

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO



**SCUOLA DI DOTTORATO**

Scienze fisiopatologiche, neuropsicobiologiche e  
assistenziali del ciclo della vita

XXVI ciclo

**DIPARTIMENTO**

Fisiopatologia medico-chirurgica e dei trapianti

Emorragia subaracnoidea: valutazione neuropsicologica e con  
RM 3T in fase precoce; risultati preliminari  
(MED/27 neurochirurgia)

**Dr. Giulio Andrea BERTANI**

**Matr. R09076**

Tutor: Chiar.mo Prof. **Mario ZAVANONE**

Coordinatore: Chiar.mo Prof. **Roberto WEINSTEIN**

A.A. 2012/2013

*a Elisabetta e Pietro*

## INDICE

Introduzione .....	pag. 4
Obiettivi .....	pag. 8
Materiali e metodi .....	pag. 9
Risultati .....	pag. 23
Discussione .....	pag. 41
Conclusioni .....	pag. 47
Bibliografia .....	pag. 48
Ringraziamenti .....	pag. 57

## INTRODUZIONE

L'emorragia subaracnoidea (ESA), pur costituendo meno del 7% di tutti gli stroke, è una delle patologie cerebrovascolari di maggiore pericolosità, sia per l'elevata mortalità iniziale e la gravità delle sequele neurologiche da essa indotte, sia per l'età media relativamente giovane dei pazienti coinvolti (tra i 40 e i 60 anni)<sup>1</sup>. Molti dei pazienti che sopravvivono all'emorragia si trovano, infatti, negli anni di maggior produttività e responsabilità familiare e lavorativa<sup>1,3</sup>. In questa patologia l'evento iniziale è costituito dallo scoppio di un aneurisma o di una malformazione vascolare cerebrale, con conseguente picco d'ipertensione endocranica acuta e spandimento ematico negli spazi subaracnoidei<sup>4</sup>. Il danno cerebrale si può estrinsecare sia nella fase iniziale, come danno cerebrale precoce, sia a distanza, come evento ischemico ritardato. Le ischemie tardive sono il risultato di una cascata fisiopatologica il cui evento principale è stato ritenuto in passato il progressivo restringimento delle arterie cerebrali prossimali, definito anche vasospasmo<sup>5, 6, 7, 8</sup>. Quest'ultimo avviene nella maggior parte dei casi tra il quarto e il nono giorno successivi all'emorragia, ed è considerato la singola più rilevante causa di outcome sfavorevole e mortalità nei pazienti ospedalizzati per ESA<sup>11</sup>.

Sebbene vi sia ampia evidenza che i deficit ischemici ritardati siano causati dalla stenosi delle arterie cerebrali, e che il trattamento di tale stenosi mediante angioplastica e/o farmaci vasodilatatori possa far regredire tali deficit<sup>3, 9</sup>, la ricerca degli ultimