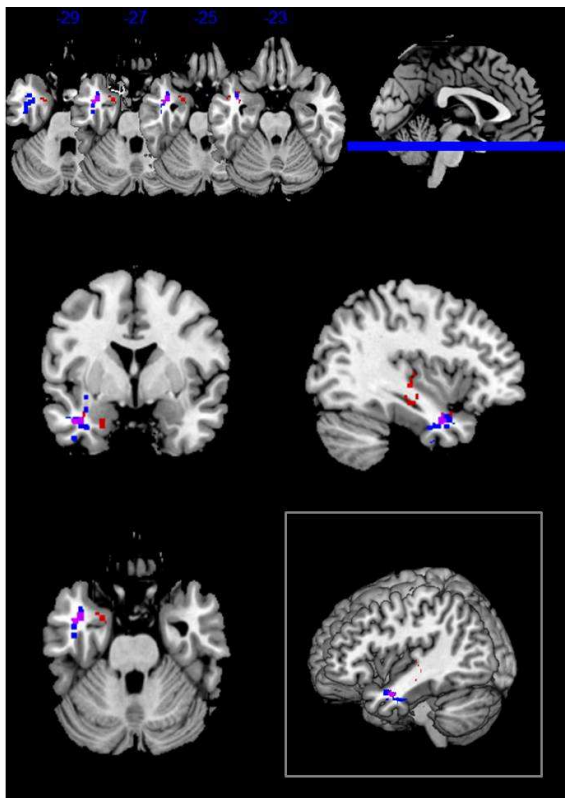


Figure 23-29 – Mappe di sovrapposizione. La mappe VLSM mostrano le aree di sovrapposizione tra i due controlli effettuati.

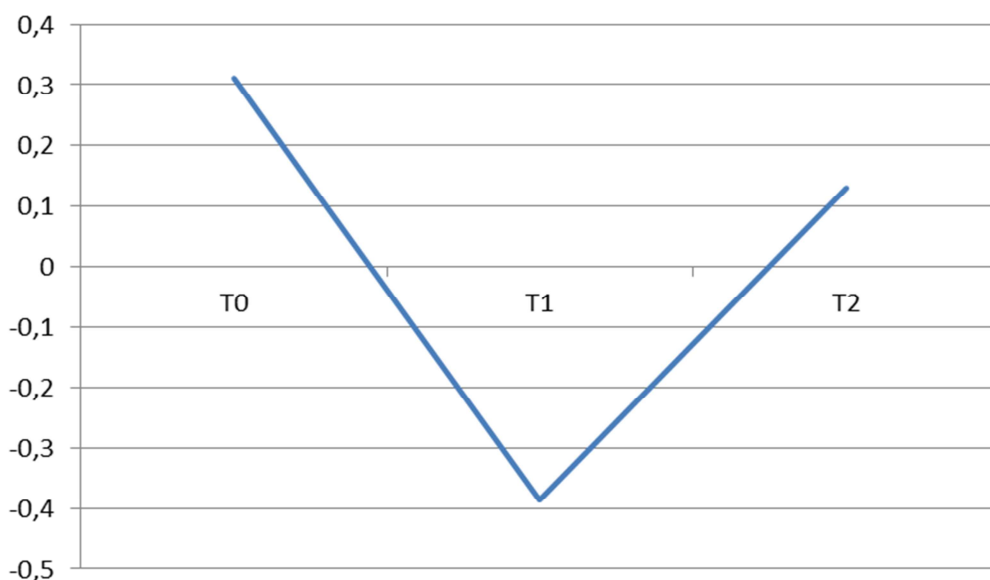
23) Breve Racconto (Novelli et al. 1986), 24) Denominazione di volti noti, 25) Accoppiamento parola-figura, 26) Denominazione di oggetti, 27) Digit span backward, 28) Digit span forward, 29) RAVLT, recall immediato.

Tutti i voxel mostrati nelle figure superano il limite di significatività di 4.2 (Bonferroni FWER,  $p \leq 0.05$ ). In blu i voxel lesionati relativi a T1, in rosso i voxel lesionati relativi a T2, in viola le intersezioni T1T2

## 8. Discussione

In questo studio si è esaminato l'impatto della resezione dei gliomi temporali dell'emisfero dominante sulla memoria verbale. In particolare, attraverso le mappe lesionali ricostruite con il VLSM (Bates et al., 2003) si sono verificati gli effetti a breve e a lungo termine della rimozione del lobo temporale.

Le mappe VLSM relative ai due controlli post-operatori presentano differenze sostanziali: coerentemente con quanto osservato da Papagno et al. 2012, le prestazioni alle prove neuropsicologiche peggiorano nel complesso al primo controllo e a tre mesi di distanza migliorano, pur non raggiungendo in media lo stesso punteggio della valutazione al T0 (Grafico 4). Le mappe relative al T1, rivelano infatti estese aree in cui l'associazione lesione-prestazione è significativa: in questa fase si osserva un peggioramento nelle prove di memoria dopo l'asportazione delle strutture temporali sinistre; al controllo successivo, la correlazione lesione-prestazione è invece significativa in aree meno ampie, compatibilmente con la riorganizzazione della corteccia cerebrale a cui corrisponde un recupero funzionale seppur parziale (Holodny et al. 2001, Thiel et al. 2002).



*Grafico 4 – Prestazione neuropsicologiche. Media delle medie standardizzate relative ai punteggi delle prove testistiche somministrate prima dell'intervento (T0), nella settimana successiva (T1) e a tre mesi (T2).*

Le mappe di sovrapposizione documentano tuttavia alcune aree la cui rimozione risulta critica per le prove di memoria verbale: i giri temporale inferiore mesiale e fusiforme e le aree sottocorticali adiacenti al decorso dell'ILF, relativamente alle prove di memoria episodica (Breve Racconto); il giro temporale medio rostrale in corrispondenza dell'UF(denominazione di volti noti) e il solco temporale superiore posteriore e le relative regioni sottocorticali prossime al decorso dell'AF (accoppiamento parola-figura, denominazione di oggetti), relativamente alle prove di memoria semantica; la sostanza bianca della porzione caudale del giro temporale superiore in corrispondenza dell'AF e la sostanza bianca del giro temporale medio anteriore in prossimità delle traiettorie dell'ILF per le prove di MBT verbale, memoria di lavoro verbale e apprendimento a breve termine.

Sempre più evidenze collocano nelle regioni ippocampali la sede dei processi di codificazione degli eventi (Berlingeri et al. 2008; Chadwick et al. 2010); tuttavia, in questo lavoro la rievocazione del Breve Racconto sembra essere correlata alla rimozione delle regioni temporali infero-mesiali adiacenti alla regione ippocampale e paraippocampale: questo dato può essere in parte spiegato con la riorganizzazione corticale, che può risultare in uno spostamento dei circuiti della memoria episodica nelle regioni contigue (Meyer et al. 2003, Desmurget et al. 2007). Il coinvolgimento dell'ippocampo *per se* è infatti critico solo al primo controllo post-operatorio, quando i processi di riorganizzazione non hanno ancora avuto corso: in linea con quanto osservato da Takaya et al. (2009) e Bonelli et al. (2013) se la rimozione si estende alle aree adiacenti all'ippocampo, la riorganizzazione può risultare inficiata, prolungando l'effetto della lesione sulla memoria.

Anche le prove di memoria semantica risentono dell'effetto della plasticità: ad eccezione del recupero dei nomi propri che correla in modo stabile con la rimozione del polo temporale come documentato in letteratura (Giussani et al 2009, Grabowski et al. 2001), la denominazione di oggetti e l'accoppiamento parola-figura, risultano associate alla rimozione di un network corticale che coinvolge i giri temporale inferiore e fusiforme, la corteccia paraippocampale e il giro temporale medio solo al primo controllo post-operatorio; i dati raccolti a tre

mesi mostrano infatti un pattern differente che chiama in causa le strutture sottocorticali nella profondità del solco temporale posteriore ed in particolare l'AF, il cui ruolo nei processi di tipo semantico è ampiamente documentato (Catani & Mesulam 2008, Agosta et al. 2010, Catani et al. 2012). I risultati dei controlli a distanza spostano dunque l'attenzione sulle lesioni della sostanza bianca: come osservato da Duffau (2014b) se i processi di riorganizzazione possono compensare la resezione di aree corticali considerate cruciali per una funzione, diversamente una lesione delle fibre sottocorticali può rappresentare un limite per la plasticità. Il recupero del normale funzionamento cognitivo anche dopo ampie rimozioni, sembra essere infatti correlato al mantenimento dei network sottocorticali (Duffau 2005, Lindenberg & Seitz 2012, Heiss & Kidwell 2014).

Nella stessa direzione vanno considerati i dati relativi all'UF e all'ILF la cui lesione risulta correlata con la prestazione a lungo termine rispettivamente della denominazione di volti famosi e le prove di apprendimento verbale, in linea con recenti studi di trattografia (Diehl et al. 2008, Papagno et al. 2011b, 2014, McDonald et al. 2014)

Le modificazione neuroplastiche giocano un ruolo determinante nella possibilità di compensare in modo adattivo la crescita dei tumori gliali e la loro rimozione. La riorganizzazione corticale coinvolge anche i sistemi di memoria compensando parzialmente i limiti funzionali derivanti da ampie rimozioni del lobo temporale sinistro che comprendono le aree corticali considerate "cruciali" per la memoria episodica e per la memoria semantica (Duffau 2005). Sembra evidente che la sostanza bianca giochi un ruolo determinate in questi processi, guidando la riorganizzazione (Papagno et al. 2011a) e, se danneggiata, costituendo un limite alla plasticità e quindi alle possibilità di recupero funzionale (Papagno & Vallar 2014).

# CORRELATI NEURALI DELLA MEMORIA A BREVE TERMINE VERBALE: UNO STUDIO IN AWAKE SURGERY

## *1. Introduzione*

La memoria a breve termine (MBT) verbale è una componente della memoria di lavoro che comprende due sottocomponenti (Baddeley & Hitch, 1974, 2012): un magazzino fonologico a breve termine (*short term store*, STS) e un processo di ripasso articolatorio (*rehearsal*); nel primo gli item sono codificati fonologicamente in modo temporaneo come tracce che decadono nell'arco di pochi secondi; il secondo consiste in un processo di ripasso vocale o sub-vocale che impedisce il decadimento della traccia mnestica (Baddeley, 1990). I pazienti con deficit selettivo della MBT uditivo-verbale, nonostante la molteplicità dell'eziologia, del danno cerebrale e del quadro neuroradiologico, presentano lesioni localizzate in due regioni anatomiche distinte nell'emisfero sinistro: la prima nel lobulo parietale inferiore, nel giro sovramarginale (BA 40), la seconda, più anteriormente, a livello della terza circonvoluzione frontale (BA 44, BA 6) (Vallar & Papagno, 2002). Anche studi di neuroimmagine e rTMS, convergono nell'individuare le stesse regioni: l'area 40 di Brodmann (giro sovramarginale) sarebbe il correlato neurale del STS, le aree BA 44 e BA 6 nella regione premotoria, sarebbero il correlato neurale del ripasso (Awh et al., 1995; Henson et al., 2000, Paulesu et al., 2003, Romero et al., 2006). Tutti questi studi risentono tuttavia di alcuni limiti strumentali che non consentono di trarre conclusioni univoche circa correlati neurali per le componenti della MBT: le lesioni vascolari



e tumorali sono estese e coinvolgono anche altre regioni, gli studi di neuroimmagine sono studi di correlazione e la TMS risente di una risoluzione spaziale non ottimale. D'altro canto vanno anche considerate due informazioni critiche nei compiti di richiamo seriale utilizzati per studiare la MBT: il contenuto e l'ordine seriale (Bjork & Healy 1974). Le informazioni seriali riguardano la ritenzione degli item e delle loro caratteristiche linguistiche (o visive nel caso di compiti di memoria visiva), le informazioni seriali riguardano la codifica e la ritenzione della posizione seriale in cui gli item sono presentati (Burgess & Hitch 1999; Gupta 2003). Numerosi studi hanno indagato se questo tipo di informazioni abbiano correlati neurali separati giungendo a risultati differenti che collocano le informazioni di item tra il giro temporale inferiore posteriore e l'area di Broca e le informazioni seriali a livello del solco intraparietale destro, del giro frontale superiore ma soprattutto del lobulo parietale inferiore (Henson et al. 2000; Marshuetz et al. 2000, Henson et al. 2003, Majerus et al. 2006b, 2008).

Il presente studio ha lo scopo di verificare i correlati neurali della MBT verbale attraverso la stimolazione corticale diretta (DCS) in un gruppo di pazienti sottoposti a mappaggio durante intervento di resezione di un glioma cerebrale. In particolare si esamineranno gli errori commessi per verificare se secondo la struttura cerebrale interessata, prevalgono errori di item o di ordine. Allo stato attuale non esistono posizioni univoche circa i distretti anatomici delle informazioni seriali: Henson et al. (2003) suggeriscono per esempio che il lobulo parietale inferiore possa essere un substrato specifico per immagazzinare informazioni relative all'ordine seriale nei compiti verbali; diversa è la posizione di Majerus et al. (2006) secondo i quali questa regione gioca un ruolo più generale di controllo attenzionale e modulazione delle informazioni seriali. L'obiettivo di questo studio è quello verificare queste due ipotesi, indagando quindi il ruolo dell'area di Broca e del GSM nella MBT.

## 2. Materiali e metodi

### 2.1. Soggetti

Sono stati esaminati 21 pazienti [Età media 42.95 anni, SD = 16.22, range 15-74; Scolarità media 12.76 anni, SD = 4.14 range = 5–17] con lesione neoplastica nell'emisfero sinistro: 8 pazienti presentavano una lesione di basso grado (LGG), 13 pazienti lesioni di alto grado (HGG) o lesioni di basso grado in evoluzione (ELGG); i pazienti con HGG erano mediamente più anziani dei pazienti con LGG [  $t(19)=-2.95$ ,  $p = 0.0086$ ] ma non si sono osservate ulteriori differenze tra gruppi relativamente alla scolarità [ $t(19) = -0.11$ ,  $p = 0.91$ ] e alle prestazioni neuropsicologiche pre-operatorie. [Object naming:  $U=36$ ,  $z = 1.15$   $P=0.24$ ; Action naming:  $U= 42.5$ ,  $z= 0.68$ ,  $P=0.49$ ; Phonemic fluency:  $U= 35.5$ ,  $z= 1.19$ ,  $P=0.23$ ; Semantic fluency:  $U= 27.5$ ,  $z= 1.77$ ,  $P=0.76$ ; Token Test:  $U= 40.5$ ,  $z= 0.83$ ,  $P=0.40$ ].

Nello studio sono stati inclusi solo pazienti in cui il punteggio corretto per età e scolarità al *Digit Span Forward* (Orsini et al., 1987) fosse di almeno 3.75, cioè entro i limiti di norma.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a chirurgia resettiva in anestesia *asleep-awake* con mappaggio corticale e sottocorticale del linguaggio e della funzione motoria.

I dati demografici sono riportati in tabella A5 (v.Appendice), la valutazione neuropsicologiche della funzione linguistica in tabella A6 (v.Appendice).

### 2.2. Metodi

Una settimana prima dell'intervento tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica approfondita mediante la Batteria di *Milano Bicocca* (Papagno et al. 2012) (per i dati neuropsicologici vedere TAB. 3), a risonanza magnetica volumetrica (MRI) e funzionale (fMRI) e a trattografia (DTI-FT). Il volume dei tumori è stato calcolato sulle immagini FLAIR per i pazienti con LGG, sulle immagini pesate in T1 per i pazienti con HGG (Bello et al. 2014). L'istologia delle lesioni è stata classificata in accordo con le indicazioni della World Health Organization (Kleiheus et al. 1993).

Per la somministrazione intraoperatoria del *Digit Span* ciascun paziente è stato sottoposto a un protocollo personalizzato, costruito in base alla prestazione pre-operatoria; si è scelto di utilizzare un criterio di tipo conservativo, scegliendo lo span a cui il paziente era in grado di ripetere correttamente tre sequenze su tre; quando l'accuratezza era inferiore all'80%, la sequenza proposta durante la DCS è stata ridotta di un'unità.

La sequenza di cifre è stata presentata al paziente da una voce maschile audio-registrata, al ritmo di una cifra al secondo. Sono stati registrati separatamente errori di contenuto (*item errors*) ed errori di sequenza (*order errors*): intrusioni, omissioni e sostituzioni sono state classificate come errori di item; per analizzare gli errori di ordine è stato adottato il criterio suggerito da Saint-Aubin & Poirier (1999) per compensare il fatto che aumentando il numero di item da ricordare, sia più probabile commettere un errore seriale. Secondo questo criterio, si suddivide il numero totale di errori per il numero di item rievocati.

In un solo caso la prova di *Digit Span* è stata somministrata durante la stimolazione sottocorticale. Il paziente selezionato (AA) era affetto da Emangioma Cavernoso, una malfomazione vascolare che non infila i fasci sottocorticali. La somministrazione della prova ha seguito lo stesso protocollo utilizzato per la somministrazione corticale. In linea con quanto osservato da Markis et al. (2005) e da Maldonado et al. (2011), la stimolazione è stata limitata al decorso del fascicolo longitudinale superiore III (SLF-III), nella porzione sottocorticale del GSM, identificato mediante neuronavigatore (v. procedura chirurgica).

Per verificare se le aree parietali (GSM) fossero implicate nel mantenimento dell'ordine seriale in generale, ai pazienti è stato somministrato anche un compito di riconoscimento visivo di sequenze di simboli, utilizzando caratteri Cinesi e Bengalesi, lingue ignorate dai pazienti. Sono state presentate due sequenze consecutive di simboli non verbalizzabili che potevano essere uguali o diverse (inversione di due item vs. sostituzione di un item). Anche in questo caso la lunghezza delle sequenze è stata stabilita in base alla prestazione pre-operatoria, con gli stessi criteri descritti in precedenza per il compito verbale.

Questo controllo è stato effettuato solo in un numero limitato di casi in ragione delle condizioni cliniche del paziente e della necessità di non interferire con lo svolgimento della procedura chirurgica.

### 2.3. Procedura chirurgica

Ogni intervento è stato eseguito con l'obiettivo di ottenere la resezione massimale del tumore, garantendo l'integrità funzionale del paziente. A questo proposito la procedura chirurgica si è svolta con l'ausilio del mappaggio corticale e sottocorticale della funzione motoria e del linguaggio e con la guida di un sistema di neuronavigazione (Brainlab, Feldkirchen Germany), sul quale sono state implementate le MRI FLAIR e T1 con mezzo di contrasto e le ricostruzioni DTI-FT dei fascicoli fronto-occipitale inferiore, uncinato, longitudinale superiore e corticospinale.

Durante il mappaggio corticale e sottocorticale del linguaggio l'osservazione continua dell'elettromiografia ha consentito di monitorare la presenza di eventuali *after-discharge spikes*, sia per ridurre la possibilità di provocare una crisi epilettica, sia per verificare che gli errori provocati dalla DCS non fossero determinati dalla diffusione di corrente.

Sono stati stimolati da 30 a 40 siti corticali per ciascun paziente; durante la somministrazione del Digit Span sono state erogate da 10 a 27 stimolazioni. La DCS è stata condotta con uno stimolatore bipolare, costituito da due elettrodi sferici del diametro di 1 mm, distanziati di 5 mm; tale stimolatore eroga uno stimolo di corrente continua, ad onda quadra bifasica, della durata totale di 1 ms, alla frequenza di 60 Hz, di ampiezza variabile tra 2 mA e 8 mA. Il mappaggio corticale è stato audio e videoregistrato e rivisto al termine della procedura chirurgica da un neurochirurgo e da un neuropsicologo. Tutti i punti di stimolazione sono stati registrati sul sistema di neuronavigazione per essere quindi verificati attraverso le registrazioni al termine della procedura chirurgica. Le coordinate DICOM di ciascun punto sono state registrate e trasferite su FSL (FMRIB Software Library v5.0) per essere rappresentate su un *template standard* [Montreal Neurological Institute (MNI) ICBM152, 1-mm resolution]

per identificare con precisione i punti in cui la stimolazione ha causato errori nel compito intraoperatorio.

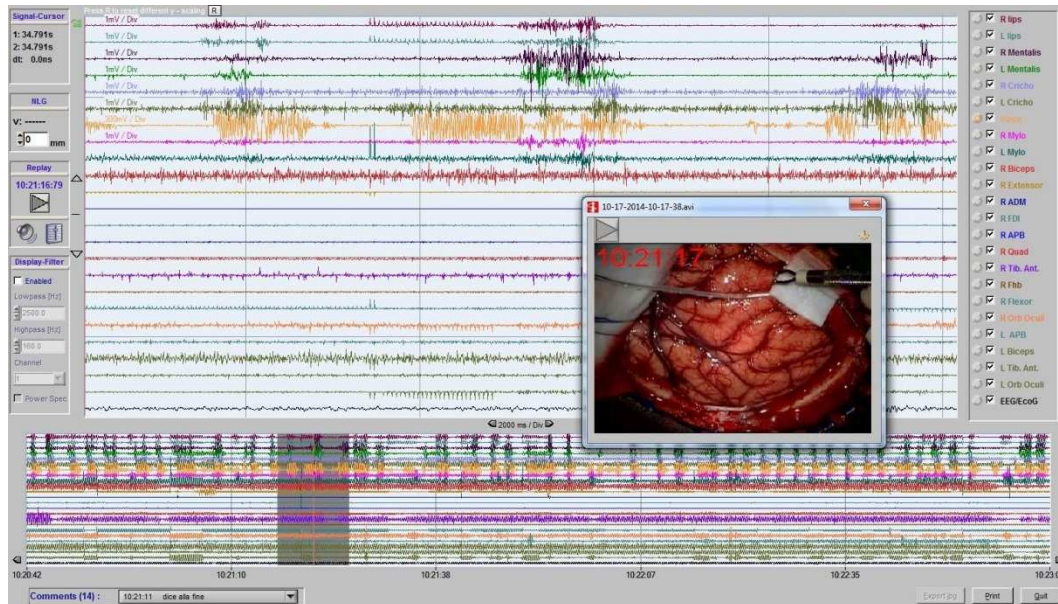


Figura 30 – DCS. Mappaggio della funzione linguistica: tracciato elettromiografico con speech-arrest.

## 2.4. Analisi statistiche

Si è innanzi tutto individuato il numero di risposte corrette per ciascun sito stimolato. Il numero di risposte corrette (considerato come variabile dicotomica: giusto vs. sbagliato) è stato analizzato mediante un modello misto logit generalizzato in cui l'area di stimolazione è stata inserita come variabile dipendente a tre livelli (BA44, SMG-AG, area non-target); sono stati inclusi anche gli effetti casuali per soggetti e item.

Includendo il numero di risposte accurate e il numero di errori come variabili dipendenti e le aree di stimolazione come indipendenti, è stata effettuata una regressione di Poisson, confrontando l'effetto congiunto delle aree bersaglio (BA44 e SMG-AG) con i siti di controllo (non-target).

Infine sono stati studiati gli errori di item e gli errori di ordine attraverso una ANOVA, in cui le variabili indipendenti erano rappresentate dal numero di errori

rispettivamente di item o di ordine e la variabile indipendente dalle aree bersaglio (due livelli: BA44, vs. SMG e GA).

### 3. Risultati

#### 3.1. Digit Span

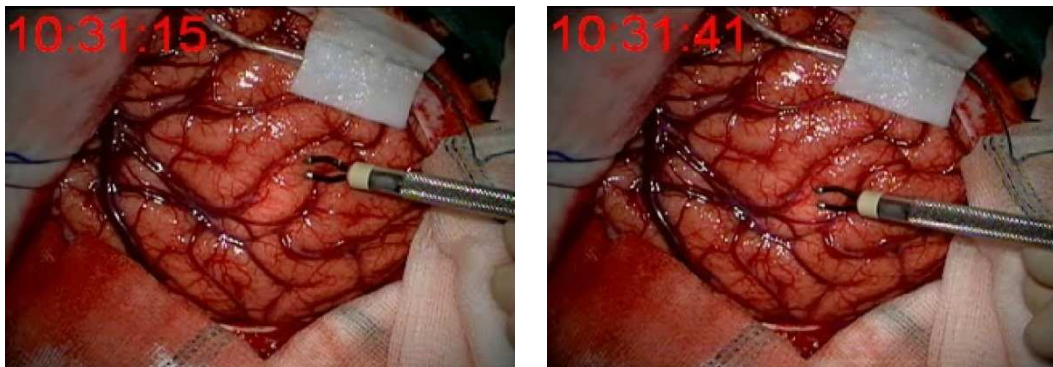
*Risposte corrette* – Per ottenere un numero sufficiente di stimolazioni per area, ai fini di questa analisi, sono state considerate come aree bersaglio l'area di Broca (pars opercularis, pars triangularis, pars orbitalis) e i giri sopramarginale e angolare (SMG-AG), raggruppando le altre aree stimolate (frontali, temporali, parietali) come siti di controllo. Durante la somministrazione del Digit Span sono state erogate da 10 a 27 stimolazioni; ciascun paziente è stato sottoposto ad un protocollo personalizzato in ragione delle differenze individuali nello span verificato prima dell'intervento.

La stimolazione dell'area SMG-AG ha prodotto 0.048 sequenze corrette (SD=0.21), a fronte dello 0.16 (SD=0.37) dell'area di Broca; per contro il numero di risposte corrette dei siti di controllo è stata 0.79 (SD=0.40). Il confronto tra aree target e aree di controllo mediante una serie di regressioni logistiche, ha messo in luce che durante la stimolazione dei siti di controllo si ottiene un numero di risposte corrette significativo ( $b=3.72$ ,  $SE=0.41$ , Wald  $Z=9.11$ ,  $p<0.001$ ); la stimolazione dei siti di controllo elicit più risposte corrette anche se confrontata singolarmente con l'area di Broca ( $b=3.22$ ,  $SE=0.44$ , Wald  $Z=7.26$ ,  $p<0.001$ ) o con l'area SMG-AG ( $b=4.42$ ,  $SE=0.59$ , Wald  $Z=7.46$ ,  $p<0.001$ ). Il confronto tra le due aree bersaglio indica che la prestazione è meno accurata in seguito alla stimolazione di SMG-AG rispetto all'area di Broca ( $b = -1.20$ ,  $SE=0.62$ , Wald  $Z = -1.92$ ,  $p<0.054$ ).

*Errori* – Le regressioni di Poisson hanno messo in luce che la stimolazione delle aree bersaglio elicit più errori ( $M = 7.95$ ;  $SD=3.50$ ) se confrontata con le aree di controllo ( $M=1.35$ ,  $SD=1.83$ ) e questa differenza risulta statisticamente significativa ( $b= -1.77$ ,  $SE=0.22$ , Wald  $Z = -7.93$ ,  $p<0.001$ ). La stimolazione delle aree bersaglio, in media, ha causato un numero di errori significativamente

maggiore (M=1.00; SD=1.86), rispetto alla stimolazione dei siti di controllo (M=5.35; SD=2.89) (b=1.67, SE= 0.24, Wald Z = 6.79, p<0.001).

*Errori di ordine vs. errori di item* – Il confronto tra i due tipi di errore ha messo in luce un maggior numero di errori di item per stimolazione dell'area di Broca (M=1.24, SD=0.47) rispetto alla SMG-AG (M=0.46, SD=0.42) con una differenza statisticamente significativa [F (1, 23)=18.49, p<0.001]; d'altro canto il numero di errori di ordine è significativamente maggiore [F (1, 23)=7.91, p=0.01] in seguito alla stimolazione dell'area SMG-AG (M=0.57, SD=0.09), rispetto alla stimolazione dell'area di Broca (M=0.37, SD=0.22). Nel complesso la proporzione di errori di item causati dalla DCS in seguito alla stimolazione dell'area di Broca è significativamente maggiore rispetto al numero di errori di ordine (z=4.66, p<0.001).



*Figura 31- DCS. Stimolazione del GSM*

### 3.2. Symbol recognition

La media delle risposte corrette per sequenze identiche, sequenze diverse per ordine e sequenze diverse per item è stata rispettivamente di 0.92 (SD=0.27), 0.54 (SD=0.51) e 0.81 (SD=0.40). A causa del numero limitato di pazienti cui è stata somministrata la prova, i dati sono stati sottoposti ad una serie di Equazioni di Stima Generalizzata (Liang et al., 1986). Nel complesso sono state osservate più risposte corrette quando le sequenze erano uguali rispetto a quando l'ordine era

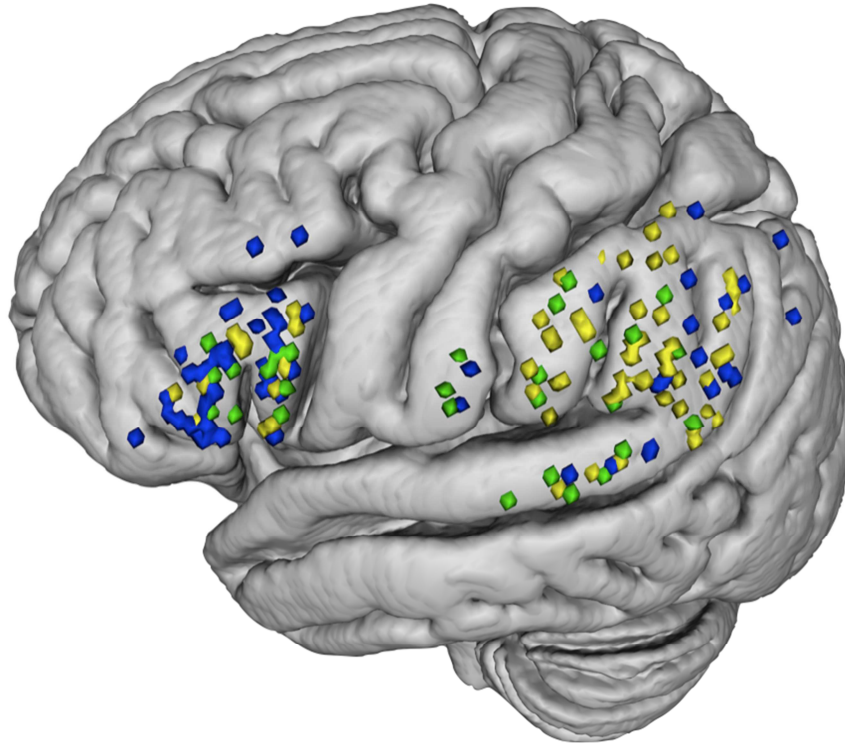
differente ( $b= 2.27$ ,  $SE=0.89$ ,  $Wald Z = 2.53$ ,  $p<0.01$ ). Non sono state riscontrate differenze significative mettendo a confronto le risposte corrette per le sequenze diverse per item e per le sequenze uguali ( $b= 1.002$ ,  $SE= 1.17$ ,  $Wald Z= 0.87$ ,  $p=0.38$ ); per contro il confronto tra sequenze diverse per item e per ordine è risultato statisticamente significativo ( $b= -1.25$ ,  $SE=0.35$ ,  $Wald Z = -3.51$ ,  $p<0.001$ ). Per verificare che questo pattern di risposta non fosse determinato dalla maggior complessità degli stimoli diversi per ordine, un'analisi supplementare ha mostrato che senza stimolazione non si osserva una differenza statisticamente significativa ( $b=19.001$ ,  $SE=1821.075$ ,  $Wald Z=0.001$ ,  $p=0.99$ ) nella proporzione di risposte corrette per sequenze diverse per item ( $M=0.93$ ,  $SD =0.27$ ) o per ordine ( $M =1$ ,  $S =0$ ).

La stimolazione ha interferito maggiormente col compito quando è stata applicata all'area SMG-AG ( $b=3.90$ ,  $SE=1.18$ ,  $Wald Z=3.28$ ,  $p<0.001$ ), provocando meno risposte corrette ( $M=0.43$ ,  $SD=0.50$ ) che nella condizione senza stimolo ( $M=0.97$ ,  $SD=0.16$ ); allo stesso modo è stata osservata una differenza significativa ( $b=1.29$ ,  $SE=0.43$ ,  $Wald Z = 2.94$ ,  $p<0.003$ ) nel numero di risposte corrette mettendo a confronto la stimolazione dell'area SMG-AG e dei siti di controllo ( $M =0.77$ ,  $SD =0.44$ ).

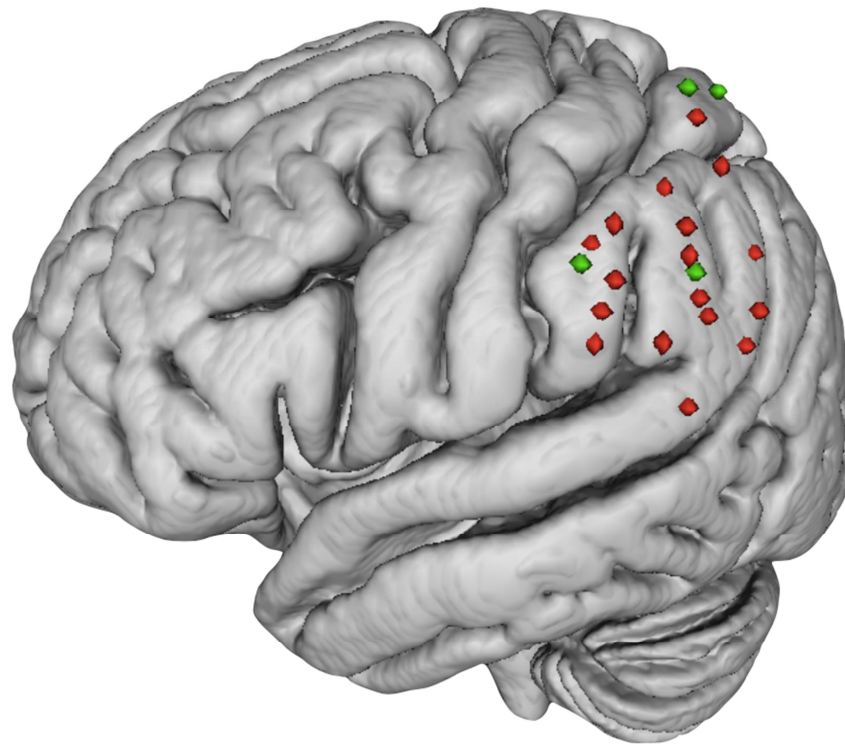
Come atteso, non è stata riscontrata alcuna differenza nel confronto delle risposte ottenute nella condizione senza stimolazione e durante la stimolazione dei siti di controllo ( $b= 2.60$ ,  $SE= 1.47$ ,  $Wald Z = 1.76$ ,  $p=0.07$ ).

Sono state quindi messe a confronto le sequenze differenti verificando che non vi fossero differenze significative tra la condizione senza stimolo e la stimolazione del SMG-AG ( $b=1.60$ ,  $SE=1.54$ ,  $Wald Z=1.04$ ,  $p=0.297$ ). Infine è stata riscontrata una differenza significativa tra il numero di risposte erronee conseguenti alla stimolazione di SMG-AG, e la stimolazione dei siti di controllo ( $M =0.75$ ,  $SD =0.50$ ) ( $b= -2.41$ ,  $SE=0.78$ ,  $Wald Z = 9.52$ ,  $p<0.002$ ).





*Figura 32 – Digit Span. Siti positivi alla DCS. Legenda: giallo = errore di sequenza; blu = errore di contenuto; verde = errore di sequenza e contenuto*

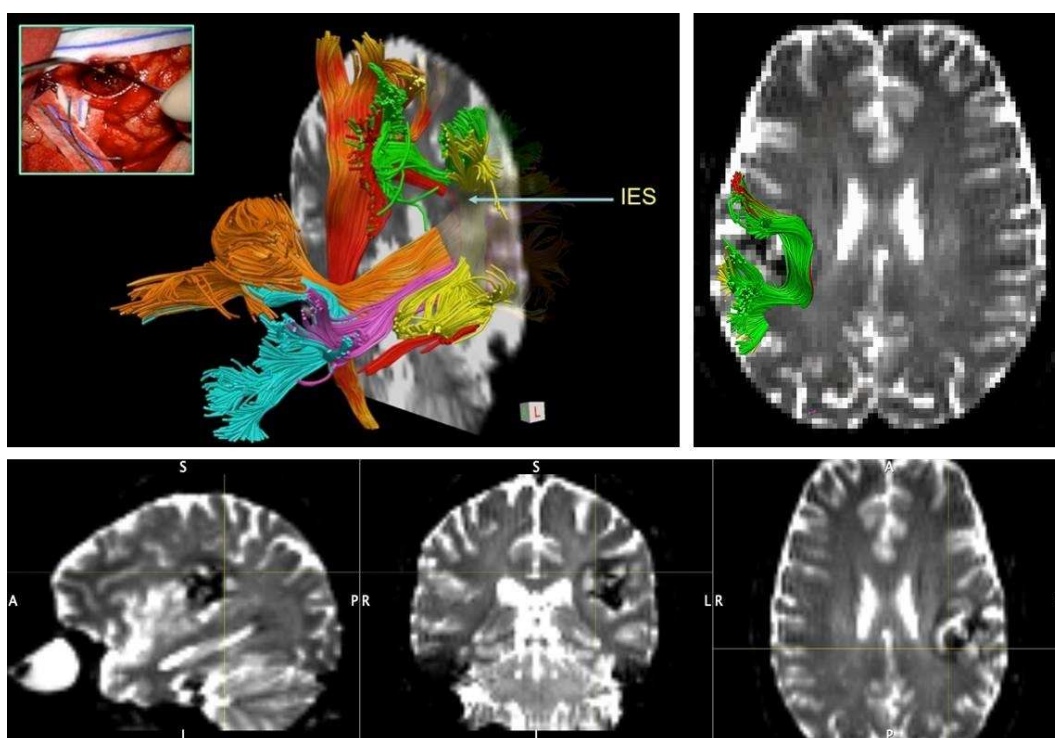


*Figura 33 – Symbol recognition. Siti positivi alla DCS. Legenda: rosso = errore di sequenza; verde = errore di sequenza e contenuto*

### 3.3. Stimolazione sottocorticale

Durante la somministrazione sottocorticale del *Digit Span* sono state erogate 7 stimolazioni in corrispondenza del decorso del SLF-III. In ragione della somministrazione in un singolo paziente e del numero limitato di stimolazioni, i dati raccolti non sono stati sottoposti ad analisi statistiche, ma descritti dal punto di vista qualitativo.

La stimolazione del SLF-III ha prodotto 0.714 sequenze errate. Il confronto tra i due tipi di errori ha messo in luce 0.8 errori di ordine e 0.2 errori di item.



*Figura 33 – Stimolazione sottocorticale. Identificazione del sito di stimolazione sottocorticale mediante DTI-FT e RM. In verde il decorso del SLF-III. La freccia nella ricostruzione 3D e gli assi nelle RM indicano il punto di stimolazione. IES= Intraoperative Electrical Stimulation*

#### 4. *Discussione*

La stimolazione dell'area di Broca e del lobulo parietale inferiore (giro sovramarginale e giro angolare) di sinistra mediante DCS interferisce con il *digit span*, confermando i risultati già ottenuti con tecniche diverse. Allo stato attuale, la presente resta l'evidenza più diretta del ruolo di queste due aree nella MBT verbale. In particolare, la stimolazione dell'area di Broca ha provocato un maggior numero di errori di item rispetto alla stimolazione dell'area SMG-AG, che al contrario ha mostrato più gli errori di sequenza. Questo risultato suggerisce che l'area di Broca sia coinvolta nell'immagazzinamento di informazioni relative all'item, mentre il SMG-AG immagazzina informazioni relative all'ordine.

Anche la stimolazione sottocorticale del SLF-III, interferisce con il *digit span*, provocando prevalentemente errori di sequenza. Questi dati non sono generalizzabili in quanto limitati ad un ristretto numero di stimolazioni su un caso singolo; tuttavia, in linea con le osservazioni precedenti di Markis et al. (2005), Burzinska et al. (2011), Catani et al. (2012) l'SLF-III sembra svolgere un ruolo chiave nei processi di MBT ed in particolare nel trasferimento delle informazioni relative all'ordine, fornendo una connessione tra le due aree area di Broca e GSM. La DCS, inoltre, ha interferito con il riconoscimento di sequenze non verbali in cui l'ordine degli item era cruciale. Questo risultato conferma l'ipotesi secondo cui le informazioni di contenuto siano codificate all'interno del circuito per il linguaggio (Burgess et al. 1999), mentre le informazioni di ordine siano immagazzinate in un circuito specifico per la MBT. Il fatto che anche la stimolazione delle aree BA 44 e 45 abbia talvolta provocato errori di sequenza, suggerisce che esse siano coinvolte in un processo di raggruppamento dei contenuti delle informazioni, che interviene durante la fase di consolidamento, come proposto da Marshuetz (2005).

Le informazioni relative all'ordine sembrano dunque essere immagazzinate nel lobulo parietale inferiore, indipendentemente dal fatto che siano verbali o visive, così come accade nella corteccia motoria delle scimmie (Carpenter et al., 1999). Questo tipo di informazioni sono cruciali per un gran numero di funzioni verbali e

non-verbali, incluso il linguaggio, in cui devono essere mantenute le sequenze di suoni all'interno delle parole e le sequenze di parole all'interno delle frasi. Questa ipotesi conferma i risultati di una recente analisi sugli errori di sequenza (Hurlstone et al., 2014) in cui vengono identificate caratteristiche comuni nei processi di MBT per informazioni verbali, visuo-spaziali e motorie; queste sovrapposizioni suggeriscono l'esistenza di alcuni principi generali relativi all'organizzazione seriale delle informazioni, validi in tutti i domini, cui potrebbe presiedere un unico sistema. Come suggerito da Baddeley (2012) "l'evoluzione ha permesso di applicare la stessa soluzione a un problema – mantenere l'ordine seriale delle informazioni – che emerge in domini differenti." I risultati di questo studio confermano questa ipotesi e il lobulo parietale inferiore sembra essere il substrato neurale "ideale" per il mantenimento delle relazioni seriali tra item.

## CONCLUSIONI

---

Questo lavoro di tesi ha studiato i correlati neurali della memoria verbale in pazienti con glioma cerebrale. L'indagine anatomo-funzionale si è avvalsa del voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) e del mappaggio cerebrale in awake surgery mediante stimolazione corticale diretta (DCS).

Attraverso il VLSM, i primi due studi indagano gli effetti della crescita dei tumori gliali sui sistemi di memoria verbale e le conseguenze della rimozione del lobo temporale sulla MLT verbale. Nel complesso questi lavori mostrano che l'infiltrazione tumorale o la rimozione di aree corticali considerate "cruciali" per la memoria, non sia necessariamente correlata a un danno permanente delle funzioni mnestiche. La crescita tumorale innescherebbe infatti una riorganizzazione anatomica e funzionale; questa riorganizzazione da un lato spiegherebbe perché molti dei pazienti sottoposti ad esame neuropsicologico preoperatorio, non mostrano deficit cognitivi o presentano compromissioni lievi e circoscritte, dall'altro canto rende conto del fatto che questi deficit possono essere legati alla lesione di aree non tipicamente associate alla memoria verbale. D'altro canto, i controlli post-intervento mettono in luce un calo importante delle prestazioni, seguito da un recupero funzionale parziale nell'arco di tre mesi. I risultati dei controlli a distanza suggeriscono che i processi di riorganizzazione possono compensare la resezione di aree corticali considerate cruciali per la memoria verbale, diversamente una lesione delle fibre sottocorticali può rappresentare un limite per la plasticità. Il recupero del normale funzionamento cognitivo anche dopo ampie rimozioni, sembra essere infatti correlato al mantenimento dei circuiti sottocorticali che coinvolgono AF, UF, e ILF .

Il terzo studio si differenzia dai precedenti per l'impiego della DCS durante gli interventi di rimozione tumorale, e si concentra sui correlati neurali della MBT verbale. In particolare si osserva che nei processi di memoria a breve termine le informazioni relative all'ordine sequenziale siano cruciali; queste informazioni sembrano essere immagazzinate nel lobulo parietale inferiore, indipendentemente dal fatto che siano verbali o visuo-spaziali. La stimolazione sottocorticale dell'SLF-III su un caso singolo, suggerisce che questo fascio possa avere un ruolo nel veicolare lo stesso tipo di informazioni, mettendo in connessione il lobulo parietale inferiore con l'Area di Broca e l'area pre-motoria ventrale. Le sovrapposizioni osservate suggeriscono l'esistenza di alcuni principi generali relativi all'organizzazione seriale delle informazioni, validi in tutti i domini, a cui potrebbe presiedere un unico sistema.

Nel complesso i tre studi suggeriscono l'importanza dei circuiti cortico-sottocorticali sia nei processi di memoria verbale in quanto tale che nel recupero funzionale conseguente un danno delle aree corticali tradizionalmente associate alla memoria.

- Agosta F., Henry R.G., Migliaccio R., Neuhaus J., Miller B.L., Dronkers N.F., Brambati S.M., Filippi, M, Ogar J.M., Wilson S.M., Gorno-Tempini M.L. (2010). Language networks in semantic dementia. *Brain*, 133: 286-299.
- Ashburner J., Friston K.J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26: 839–51.
- Atkinson R.C., Shiffrin R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes, in Spence K.W., Spence J.T. *The psychology of learning and motivation* (Volume 2). New York: Academic Press: 89-195.
- Awh E., Smith E. E., Jonides J. (1995). Human rehearsal processes and the frontal lobes: PET evidence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769: 97–117.
- Baddeley A. D. (1990). The development of the concept of working memory: Implications and contributions of neuropsychology. In Vallar G., Shallice T. (Eds.), *Neuropsychological impairments of short-term memory*.
- Baddeley A.D. (1996). Exploring the central executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 49A (1): 5–28.
- Baddeley A.D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Science*, 4: 417-423.
- Baddeley A.D. (2001). Is working memory still working? *American Psychologist*, 56(11): 851-864.
- Baddeley A. D. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Review Neuroscience*, 4: 828-839.

- Baddeley A.D. (2012). Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annu. Rev. Psychol.* 63: 1-29.
- Baddeley A.D., Gathercole S.E., Papagno C. (1998). The phonological loop as a language learning device. *Psychological Review*, 105: 158-173.
- Baddeley A. D., Lewis V., Vallar G. (1984). Exploring the articulatory loop. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 36A: 233–252.
- Baddeley A.D., Hitch G. (1974). *Working Memory*, in G.A. Bower *Recent advances in learning and motivation*, New York, Academic Press: 47-89.
- Baddeley A. D., Thomson N., Buchanan M. (1975). Word length and the structure of short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour*, 14: 575-589.
- Baddeley A. D., Warrington E. (1970). Amnesia and the distinction between long and short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour*, 14: 575-595.
- Baddeley A. D., Wilson B.A. (1985). Phonological coding and short-term memory in patients without speech. *Journal of Memory and Language*, 24: 490–502.
- Baddeley A.D, Wilson B.A., Watts F.N. (2005) (a cura di). *Handbook of memory disorders*. Chichester, Wiley.
- Baldo, J. V., Dronkers, N. F. (2006). The role of inferior parietal and inferior frontal cortex in working memory. *Neuropsychology*, 20(5): 529-538.
- Barbey A.K., Koenigs k., Grafman J. (2011). Orbitofrontal Contributions to Human Working Memory. *Cortex*, 21(4): 789-795.
- Bates E., Wilson S.M., Saygin A.P., Dick F., Sereno M.I., Knight R.T., Dronkers N.F. (2003). Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nature Neuroscience*, 6: 448–50.
- Baxendale S. (1998) Amnesia in temporal lobectomy patients: historical perspective and review. *Seizure* 7(1):15-24.



- Belleville, S., Peretz, I., Arguin, M. (1992). Contribution of articulatory rehearsal to short-term memory: Evidence from a case of selective disruption. *Brain and Language*, 43: 713–746.
- Bello L., Gallucci M., Fava M., Carrabba G., Giussani C., Acerbi F., Baratta P., Songa V., Conte V., Branca V., Stocchetti N., Papagno C., Gaini S.M. (2007). Intraoperative subcortical language tract mapping guides surgical removal of gliomas involving speech areas. *Neurosurgery* 60(1): 67–80 discussion 80–62.
- Bello L., Riva M., Fava E., Ferpozzi V., Castellano A., Raneri F., Pessina F., Bizzi A., Falini A., Cerri G. (2014). Tailoring neurophysiological strategies with clinical context enhances resection and safety and expands indications in gliomas involving the motor pathways. *Neuro-Oncology*. 16: 1110-1128.
- Bennett T.L. (2001). Neuropsychological evaluation in rehabilitation planning and evaluation of functional skills. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 16: 237–253.
- Berlingeri M., Bottini G., Basilico S., Silani G., Zanardi G., Sberna M., Colombo N., Sterzi R., Scialfa G., Paulesu, E. (2008). Anatomy of the episodic buffer: a voxel-based morphometry study in patients with dementia. *Behavioural neurology*, 19(1-2): 29-34.
- Bertolani L., De Renzi E., Faglioni P. (1993). Test di memoria verbale di impiego diagnostico in clinica: taratura su soggetti normali. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 54: 477-486.
- Bjork E.L., Healy A.F. (1974) Short-term order and item retention. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 13: 80-97.
- Bishop D.V.M., Robson J. (1989). Accurate non word spelling despite congenital inability to speak: Phoneme-grapheme conversion does not require subvocal articulation. *British Journal of Psychology*, 80: 1–13.
- Bonelli S.B., Thompson P.J., Yogarajah M., Powell R.H.W., Samson R.S., McEvoy A.W., Symms M.R., Koepp M.J., Duncan J.S. (2013). Memory

- reorganization following anterior temporal lobe resection: a longitudinal functional MRI study. *Brain* 136(6): 1889–1900.
- Braun M., Finke C., Ostendorf F., Lehmann T.N., Hoffmann K.T. Ploner C.J. (2008). Reorganization of associative memory in humans with long-standing hippocampal damage. *Brain*, 131: 2742-2750.
- Brett M., Leff A.P., Rorden C., Ashburner J. (2001). Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *Neuroimage*, 14: 486–500.
- Brion S., Mikol J. (1978). Atteinte du noyau lateral dorsal du thalamus et syndrome de Korsakoff alcoolique. *Journal of neurological sciences*, 38 (2): 249-261.
- Breedin S.D., Saffran E.M., Coslett H.B. (1994). Reversal of the concreteness effect in a patient with semantic dementia. *Cognitive Neuropsychology*, 11: 617-60.
- Brown D., Buckner J.C., Uhm J.H., Shaw E.G. (2003). *The neurocognitive effects of radiation in adult low-grade glioma patients. Neuro-Oncology*, 5(3): 161-167.
- Burgess N., Hitch G.J. (1999). Memory for serial order: a network model of the phonological loop and its timing. *Psychological Review*, 106: 551–581.
- Burani C., Vallar G., Bottini G. (1991). Articulatory coding and phonological judgements on written words and pictures: The role of the phonological output buffer. *The European Journal of Cognitive Psychology*, 3: 379–398.
- Burzynska A.Z., Nagel I.E., Preuschhof C., Li S.C., Lindenberger U., Bäckman L., Hecker H.R. (2011). Microstructure of frontoparietal connections predicts cortical responsivity and working memory performance. *Cerebral Cortex*, 21(10): 2261-2271.
- Caffarra P., Vezzadini G., Dieci F., Zonato F., Venneri A. (2002). Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 22: 443-447.

- Caffarra P., Vezzadini G., Dieci F., Zonato F., Venneri, A. (2002). Una versione abbreviata del test di Stroop: dati normativi nella popolazione italiana. *Nuova rivista di neurologia*, 12 (4): 111-115
- Caramazza A., Shelton J. (1998). Domain-specific knowledge systems in the brain: animate-inanimate distinction. *Journal of cognitive Neuroscience*, 10(1): 1-34.
- Carlesimo G.A., Caltagirone C., Gainotti G., Fadda L., Gallassi R., Lorusso S., Marfia G., Marra C., Nocentini U., Parnetti L. (1996). The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *European Neurology*, 36: 378-384
- Carpenter F., Georgopoulos A.P., Pellizzer G. (1999). Motor cortical encoding of serial order in a context-recall task. *Science*, 283: 1752-1757.
- Casarotti A. Papagno C., Zarino B. (2014). Modified Taylor Complex Figure: Normative data from 290 adults. *Journal of Neuropsychology*, 8(2): 186-198.
- Catani M., Mesulam M. (2008). The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex*, 44(8): 953-961.
- Catani M., Dell'Acqua F., Bizzi A., Forkela S.J., William S.C., Simmons A., Murphy D.G., Thiebaut de Schotten M. (2012). Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation. *Cortex*, 48 (10): 1262-1287.
- Catricalà E., Della Rosa P.A., Ginex V., Mussetti Z., Plebani V., Cappa S.F. (2013). An Italian battery for the assessment of semantic memory disorders. *Neurological Sciences*, 34(6): 985-993.
- Chadwick M.J., Hassabis D., Weiskopf N., Maguire E.A. (2010). Decoding individual episodic memory traces in the human hippocampus. *Current Biology*, 20(6): 544-547.
- Colle H. A., Welsh A. (1976). Acoustic masking in primary memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour*, 15, 17-31.

- Cohen N. J., Squire L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210: 207-209
- Corkin S. (2002). "What's new with the amnesic patient H.M.?" *Nature Reviews Neuroscience* 3(2): 153–160.
- Crepaldi D., Aggujaro S., Arduino L.S., Zonca G., Ghirardi G., Inzaghi M.G., Luzzatti C. (2006). Noun-verb dissociation in aphasia: The role of imageability and functional locus of the lesion. *Neuropsychologia*, 44: 73–89.
- Crepaldi D., Casarotti A., Zarino B., Papagno C. (2014). How to become twice more precise in detecting neuropsychological impairments. *Front. Psychol. Conference Abstract: Academy of Aphasia. 52nd Annual Meeting*.
- Cubelli R., Nichelli P. (1992). Inner speech in anarthria: Neuropsychological evidence of differential effects of cerebral lesions on subvocal articulation. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14, 499–517.
- Damasio A.R. (1989a). Time-locked multiregional retroactivation: a systems level proposal for the neural substrates of recall and recognition. *Cognition*, 33: 25-62.
- Damasio A. R. (1989b). The brain binds entities and events by multiregional activation from convergence zones. *Neural Computation*, 1: 123 – 132
- Damasio, H., Grabowsky T., Frank R., Galaburda A.M., Damasio A.R. (1996). A neural basis for lexical retrieval. *Nature* 280: 1102-1105.
- De Renzi E., Faglioni P. (1978). Normative data and screening power of shortened version of the Token Test. *Cortex*, 14(1): 41-49.
- Desmurget M., Bonnetblanc F., Duffau H. (2007). Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain*, 130: 898–914.
- De Witt Hamer P.C., Robles S.G., Zwinderman A.H., Duffau H., Berger M.S. (2012). Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 30(20): 2559-65.

- Diehl B., Busch R.M., Duncan J.S., Piao Z., Tkach J., Luders H.O. (2008). Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinated fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49(8): 1409-1418.
- Duffau H. (2005). Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumor and brain plasticity. *The Lancet Neurology*, 4(8): 476–486.
- Duffau H. (2014a). Plasticity of Cognition in brain gliomas, in Tracy I.J., Hampstead B.M., Sathian K., *Cognitive Plasticity in Neurologic Disorders*, Oxford University Press.
- Duffau H. (2014b). The huge plastic potential of adult brain and the role of connectomics: new insights provided by serial mappings in glioma surgery. *Cortex*, 58: 325-337.
- Duffau H., Capelle L. (2001). Functional recuperation following lesions of the primary somatosensory fields. Study of compensatory mechanisms. *Neurochirurgie*, 47: 557–63
- Duffau H., Gatignol P., Mandonnet E., Capelle L., Taillandier L. (2008). Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with Grade II glioma in the left dominant hemisphere. *Journal of Neurosurgery*, 109: 461–471.
- Farah M.J., McClelland J.L. (1991). A computational model of semantic memory impairment: modality specificity and emergent category specificity. *Journal of Experimental General Psychology* 120: 339-357.
- Gerton B.K., Brown T.T., Meyer-Lindenberg A., Kohn P., Holt J.L., Olsen R.K., Berman K.F. (2004). Shared and distinct neurophysiological components of the digits forward and backward tasks as revealed by functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, 42(13): Pages 1781–1787.
- Giussani C., Roux F.E., Bello L., Lauwers-Cances V., Papagno C., Gaini S.M., Puel M., Démonet J.F. (2009). Who is who: areas of the brain associated

- with recognizing and naming famous faces. *Journal of neurosurgery*, 110: 289-299.
- Gleissner U., Helmstaedter C., Schramm J., Elger C.E. (2002). Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy: a study in 140 patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 43(1): 87-95.
- Gleissner U., Helmstaedter C., Schramm J., Elger C.E. (2004) Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy: one-year follow-up. *Epilepsia*, 45(8): 960-2.
- Grabowski T.J., Damasio H., Tranel D., Ponto L.L.B., Hichwa R.D., Damasio, A.R. (2001). A role for left temporal pole in the retrieval of words for unique entities. *Human brain mapping*, 13(4): 199-212.
- Graf P., Schacter D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 13: 45–53.
- Graham K.S., Hodges J.R. (1997). Differentiating the roles of the hippocampal complex and the neocortex in long-term memory storage: evidence from the study of semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 11: 77–89.
- Grammaldo L.G., Di Gennaro G., Giampà T., De Risi M., Meldolesi G.N., Mascia A., Sparano A., Esposito V., Quarato P.P., Picardi A. (2009) Memory outcome 2 years after anterior temporal lobectomy in patients with drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 18(2):139-44.
- Gupta P. (2003). Examining the relationship between word learning, nonword repetition and immediate serial recall in adults. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 56a: 1213-1236.
- Heiss W.D., Kidwell C.S. (2014). Imaging for Prediction of Functional Outcome and Assessment of Recovery in Ischemic Stroke. *Stroke*, 45(4): 1195-1201.

- Helmstaedter, C. (2005). Effects of chronic temporal lobe epilepsy on memory functions. *Cognitive Dysfunction in Children with Temporal Lobe Epilepsy*. Esher: John Libbey Eurotext: 13-30.
- Helmstaedter C., Grunwald .T, Lehnertz K., Gleissner U., Elger C.E. (1997) Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn.* 35(1):110-31.
- Helmstaedter C., Roeske S., Kaaden S., Elger C.E., Schramm J. (2011). Hippocampal resection length and memory outcome in selective epilepsy surgery. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 82: 1375-1381.
- Henson R. N., Burgess N., Frith C. D. (2000). Recoding, storage, rehearsal and grouping in verbal short-term memory: An fMRI study. *Neuropsychologia*, 38, 426–440.
- Henson R., Hartley T., Burgess N., Hitch G., Flude B. (2003). Selective interference with verbal short-term memory for serial order information: a new paradigm and tests of a timing-signal hypothesis. *Q J Exp Psychol* 56: 1307-1334.
- Hermann B.P., Wyler A.R, Bush A.J., Tabatabai F.R. (1992). Differential effects of left and right anterior temporal lobectomy on verbal learning and memory performance. *Epilepsia*, 33(2): 289-97.
- Hodges J.R., Graham K.S., (1998). A reversal of the temporal gradient for famous person knowledge: implications for the neural organization of long-term memory. *Neuropsychologia*, 36(8): 803-25.
- Hodges J.R., Patterson K., Oxbury S., Funnell E. (1992) Semantic Dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, 115: 1783-1806.
- Hodges J.R., Patterson K., Tyler L.K. (1994)- Loss of semantic memory: implications for the modularity of mind. *Cognitive Neuropsychology*, 11: 505–42.

- Holodny A.I, Schulder M., Ybasco A., Liu W.C. (2002). Translocation of Broca's area to the contralateral hemisphere as the result of the growth of a left inferior frontal glioma. *Journal of Computer Assisted Tomography* 26: 941–43.
- Huppert F., Piercy M. (1979). Normal and abnormal forgetting in organic amnesia: effect of locus of lesion. *Cortex*, 15: 385-390.
- Hurlstone M.J., Hitch G.J., Baddeley A.D. (2014). Memory for Serial Order Across Domains: An Overview of the Literature and Directions for Future Research. *Psychol. Bull.* 140: 339-373.
- James W. (1890). Principles of psychology. New York: Holt
- Jennings J. M., McIntosh A. R., Kapur S., Tulving, E., Houle, S. (1997). Cognitive subtractions may not add up: The interaction between semantic processing and response mode. *Neuroimage*, 5: 229–239.
- Jokeit H., Ebner A., Holthausen H., Markowitsch H.J., Tuxhorn I. (1996). Reorganization of memory functions after human temporal lobe damage. *Neuroreport*, 7(10): 1627-1630.
- Kapur N., Prevedt M. (2003). Unexpected amnesia: are there lessons to be learned from cases of amnesia following unilateral temporal lobe surgery? *Brain* 126(12): 2573-85.
- Kemerdere R., Yuksel O., Kacira T., Yeni N., Ozkara C., Tanriverdi T., Uzan M., Ozyurt E. (2014). Low-grade temporal gliomas: Surgical strategy and long-term seizure outcome. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 126: 196–200
- Kessler J., Wienhard K., Klug N., Heiss W.D. (1998). Localization of language-related cortex with 15O-labeled water PET in patients with gliomas. *NeuroImage*, 7: 284–95.
- Kleihues P., Burger P.C., Scheithauer B.W. (1993). *Histological Typing of Tumours of Central Nervous System*. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Springer Verlag: Berlin Heidelberg. 2nd edition.



- Klein M. (2012). Neurocognitive functioning in adult WHO grade II gliomas: impact of old and new treatment modalities. *Neuro-Oncology*, 14 (4): iv17– iv24.
- Klein M., Duffau H., De Witt Hamer P.C. (2012). Cognition and resective surgery for diffuse infiltrative glioma:an overview. *Journal of Neurooncology* 108:309–318.
- Levy B. A. (1971). Role of articulation in auditory and visual short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour*, 10: 123–132.
- Liang K.Y., Zeger S.L. (1986). Longitudinal Data Analysis Using Generalized Linear Models. *Biometrika*, 73: 13-22.
- Lindenberg R., Seitz R.J. (2012). Impact of white matter damage after stroke. In P. Bright (Ed.), *Neuroimaging-methods*. Rijeka, Croatia. InTech Europe.
- Logie R. H., Venneri A., Della Sala S., Redpath T. W., , Marshall, I. (2003). Brain activation and the phonological loop: The impact of rehearsal. *Brain and Cognition*, 53: 293–296.
- Majerus S., Poncelet M., Elsen B., Van der Linden M. (2006a). Exploring the relationship between new word learning and short-term memory for serial order recall, item recall and item recognition. *European Journal of Cognitive Psychology*, 18: 848–873.
- Majerus S., Poncelet M., Van der Linden M., Albouy G., Salmon E., Sterpenich V., Vandewalle G., Collette F., Maquet P. (2006b). The left intraparietal sulcus and verbal short-term memory: focus of attention or serial order? *NeuroImage*, 32(2): 880–891.
- Majerus S., Belayachi S., De Smedt B., Leclercq A.L., Martinez T., Schmidt C., Weekes B., Maquet P. (2008). Neural networks for short-term memory for order differentiate high and low proficiency bilinguals. *NeuroImage*, 42 (4): 1698-1713.
- Mainero C., Caramia F., Pozzilli C., Pisani A., Pestalozza I., Borriello, Bozzao L., Pantano P. (2004). fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 21 (3): 858–867

- Maldonado I.L., Moritz-Gasser S., de Champfleury N.M., Bertram L., Moulinié G., Duffau H. (2011). Surgery for gliomas involving the left inferior parietal lobule: new insights into the functional anatomy provided by stimulation mapping in awake patients: clinical article. *Journal of neurosurgery*, 115(4): 770-779.
- Makris N., Kennedy D.N., McInerney S., Sorensen A.G., Wang R., Caviness V. S., Pandya D.N. (2005). Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cerebral Cortex*, 15(6):, 854-869.
- Marshuetz C., Smith E.E., Jonides J., DeGutis J., Chenevert T. L. (2000). Order information in working memory: fMRI evidence for parietal and prefrontal mechanisms. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12: 130-144.
- Marshuetz C. (2005), Order information in working memory: An integrative review of evidence from brain and behaviour. *Psychol. Bull.* 131: 323-339.
- Martin A., Wiggs C.L., Ungerleider L.G., Haxby J.V. (1996). Neural correlates of category specific behaviour. *Nature* 379: 649-652.
- Mayes A., Meudell P., Neary D. (1980). Do amnesics adopt inefficient encoding strategies with faces and random shapes. *Neuropsychologia*, 18: 527-540.
- Mayes A., Meudell P., Pickering A. (1985). Is organic amnesia caused by selective deficits in remembering contextual informations? *Cortex*, 21: 167-202.
- McCormick C., Protzner A.B., Barnett A.J., Cohn M., Valiante T.A., McAndrews M.P. (2014). Linking DMN connectivity to episodic memory capacity: What can we learn from patients with medial temporal lobe damage? *NeuroImage*, 5: 188–196
- McDonald R.C., Leyden K.M., Hagler D.J., Kucukboyaci N.E., Kemmotsua N., Tecomae E.S., Iraguie V.J. (2014). White matter microstructure complements morphometry for predicting verbal memory in epilepsy. *Cortex*, 58: 139-150.

- Medina J., Kimberg D.Y., Chatterjee A., Coslett H.B. (2010). Inappropriate usage of the Brunner-Munzel test in recent voxel-based lesion-symptom mapping studies. *Neuropsychologia*, 48: 341–343.
- Meyer P.T., Sturz L., Schreckenberger M., Spetzger U., Meyer G.F., Setani K.S., Sabri O., Buell U. (2003). Preoperative mapping of cortical language areas in adult brain tumourpatients using PET and individual non-normalised SPM analyses. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 30: 951–60.
- Miceli, G., Laudanna, A., Burani, C., Capasso, R. (1994). Batteria per l'analisi dei deficit afasici. *B.A.D.A. Roma: CEPSAG*.
- Milner B. (1966). *Amnesia following operation on the temporal lobes*, in Whitty, C.W.M., Zangwill, O.L. *Amnesia*. London: Butterworths. 109-133.
- Monaco M., Costa A., Caltagirone C., Carlesimo G.A. (2013). Forward and backward span for verbal and visuo-spatial data: standardization and normative data from an Italian adult population. *Neurological Sciences*, 34 (5): 749-754.
- Morgan J.E., Kutner K.C., Lengsfelder J.M., Nygaard T.G. (1999). *Unexpected preservation of function in a huge dominant temporal lobe glioma*. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 14(8): 642-643.
- Mummery C.J., Patterson K., Wise R.J.S., Vandenberg R., Price C.J., Hodges J.R. (1999). Disrupted temporal lobe connections in semantic dementia. *Brain* 1999: 122:61-73.
- Nadel L., Moscovitch M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current opinion in neurobiology*, 7:217-227.
- Nadel L., Wincour G., Ryan L., Moscovitch M. (2007). Systems Consolidation and the hippocampus: two views. *Debates in neuroscience*, 1: 55-66.
- Neath I., Nairne J.S. (1995). Word-length effects in immediate memory: overwriting trace-decay theory. *Psychonomic Bulletin , Review*, 2: 429-41.
- Noppeney U., Patterson K., Tyler L.K., Moss H., Stamatakis E.A., Bright P., Mummery C., Price C.J. (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.

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(6): 539-48.

Osterreith P.A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives Psychologie* 30: 206-356.

Paglioli E., Palmini A., Portuguese M., Paglioli E., Azambuja N., Costa J.C.D., Silva Filho H.F.D., Martinez J.V, Hoeffel J.R. (2006). Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *Journal of neurosurgery*, 104(1): 70-78.

Papagno C. (2010). *Neuropsicologia della memoria*. Società editrice il Mulino, Bologna. 2010.

Papagno C., Casarotti A., Comi A., Gallucci M., Riva, M, Bello L. (2012). *Measuring clinical outcomes in neuro-oncology. A battery to evaluate low-grade gliomas (LGG)*. *J Neurooncol*, 108: 269-275

Papagno C., Casarotti A., Comi A., Pisoni A., Lucchelli F., Bizzi A., Riva M., Bello L. (2014a). Long-term proper name anomia after removal of the uncinate fasciculus. *Brain Structure and Function*, 1-8.

Papagno C., Cecchetto C., Reati F., Bello L. (2007). Processing of syntactically complex sentences relies on verbal short-term memory. Evidence from a STM patient. *Cognitive Neuropsychology*, 24, 292-311.

Papagno C., Gallucci M., Casarotti A., Castellano A., Falini A., Fava E., Giussani C., Carrabba G., Bello L., Caramazza A. (2011a). Connectivity

- constraints on cortical reorganization of neural circuits involved in object naming. *Nuroimage*, 55(3): 1306-1313.
- Papagno C., Miracapillo C., Casarotti A., Romero Lauro L.J., Castellano A., Falini A., Casaceli G., Fava E., Bello L. (2011b). What is the role of the uncinate fasciculus? Surgical removal and proper name retrieval. *Brain*, 134: 405-414.
- Papagno C., Vallar G. (2014). A plastic brain for a changing environment. *Cortex*, 58: 248-250.
- Parisi D., Pizzamiglio L. (1970). Syntactic comprehension in aphasia. *Cortex* 6: 204–215
- Patterson K., Nestor P.J., Rogers T.T. (2007). Where do you now what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature reviews in neuroscience*, 8: 143-157.
- Paulesu E., Frith C. D., Frackowiak, R. S. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362, 342–345.
- Peterson K., De Angelis L.M. (2001). Weighing the benefits and risks of radiation therapy for low-grade glioma. *Neurology*, 56 (10): 1255-1256
- Poeppel D. (1996). A critical review of PET studies of phonological processing. *Brain and Language*, 55, 317–351.
- Rapp B., Caramazza A. (1997). The Modality-Specific Organization of Grammatical Categories: Evidence from Impaired Spoken and Written Sentence Production. *Brain and Language* 56: 248-286.
- Rey A. (1958), Mémorisation d'une série de 15 mots en 5 répétitions. In: A. Rey, Editor, *L'examen Clinique en Psychologie*, Presses Universitaires de France, Paris.
- Rizzo S., Venneri A., Papagno C. (2002). Famous face recognition and naming test: a normative study. *Neurological Sciences* 23: 153-159.

- Romero L., Walsh V., Papagno C. (2006). The neural correlates of phonological short-term memory: a repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Journal of cognitive neuroscience*, 18:7, 1147-1155.
- Rorden C., Brett M.. (2000). Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology*; 12: 191–200.
- Rorden C., Karnath H.O., Bonilha L. (2007). Improving lesion-symptom mapping. *Journal of Cognitive Neuroscience*; 19: 1081–1088.
- Saint-Aubin J., Poirier M. (1999). Semantic similarity and immediate serial recall: Is there a detrimental effect on order information? *Q J Exp. Psychol.* 52A: 367-394.
- Saling M.M. (2009) Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain* 132(Pt 3):570-82.
- Sanai N., Berger M.S. (2008). Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*, 62(4): 753-766.
- Scoville W.B., Milner B.(1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 20, 11-21.
- Squire L.R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychological Review* 99, 195-231.
- Sanai N., Mirzadeh Z, Berger M.S. (2008). Functional outcome after language mapping for glioma resection. *New England Journal of Medicine* 358: 18-27.
- Sanai N., Chang S., Berger M.S. (2011). *Low-grade gliomas in adults.* *J Neurosurg* 115(5):948–965
- Santini B., Talacchi A., Squintani G., Casagrande F., Capasso R., Miceli G. (2012). *Cognitive outcome after awake surgery for tumors in language areas.* *J Neurooncol.* 108(2): 319–326.
- Satoer D., Vork J., Visch-Brink E., Smits M., Dirven C., Vincent A. (2012). Cognitive functioning early after surgery of gliomas in eloquent areas. *J Neurosurg.* 117(5):831–838

- Satoer D., Visch-Brink E., Smits M., Kloet A., Looman C., Dirven C., Vincent A. (2014). Long-term evaluation of cognition after glioma surgery in eloquent areas. *J Neurooncol* 16:153–160
- Scoville W.B. (1954). The limbic lobe in man. *Journal of Neurosurgery*, 11(1):64–66.
- Scoville W.B., Milner B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20 (1): 11–21.
- Shallice T., Butterworth B. (1977). Short-term memory impairment and spontaneous speech. *Neuropsychologia*, 15, 729–735.
- Smith C.N., Frascino J.C., Hopkin R.O., Squire L.R. (2013). The nature of anterograde and retrograde memory impairment after damage to the medial temporal lobe. *Neuropsychologia*, 51 (13): 2709–2714.
- Snowden J.S., Goulding P.J., Neary D. (1989). Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioral Neurology* 2: 167-182.
- Squire L.R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychological Review*, 99: 195-231.
- Squire L.R., Stark C.E.L., Clark R.E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Reviews neuroscience*, 27: 279-306.
- Squire L.R., Zola-Morgan S. (1991). The medial temporal lobe system. *Science*, 253: 1380-1386.
- Spinnler H., Tognoni G. (1987). Standardizzazione e taratura di test neuropsicologici. Gruppo italiano per lo studio neuropsicologico dell'invecchiamento. *Italian journal of neurological sciences* 6 (8)
- Stepien L., Sierpinski (1964). Impairment of recent memory after temporal lesions in man. *Neuropsychologia*, 2 (4): 291–303.
- Takaya S., Mikuni N., Mitsueda T., Satow T., Taki J., Kinoshita M., Miyamoto S., Hashimoto N., Ikeda A., Fukuyama H. (2009). Improved cerebral

function in mesial temporal lobe epilepsy after subtemporal amygdalohippocampectomy. *Brain* 132(Pt 1):185-94.

Talacchi A., Santini B., Savazzi S., Gerosa M. (2010). *Cognitive effects of tumour and surgical treatment in glioma patients. J Neurooncol.* 103(3): 541-549

Tartaglia M.C., Zhang Y., Racine C., Laluz V., Neuhaus J., Chao L., Kramer J., Rosen H., Miller B., Weiner M. (2012). Executive dysfunction in frontotemporal dementia is related to abnormalities in frontal white matter tracts. *Journal of Neurology* 259 (6): 1071-1080

Taylor, M.D., Mark Bernstein, M. (1999). Awake craniotomy with brain mapping as the routine surgical approach to treating patients with supratentorial intra-axial tumors: a prospective trial of 200 cases. *Journal of Neurosurgery* 90: 35–41.

Teixidor P., Gatignol P., Marianne Leroy M., Masuet-Aumatell C., Capelle L., Duffau H. (2007). Assessment of verbal working memory before and after surgery for low-grade glioma. *Journal of Neuro-Oncology.* Volume 81(3): 305-313

Thiel A., Herholz K., Koyuncu A., Ghaemi M., Kracht L.W., Habedank B., Heiss, W.D. (2001). Plasticity of language networks in patients with brain tumours: a positron emission tomography activation study. *Annals of Neurology* 50: 620–29.

Thiel A., Herholz K., von Stockhausen H.M., van Leyen-Pilgram K., Pietrzyk U., Kessler J., Wienhard K., Klug N., Heiss W.D. (1998). Localization of language-related cortex with 15O-labeled water PET in patients with gliomas. *Neuroimage.*7(4): 284-295.

Trener M.R., Jack C.R. Jr, Ivnik R.J., Sharbrough F.W., Cascino G.D., Hirschorn K.A., Marsh W.R., Kelly P.J., Meyer F.B. (1993). MRI hippocampal volumes and memory function before and after temporal lobectomy. *Neurology* 43(9):1800-5.



- Tucha O., Smely C., Preier M., Becker G., Paul G.M., Lange K.W. (2003). Preoperative and postoperative cognitive functioning in patients with frontal meningiomas. *J Neurosurg.* 98(1): 21–31.
- Tulving E. (1972). *Episodic and semantic memory*, in E. Tulving e W. Donaldson (a cura di) *Organization of memory*, New York, Academic Press, 381-403.
- Tulving E., Markovitsch (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8:198-204.
- Vallar G., Di Betta A. M., Silveri M. C. (1997). The phonological short-term store-rehearsal system: Patterns of impairment and neural correlates. *Neuropsychologia*, 35: 795–812.
- Vallar, G., Baddeley, A. D. (1984a). Fractionation of working memory: Neuropsychological evidence for a phonological short-term store. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour*, 23: 151–161.
- Vallar, G., Cappa, S. F. (1987). Articulation and verbal STM: Evidence from anarthria. *Cognitive Neuropsychology*, 4: 55–78.
- Vallar G., Papagno C. (2002). Neuropsychological impairments of short-term memory. In A. D. Baddeley, Kopelman M. D., Wilson B. A. (Eds.), *Handbook of memory disorders* (2nd ed., pp. 249–270). Chichester: Wiley.
- Ward A.M., Schultz A.P., Huijbers W., Van Dijk K.R.A., Hedden T., Sperling R.A. (2014). The parahippocampal gyrus links the default-mode cortical network with the medial temporal lobe memory system. *Human Brain Mapping*, 35 (3): 1061–1073.
- Warrington E.K. (1975). The selective impairment of semantic memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 27: 635-657.
- Warrington E. K., Logue V., Pratt R. T. (1971). The anatomical localization of selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Neuropsychologia*, 9: 377-87.
- Warrington E.R., Shallice T. (1984). Category specific semantic impairments. *Brain* 107: 829-854.

- Warrington E.K., Weiskrantz L. (1970). Amnesic syndrome: consolidation or retrieval?. *Nature*, 228: 628-630.
- Waters, G., Caplan, D., , Hildebrandt, N. (1991). On the structure of verbal short-term memory and its functional *role in sentence comprehension: Evidence from neuropsychology*. *Cognitive Neuropsychology*, 8: 81–126.
- Waugh N.C., Norman D.A. (1965). Primary memory. *Psychological Review*, 72 (2): 89-104.
- Welzel G., Fleckenstein C., Scafer J., Hermann B., Kraus-Tiefenbacher U., Mai S.K., Wenz F (2008). Memory Function Before and After Whole Brain Radiotherapy in Patients With and Without Brain Metastases. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 72 (5): 1311–1318
- Wickelgren W. (1979). Chunking and consolidation: a theoretical synthesis of semantic networks, configuring in conditioning, S-R versus cognitive learning, normal forgetting, the amnesic syndrome, and the hippocampal arousal system. *Psychological Review*, 86: 4-60.
- Wilson A.B. (1997). Semantic memory impairments following non progressive brain injury: a study of four cases. *Brain Injury*, 11(4): 259-270
- Wilkins A., Moscovitch M. (1978). Selective impairment of semantic memory after temporal lobectomy. *Neuropsychologia*, 16 (1): 73–79.



	Paziente	Genere	Età	Scolarità	Esordio	Lesione	Istologia	Grado	WHO
1	AC	M	70	17	CG	Td	Glioblastoma	IV	HGG
2	AA	M	66	15	DL	FTIs	Glioblastoma	IV	HGG
3	BF	F	36	11	NO	Ts	Oligodendroglioma	II	LGG
4	BC	F	26	17	DN	FTIs	Astrocitoma fibrillare	II	LGG
5	BM	M	40	13	NO	FIs	Oligoastrocitoma	II	LGG
6	BG	F	31	8	CE	Fs	Astrocitoma fibrillare	II	LGG
7	BF	F	35	13	CG	TId	Oligodendroglioma anaplastico	III	ELGG
8	BA	M	47	8	CG	Fs	Astrocitoma anaplastico	III	HGG
9	CS	F	25	16	CG	Fs	Ependimoma anaplastico	III	HGG
10	CG	M	41	16	NO	Ts	Ganglioglioma	I	LGG
11	CC	F	27	17	CE	FIs	Glioblastoma	IV	HGG
12	CD	F	41	20	CE	TIs	Astrocitoma diffuso	II	LGG
13	CT	M	52	13	DL	TPd	Oligodendroglioma anaplastico	III	HGG
14	CP	M	22	13	NO	FIs	Oligoastrocitoma anaplastico	III	HGG
15	DAD	F	43	8	DL	Ts	Astrocitoma anaplastico	III	HGG
16	DMM	F	65	13	NO	Td	Metastasi		HGG
17	DCC	M	31	13	CG	FTIs	Astrocitoma gemistocitico	II	LGG
18	DAL	M	35	8	CG	FTId	Astrocitoma anaplastico	III	ELGG
19	DGG	F	36	18	DL	Fd	Astrocitoma anaplastico	III	ELGG
20	DPG	F	49	17	DL	Ts	Ganglioglioma	I	LGG
21	ES	M	58	17	CP	Fs	Glioblastoma	IV	HGG
22	FV	M	27	16	NO	Fd	Astrocitoma anaplastico	III	ELGG
23	FC	F	38	14	CG	Ts	Glioblastoma	IV	HGG
24	FF	F	34	17	CG	Fd	Oligodendroglioma	II	LGG
25	FA	M	42	13	CG	TId	Oligoastrocitoma	II	LGG
26	FG	M	33	17	CP	TIs	Oligoastrocitoma	II	LGG
27	GG	M	65	17	DN	Td	Astrocitoma anaplastico	III	HGG
28	GO	M	68	17	DN	TPd	Glioblastoma	IV	HGG
29	GS	M	40	13	DN	Fd	Oligoastrocitoma	II	LGG
30	LA	M	48	8	CP	Fd	Glioblastoma	IV	HGG
31	LM	M	28	13	NO	FTId	Astrocitoma fibrillare	II	LGG
32	LMT	M	28	13	CE	Fs	Oligoastrocitoma anaplastico	III	HGG
33	MR	F	39	13	CE	FTId	Astrocitoma gemistocitico	II	LGG
34	MJ	F	40	11	CG	FTId	Astrocitoma fibrillare	II	LGG
35	MA	M	36	8	NO	Td	Astrocitoma anaplastico	III	HGG
36	MG	M	41	8	CE	Is	Oligoastrocitoma	II	LGG
37	MAL	M	41	17	CG	TIs	Glioblastoma	IV	HGG
38	MR	F	38	13	CG	FTs	Oligodendroglioma anaplastico	III	ELGG
39	PC	M	27	17	CG	Fd	Oligoastrocitoma	II	LGG
40	PL	F	43	8	CE	Fd	Oligoastrocitoma	II	LGG
41	PR	F	23	16	DL	Td	Oligodendroglioma	II	LGG
42	PA	M	56	17	CP	Fd	Oligoastrocitoma anaplastico	III	HGG
43	PAN	F	47	16	CG	Ts	Oligoastrocitoma anaplastico	III	HGG
44	PD	M	54	8	CG	TIs	Oligodendroglioma	II	LGG
45	PCR	F	48	13	CE	TId	Astrocitoma anaplastico	III	ELGG
46	PG	F	45	10	DN	TIs	Ganglioglioma	I	LGG
47	PRO	M	54	8	CG	Td	Glioblastoma	IV	HGG
48	PV	F	28	16	CG	Fs	Oligodendroglioma	II	LGG
49	PWF	M	42	13	DL	TPd	Oligoastrocitoma anaplastico	III	ELGG
50	PM	M	34	8	DN	Id	Oligodendroglioma	II	LGG
51	RA	M	41	23	CG	FIs	Glioblastoma	IV	HGG
52	RAL	M	24	9	CG	FTIs	Oligoastrocitoma	II	LGG
53	RG	M	33	13	CG	Id	Oligodendroglioma	II	LGG
54	SG	M	52	13	CE	Fd	Oligoastrocitoma	II	LGG
55	TA	M	74	5	DL	FTIs	Glioblastoma	IV	HGG
56	UV	F	25	16	CG	Fd	Astrocitoma anaplastico	III	ELGG
57	VMC	F	53	16	DN	FTId	Oligodendroglioma anaplastico	III	HGG
58	VG	M	61	13	CP	Fs	Astrocitoma anaplastico	III	HGG
59	VL	F	45	16	CG	Is	Oligoastrocitoma anaplastico	III	ELGG
60	VA	M	29	16	CG	TIs	Astrocitoma fibrillare	II	LGG
61	VD	M	21	13	CG	TIs	Astrocitoma fibrillare	II	LGG

*Tabella A1 – Dati demografici. M= maschio; F= femmina; CG= crisi generalizzata; DL= disturbi di linguaggio; CP= crisi parziale; CE= cefalea; NO= riscontro occasionale; F= frontale, FI= fronto-insulare, FTI=fronto-temporo-insulare, FT=fronto-temporale, I=insulare, TI= temporo-insulare, T= temporale, TP= temporop-parietale LGG= low-grade glioma; ELGG= evolution of low-grade glioma; HGG= high-grade glioma.*

Paziente	Token	DSF	DSB	RAVLT_i	RAVLT_d	PM	Flu_f	Flu_s	ONT	ANT	FF	WC	SC	
	≥ 26,5	≥ 3,75	≥ 2,65	≥ 28,53	≥ 4,69	≥ 8,0	≥ 17	≥ 25	≥ 41,99	≥ 36,87	≥ 14,50	≥ 47,08	≥ 0,915	
1	AC	33,00	5,50	2,87	35,30	7,80		27,00	30,00	46,62	46,50	46,93	1,0000	
2	AA	29,50	3,75	3,97	42,30	8,60		26,00	42,00	30,41	48,40	48,00		
3	BF	30,50	4,50	2,52	23,50	4,60	4,50	26,00	27,00	46,18	37,70	6,25	48,00	0,9750
4	BC	31,75	5,00	4,26	37,40	7,40		29,00	38,00	42,77	44,70		46,93	0,9750
5	BM	36,00	5,50	4,58	34,80	7,10	10,50	59,00	53,00	45,38	46,70		48,00	0,9750
6	BG	33,75	5,75	2,79	40,10	5,90		25,00	42,00	48,00	45,40		48,00	1,0000
7	BF	31,50	4,50	4,58	29,50	5,60		30,00	32,00	46,18	47,40	14,75	48,00	1,0000
8	BA	31,50	6,00	3,96	22,80	6,20		34,00	31,00	40,59	41,50	12,75	48,00	0,9375
9	CS	31,25	3,00	3,21	42,40	10,40		14,00	40,00	48,00	42,70		48,00	
10	CG	31,75	6,25	4,58	47,00	7,60	11,50	37,00	44,00	41,38	48,00	28,50	48,00	1,0000
11	CC	31,75	6,25	3,21	30,50	8,80		32,00	36,00	44,77	44,70		48,00	1,0000
12	CD	31,75	5,50	4,37	47,00	11,60	10,00	42,00	45,00	48,00	50,00	24,50	48,00	1,0000
13	CT	30,75	5,75	3,71	21,50	1,00	11,00	30,00	40,00	43,79	44,60	25,00	48,00	0,9750
14	CP	31,00	4,50	3,38	29,10	7,50		25,00	27,00	42,77	39,60		48,00	0,9375
15	DAD	33,75	5,00	4,96	33,80	6,20	7,50	47,00	51,00	44,59	48,50	16,75	48,00	1,0000
16	DMM	33,00	4,75	3,97	38,30	7,60		30,00	46,00	46,41	48,04	19,75	48,00	1,0000
17	DCC	30,50	5,50	3,42	36,20	5,90		8,00	24,00	29,77	41,00	7,25	48,00	0,9500
18	DAL	31,75	5,25	2,84	22,20	3,30		22,00	41,00	48,00	46,90	18,50	48,00	0,9750
19	DGG	31,75	6,25	4,31	53,70	12,20		16,00	35,00	46,18	50,00		48,00	1,0000
20	DPG	31,00	5,50	3,50	35,70	7,50	9,50	30,00	39,00	36,79	46,10	15,75	48,00	1,0000
21	ES	27,50	5,50	3,66	19,80	3,60	8,00	5,00	44,00	37,21	41,80	27,75	48,00	0,9750
22	FV	31,75	6,00	3,21	23,40	5,40	5,50	15,00	37,00	44,77	43,70		44,93	1,0000
23	FC	32,50	5,50	5,58	28,00	2,60	6,50	20,00	22,00	46,38	49,00		48,00	1,0000
24	FF	30,75	5,25	4,31	32,70	8,20	15,50	22,00	38,00	48,00	50,00	34,00	48,00	1,0000
25	FA	36,00	6,50	6,58	55,80	12,10	13,50	34,00	63,00	46,38	48,00	38,00	48,00	1,0000
26	FG	36,00	5,25	4,31	45,70	11,50	15,50	35,00	42,00	48,00	44,10	22,00	48,00	1,0000
27	GG	32,25	4,50	2,76	39,50	6,10	10,00	29,00	30,00		47,20		48,00	1,0000
28	GO	31,00	6,50	3,87	43,60	9,80	12,00	29,00	39,00	45,62	47,50	14,00	48,00	1,0000
29	GS	28,00	5,50	3,58	23,80	5,10		17,00	30,00	43,38	40,70	22,00	48,00	0,9125
30	LA	32,00	4,00	3,71	37,20	4,60	6,50	39,00	47,00	44,79	43,80		48,00	1,0000
31	LM	36,00	5,50	3,47	57,30	8,20	18,00	41,00	38,00		50,00		48,00	1,0000
32	LMT	32,00	6,50	6,47	36,30	10,20		47,00	51,00	40,97	50,00		48,00	0,9750
33	MR	31,50	4,50	4,58	43,80	11,10	6,00	39,00	47,00	46,38	46,70		48,00	1,0000
34	MJ	32,50	3,50	3,58	34,80	8,10		34,00		45,38	40,70	20,00	48,00	1,0000
35	MA	30,75	5,00	3,84	42,20	7,30	6,50	27,00	40,00	45,18	44,20	19,50	48,00	1,0000
36	MG	31,75	6,00	2,90	33,50	5,70		40,00	46,00	42,38	44,50		48,00	0,9700
37	MAL	32,75	3,25	3,47	33,00	6,60	7,00	25,00	53,00	27,38	45,40	29,50	48,00	0,9750
38	MR	29,50	3,50	2,61	15,80	8,10	1,50	22,00	16,00	25,38	40,70		46,98	1,0000
39	PC	36,00	6,00	5,21	37,40	6,40		25,00	40,00	43,77	50,00		48,00	1,0000
40	PL	36,00	6,00	2,96	25,80	4,20		31,00	28,00	48,00	43,50	4,75	48,00	1,0000
41	PR	29,25	5,00	3,21	17,30	0,00	2,00	15,00	25,00	25,77	34,70	2,75	46,93	0,9500
42	PA	32,25	6,50	4,58	49,20	10,00		22,00	46,00	48,00	46,80		48,00	1,0000
43	PAN	32,00	4,25	4,50	25,70	0,00	4,50	20,00	19,00	4,59	47,10	3,00	48,00	
44	PD	34,00	7,00	4,02	33,20	7,60	9,00	33,00	49,00	33,79	48,10	18,25	48,00	0,9375
45	PCR	31,75	5,75	2,71	48,50	9,00	16,50	30,00	37,00	48,00	43,30	25,00	48,00	0,9500
46	PG	33,75	5,00	3,96	49,80	11,20		35,00	45,00	48,00	49,50	14,50	48,00	1,0000
47	PRO	30,70	6,00	3,10	36,70	1,20		37,00	44,00	46,00	39,10	19,75	48,00	0,9125
48	PV	31,75	5,25	4,26	33,50	5,80		13,00	30,00	34,97	42,00		48,00	0,9875
49	PWF	36,00	5,50	2,58	38,10	6,50	13,50	28,00	50,00	6,38	46,00		48,00	
50	PM	33,75	7,00	3,84	37,20	11,30	12,50	27,00	36,00	46,18	47,50	15,50	48,00	
51	RA	36,00	8,25	6,37	45,00	9,60		36,00	54,00	44,38	44,80	19,50	48,00	1,0000
52	RAL	34,25	4,75	3,74	14,90	0,50	8,50	39,00	40,00	0,00	44,00		48,00	
53	RG	32,50	5,50	4,47	27,30	2,20	7,50	26,00	41,00	48,00	44,40	14,75	48,00	1,0000
54	SG	32,75	5,75	3,71	33,50	5,00		23,00	40,00	46,79	46,60		48,00	0,9750
55	TA	32,00	6,00	4,77	44,00	13,10	14,50	34,00	55,00	46,82	42,50	28,00	48,00	
56	UV	36,00	7,00	6,21	35,40	4,40		33,00	31,00	42,77	43,00	2,00	48,00	1,0000
57	VMC	32,25	4,50	3,58	44,20	9,00	9,00	30,00	41,00	46,93	45,50	21,25	48,00	1,0000
58	VG	31,25	5,75	3,87	41,40	6,00		37,00	56,00	24,21	44,40		48,00	1,0000
59	VL	30,75	5,25	3,47	25,30	0,10		25,00	35,00	42,59	44,00	0,00	48,00	1,0000
60	VA	31,75	5,25	4,23	24,50	0,00	4,00	30,00	35,00	35,77	42,70	10,50	48,00	1,0000
61	VD	36,00	5,50	3,52	44,30	11,20		34,00	43,00	48,00	50,00	14,75	48,00	1,0000

Tabella A2 – Dati neuropsicologici: controllo pre-operatorio (T0). In tabella viene riportato il punteggio corretto per età e scolarità. A valori mancanti corrispondono prove non somministrate. Token= token test; DSF= digit span forward; DSB= digit span backward; RAVLT= Rey Auditory Verbal Learning Test (i=immediate recall; d=delayed recall); Flu\_s= fluenza verbale (f=fonemica; s=semantica) PM=Breve Racconto (Novelli et al. 1986); ONT= Object naming test; ANT= Action Naming Test; FF= denominazione volti noti; WC= comprensione di parole; SC= comprensione di frasi.

Paziente	Token	DSF	DSB	RAVLT_i	RAVLT_d	PM	Flu_f	Flu_s	ONT	ANT	FF	WC	SC
	≥ 26,5	≥ 3,75	≥ 2,65	≥ 28,53	≥ 4,69	≥ 4,75	≥ 17	≥ 25	≥ 41,99	≥ 36,87	≥ 14,50	≥ 47,08	≥ 0,915
1	AC	36,00	5,50	3,87	36,30	6,80							
2	AA	18,00	3,75	2,97	12,30	1,60	5,55	10,00	24,00	30,41	35,40		48,00
3	BF	28,50	4,50	2,52	9,50	0,60	4,85	23,00	25,00	46,18	34,80		48,00
4	BC	27,25	5,00	4,26	9,40	0,00		2,00	19,00	42,77	24,70		46,93
5	BM	24,00	4,50	2,58	13,80	1,10		7,00	22,00	45,38	46,00		48,00
6	BG	33,75	4,75	3,79	21,10	5,90		21,00	38,00	48,00	45,40		48,00
7	BF	31,50	5,50	3,52	29,50	5,60		17,00	28,00	46,18	50,00	14,25	48,00
8	BA	18,50	4,00	2,96	13,80	0,20		10,00	16,00	40,59	37,50	14,75	46,04
9	CS	23,75	5,00	2,21	21,40	3,40		4,00	22,00	48,00	41,70		48,00
10	CG	29,00	4,25	2,58	13,00	0,00	1,25	19,00	13,00	41,38	45,00	0,00	48,00
11	CC	25,75	5,25	3,21	11,50	0,00		11,00	14,00	44,77	41,70		48,00
12	CD	29,75	5,25	3,37	31,00	6,60	7,80	20,00	45,00	48,00	43,80	23,50	48,00
13	CT	25,25	4,75	4,71	15,50	1,00	3,15	16,00	31,00	43,79	38,60	27,00	48,00
14	CP	21,50	3,50	3,38	8,10	3,50		10,00	30,00	42,77	35,60		48,00
15	DAD	25,75	5,00	3,96	5,80	0,00	0,00	26,00	35,00	44,59	33,50	10,75	48,00
16	DMM	29,00	4,75	2,97	34,00	5,60		25,00	43,00	46,41	43,04	23,75	48,00
17	DCC	14,50	4,50	1,42	0,00	0,00		0,00	5,00	29,77	25,00		35,98
18	DAL	32,75	6,00	2,84	43,20	8,30		24,00	27,00	48,00	46,90	19,50	48,00
19	DGG	27,75	5,25	2,31	24,70	6,20		2,00	21,00	46,18	43,10		48,00
20	DPG	28,00	3,25	1,50	9,70	0,00	4,65	8,00	12,00	36,79	22,10	2,25	48,00
21	ES	16,50	3,50	1,66	6,80	0,60		0,00	13,00	37,21	32,80	13,75	47,00
22	FV	30,75	7,00	4,21	32,40	5,40	0,60	16,00	27,00	44,77	40,70		48,00
23	FC	28,50	4,50	2,58	18,80	1,10	0,00	25,00	22,00	46,38	45,00		48,00
24	FF	36,00	3,75	2,31	29,70	6,20		20,00	31,00	48,00	46,10		48,00
25	FA	31,00	6,50	4,58	40,80	9,10	13,15	13,00	41,00	46,38	48,00	34,00	48,00
26	FG	30,75	5,25	3,31	16,70	2,20	2,95	24,00	32,00	48,00	46,10	12,00	48,00
27	GG	30,75	4,50	2,76	38,50	7,10	7,15	22,00	24,00		45,20		48,00
28	GO	32,50	4,50	1,87	30,30	4,80	14,40	17,00	35,00	45,62	35,50	17,00	48,00
29	GS	24,00	3,50	1,58	13,80	0,00		1,00	13,00	43,38	37,70	22,00	48,00
30	LA	34,00	6,00	2,71	40,20	1,60	9,50	26,00	35,00	44,79	34,80	25,25	48,00
31	LM	36,00	5,50	3,47	41,30	5,20	13,15	30,00	37,00		50,00	21,75	48,00
32	LMT	20,50	3,50	2,47	17,30	0,20		15,00	26,00	40,97	42,00		48,00
33	MR	36,00	4,50	2,58	29,80	7,10	13,75	17,00	30,00	46,38	44,70		48,00
34	MJ	31,00	4,50	2,58	21,80	4,10		18,00	36,00	45,38	43,70	20,00	48,00
35	MA	28,75	6,00	2,84	37,20	7,30	8,20	26,00	30,00	45,18	46,20	22,50	48,00
36	MG	26,75	4,00	1,90	18,50	1,70		19,00	33,00	42,38	35,50		48,00
37	MAL	15,25	0,00	0,00	0,00	0,00				27,38	0,00		
38	MR	27,00	3,50	2,91	9,80	0,10		15,00	14,00	25,38	31,70		40,98
39	PC	27,75	4,00	2,21	19,40	0,40		5,00	27,00	43,77	43,70		48,00
40	PL	33,25	5,00	2,96	25,80	4,20		33,00	35,00	48,00	43,50	8,75	48,00
41	PR	13,75	3,00	1,21	7,40	1,60		7,00	0,00	25,77	24,70		30,93
42	PA	32,25	5,50	4,58	44,20	10,00		21,00	36,00	48,00	46,80		48,00
43	PAN	7,50	3,25	2,50	0,30	0,00	0,00	0,00	0,00	4,59	0,00	0,00	48,00
44	PD	25,00	5,00	3,02	12,20	1,60		17,00	30,00	33,79	38,10	12,25	46,00
45	PCR	29,75	5,75	2,71	29,50	6,00		10,00	33,00	48,00	38,30		48,00
46	PG	36,00	5,00	3,96	43,80	8,20		44,00	42,00	48,00	47,50	17,75	48,00
47	PRO	31,75	7,00	3,10	33,70	5,20		42,00	41,00	46,00	36,10	18,75	48,00
48	PV	6,75	4,25	3,26	7,50	0,00		4,00	8,00	34,97	28,00		43,93
49	PWF	20,50	2,50	3,58						6,38	0,00		45,98
50	PM	33,75	6,00	4,84	47,20	9,30	13,20	36,00	44,00	46,18	47,50	17,50	48,00
51	RA	29,75	6,25	2,37	28,00	0,00		20,00	11,00	44,38	42,80	10,50	48,00
52	RAL	0,00					0,00			0,00	0,00		30,96
53	RG	32,50	5,50	3,47	28,30	3,20	9,35	28,00	32,00	48,00	45,40	14,75	48,00
54	SG	30,25	5,75	3,71	22,50	4,00		30,00	32,00	46,79	42,60		48,00
55	TA	31,50	6,00	4,77	42,00	8,10	8,10	37,00	55,00	46,82	40,50	23,00	48,00
56	UV	36,00	7,00	5,21	28,40	3,40		40,00	37,00	42,77	42,00	0,00	43,93
57	VMC	32,25	5,50	4,58	48,20	10,00				46,93	47,50	22,25	48,00
58	VG	23,25	2,75	0,00	29,40	5,00		5,00	22,00	24,21	25,40		48,00
59	VL	20,25	5,25	2,47	15,30	1,10		9,00	28,00	42,59	37,00	0,00	48,00
60	VA	27,25	5,25	4,23	5,50	0,00	0,00	24,00	32,00	35,77	30,70		46,93
61	VD	36,00	5,50	2,52	32,30	6,20		19,00	26,00	48,00	50,00	14,75	48,00

Tabella A3 – Dati neuropsicologici: controllo post-operatorio (T2). In tabella viene riportato il punteggio corretto per età e scolarità. A valori mancanti corrispondono prove non somministrate. Token= token test; DSF= digit span forward; DSB= digit span backward; RAVLT= Rey Auditory Verbal Learning Test (i=immediate recall; d=delayed recall); Flu= fluenza verbale (f=fonemica; s=semantica) PM=Breve Racconto (Spinnler & Tognoni 1987); ONT= Object naming test; ANT= Action Naming Test; FF= denominazione volti noti; WC= comprensione di parole; SC= comprensione di frasi.

Paziente	Token	DSF	DSB	RAVLT_i	RAVLT_d	PM	Flu_f	Flu_s	ONT	ANT	FF	WC	SC		
	≥ 26,5	≥ 3,75	≥ 2,65	≥ 28,53	≥ 4,69	≥ 8,0	≥ 17	≥ 25	≥ 41,99	≥ 36,87	≥ 14,50	≥ 47,08	≥ 0,915		
1	AC	33,00	5,50	3,87	44,30	11,80			29,00	30,00	46,62	44,50	48,00		
2	AA	24,50	3,75	2,97	40,30	8,60			13,00	30,00	36,41	39,40	46,93		
3	BF	31,75	5,50	3,52	34,50	7,60	4,50	16,00	22,00	45,18	39,70	4,25	48,00	0,9750	
4	BC	31,75	6,00	4,26	46,40	7,40			27,00	38,00	45,77	44,70	48,00	0,9750	
5	BM	30,50	5,50	3,58	31,80	6,10			30,00	37,00	46,38	47,00	48,00	0,9750	
6	BG	33,75	4,75	2,79	26,10	5,90	10,50		27,00	35,00	48,00	46,40	48,00	1,0000	
7	BF	32,50	4,50	4,52	33,50	6,60	7,00	26,00	29,00	46,18	47,40	15,25	48,00	1,0000	
8	BA	25,50	4,00	2,96				15,00	24,00	44,59	42,50		47,04	0,9250	
9	CS	30,25	4,00	3,21	38,40	7,40			11,00	28,00	45,77	41,70	48,00		
10	CG	36,00	5,25	3,37	27,00	2,60	8,00	23,00	22,00	44,38	45,80	2,50	48,00	1,0000	
11	CC														
12	CD	36,00	5,25	5,37	54,00	15,00	11,50	35,00	59,00	48,00	50,00	28,50	48,00	1,0000	
13	CT	31,25	5,75	4,71	28,50	3,00	12,00	31,00	41,00	45,79	43,60	25,00	48,00	0,9625	
14	CP	28,00	3,50	2,38	37,10	7,50			12,00	29,00	45,77	35,60	48,00	0,9375	
15	DAD	32,75	5,00	3,96	31,80	3,20	12,00	39,00	43,00	48,00	46,50	8,75	48,00	1,0000	
16	DMM														
17	DCC	23,50	4,50	1,42	7,20	0,00		0,00	10,00	32,77	38,00		43,98	0,9750	
18	DAL	33,75	5,00	2,84	41,20	7,30			27,00	33,00	48,00	48,90	19,50	48,00	0,9750
19	DGG	29,25	5,25	4,31	48,70	11,20			0,00	26,00	48,00	46,10	48,00	0,9875	
20	DPG	31,50	3,75	4,50	40,70	6,50	9,50	31,00	30,00	45,79	43,10	0,00	48,00	1,0000	
21	ES	31,00	5,50	3,66	16,80	0,60	6,50	22,00	31,00	39,21	36,80	14,75	48,00	1,0000	
22	FV														
23	FC		3,50	3,58				0,00	3,00						
24	FF	36,00	5,25	3,31	38,70	9,20			26,00	38,00	46,18	50,00	48,00	1,0000	
25	FA	33,50	6,50	5,58	44,80	11,10	13,50	29,00	45,00	46,38	48,00	36,00	48,00	1,0000	
26	FG	31,75	7,25	3,31	47,70	10,20	9,00	23,00	26,00	46,18	44,10	9,00	48,00	1,0000	
27	GG	32,75	4,50	3,76	33,50	4,10	9,00				47,20		48,00	1,0000	
28	GO	33,00	6,50	4,87			14,50	10,00	38,00						
29	GS	29,50	5,50	2,58	29,80	5,10		13,00	29,00	46,38	46,70		48,00	0,9375	
30	LA	31,75	5,75	3,71	32,50	0,00			25,00	31,00	44,79	44,80	48,00	0,9750	
31	LM	36,00	5,50	4,47	55,50	15,00	16,50	36,00	46,00		50,00	21,75	48,00	1,0000	
32	LMT	17,50	4,50	3,47	11,30	0,00		1,00	9,00	42,97	44,00		46,98	0,8125	
33	MR	32,50	5,50	5,58	40,80	10,10	12,50	25,00	34,00	46,38	50,00		48,00	1,0000	
34	MJ	32,50	4,50	4,58	42,80	8,10			33,00	17,00	45,38	43,70	21,00	46,97	0,9750
35	MA	32,75	6,00	3,84	42,20	6,30	8,50	27,00	35,00	45,18	45,20	20,50	48,00		
36	MG	32,25	5,00	3,90	14,50	1,80	5,50	42,00	38,00	44,38	44,50		48,00	0,9000	
37	MAL	21,75	3,25	3,47	15,00	0,00		8,00	25,00	41,38	39,40	6,25	46,93	0,9500	
38	MR	31,50	3,75	3,00	11,80	1,10	0,50	11,00	16,00	23,38	36,70		39,98	0,9700	
39	PC	27,75													
40	PL	33,25	5,00	3,96	28,80	4,20		31,00	27,00	46,59	45,50		48,00	1,0000	
41	PR	24,75	4,00	3,21	14,40	2,60	0,00	10,00	12,00	29,77	26,70	0,00	48,00	0,9000	
42	PA														
43	PAN	26,50	5,25	3,50	13,70	0,00	0,50	9,00	15,00	41,79	36,10	0,00	48,00		
44	PD	34,00	7,00	4,02	26,70	5,20			28,00	44,00	38,79	46,10	16,75	48,00	0,9500
45	PCR														
46	PG	36,00	5,00	3,96	51,80	11,20			42,00	46,00	48,00	49,50	26,75	48,00	1,0000
47	PRO														
48	PV	30,25	5,25	3,26	28,50	0,80		10,00	16,00	45,97	42,00		48,00	0,9750	
49	PWF	32,00	4,50	1,58	23,80	7,10	12,50	18,00	54,00	48,00	48,00		48,00		
50	PM	33,75	7,00	3,84	50,20	9,30	16,00	32,00	46,00	48,00	47,50	21,50	48,00		
51	RA														
52	RAL	30,75	4,75	2,74	9,90	0,00		9,00	19,00	41,77	43,00		44,96		
53	RG	33,00	6,50	4,47	30,30	3,20	10,00	38,00	42,00	45,97	50,00	20,75	48,00	1,0000	
54	SG														
55	TA	33,50	4,50	4,77	40,00	10,10	15,50	25,00	43,00	48,00	36,50		48,00		
56	UV	36,00	7,00	6,21	38,40	4,40			36,00	32,00	44,77	45,00	1,00	48,00	1,0000
57	VMC														
58	VG	31,25	4,75	4,87	36,40	8,00			21,00	38,00	45,21	45,40	48,00	0,9625	
59	VL	30,75	3,48	3,47	26,30	2,10			17,00	29,00	45,59	40,00	0,00	48,00	1,0000
60	VA														
61	VD	32,50	5,50	3,52	41,50	8,60			20,00	22,00	48,00	50,00	14,75	48,00	

Tabella A4 – Dati neuropsicologici: controllo a tre mesi (T2). In tabella viene riportato il punteggio corretto per età e scolarità. A valori mancanti corrispondono prove non somministrate. Token= token test; DSF= digit span forward; DSB= digit span backward; RAVLT= Rey Auditory Verbal Learning Test (i=immediate recall; d=delayed recall); Flu\_s= fluenza verbale (f=fonemica; s=semantica) PM=Breve Racconto (Novelli et al. 1986); ONT= Object naming test; ANT= Action Naming Test; FF= denominazione volti noti; WC= comprensione di parole; SC= comprensione di frasi.

	Paziente	Genere	Età	Scolarità	Esordio	Sede lesione (sinistra)	Volume (ml)	Istologia	WHO
1	DG	M	30	8	CG	F2	1,92	Oligodendroglioma II	LGG
2	PD	F	37	13	CG	T anteriore-inferiore	14,99	Oligodendroglioma II	LGG
3	PP	F	48	8	CP	P parasaggitale	3,77	Oligodendroglioma II	LGG
4	GA	F	15	8	CP	F mesiale	1,15	Oligodendroglioma II	LGG
5	AA	M	31	17	CG	SMG	62,69	Emangioma	LGG
6	VA	M	31	17	CP+CG	SMA	7,30	DNET I	LGG
7*	MA	F	25	17	Cefalea	Giro Angolare	4,30	Astrocitoma Pilocitico I	LGG
8	MN	M	36	13	CP+CG	Insula, T1,2, orbito-frontale laterale	104,00	Astrocitoma Fibrillare II	LGG
9	CS	F	25	16	CG	F3, precentrale	3,50	Ependimoma Anaplastico III	HGG
10	LE	M	43	17	CG	orbitofrontale	20,12	Oligodastrocitoma Anaplastico III	ELGG
11*	SO	M	37	12	CP	T1 ant, F orbitale, insula	95,07	Astrocitoma Anaplastico III	ELGG
12	BL	M	21	16	DL+CG	Precentrale	3,05	Astrocitoma Anaplastico III	HGG
13	PW	M	42	8	CP	SMG, insula posteriore	2,62	Oligoastrocitoma III	HGG
14	AL	M	65	13	DL	Giro Angolare	5,97	GBM IV	HGG
15	TA	M	74	5	DL	T1,2,3 anterolaterale	24,02	GBM IV	HGG
16	TM	F	58	17	DL	T-O ventrale	14,28	GBM IV	HGG
17	SA	M	52	8	CP	T1, insula	18,43	GBM IV	HGG
18	BG	F	57	17	CP	F3, precentrale	17,27	GBM IV	HGG
19	LM	F	64	8	CG	F1, 2, 3 anteriore	29,40	Metastasi	HGG
20	RC	F	60	17	CG	F3, insula	12,49	Metastasi	HGG
21*	VN	M	51	13	CG	T2, 3 posteriore	3,01	Metastasi	HGG

*Tabella A5 – Dati clinici e demografici dei 18 pazienti sottoposti alla DES durante l'awake surgery. L'asterisco indica i pazienti sottoposti al symbol task. Legenda: M= maschio; F= femmina; CG= crisi generalizzata; DL= disturbi di linguaggio; CP= crisi parziale; F1,F2, F3= giro frontale superiore, medio, inferiore; T= temporale; T1,2,3= giro temporale superiore, medio, inferiore; O= occipitale; SMG= giro sovramarginale; DNET= disembrioneuroepitelioma; GBM= glioblastoma; LGG= low-grade glioma; ELGG= evolution of low-grade glioma; HGG= high-grade glioma.*

		Digit Span	Fluenza verbale		Denominazione		Ripetizione			Comprensione	
			Fonemica	Semantica	Nomi	Verbi	Parole	Non-parole	Frasi	Frasi	Token Test
		≥3,75	≥17	≥25	≥41,5	≥36,8	≥34	≥33	≥18	≥70,5	≥29
1	DG	6,75	33	51	48,00	45,50	36	35	20	98,60	31,75
2	PD	6,50	28	43	46,18	43,70	36	35	20	96,60	31,50
3	PP	6,00	50	66	48,00	49,80	36	35	20	ns	34,00
4	GA	5,75	24	41	44,77	42,60	36	35	20	94,60	33,25
5	AA	6,25	37	47	48,00	46,10	36	35	20	96,00	31,75
6	VA	5,25	49	39	48,00	50,00	36	35	20	92,00	36,00
7*	MA	6,50	23	47	48,00	45,70	36	35	20	96,60	32,50
8	MN	6,00	20	37	48,00	43,60	36	35	20	ns	36,00
9	CS	4,00	<b>14</b>	40	44,77	42,70	36	35	20	85,30	31,25
10	LE	5,25	29	39	46,59	46,80	36	35	20	ns	32,25
11*	SO	6,50	20	34	44,59	44,70	36	35	20	96,60	32,00
12	BL	5,50	44	48	48,00	44,70	36	35	20	ns	36,00
13	PW	5,50	28	50	48,00	46,00	36	35	20	94,10	36,00
14	AL	3,75	26	42	45,41	48,40	36	35	20	77,30	29,50
15	TA	6,50	34	55	47,82	42,50	36	34	20	87,40	32,00
16	TM	6,50	36	34	48,00	47,80	36	35	20	ns	31,50
17	SA	4,00	28	40	44,79	42,10	36	<b>30</b>	20	ns	31,50
18	BG	5,50	<b>3</b>	30	45,00	<b>35,80</b>	36	<b>31</b>	20	83,90	<b>24,25</b>
19	LM	6,25	18	39	48,00	45,40	36	35	20	ns	33,25
20	RC	5,50	<b>7</b>	45	47,21	42,90	36	35	20	96,80	29,50
21*	VN	4,75	30	37	48,00	46,60	36	35	20	ns	32,75

*Tabella A6 – Valutazione preoperatoria dello span e del linguaggio. Legenda: ns =non somministrato. I punteggi patologici sono riportati in grassetto.*



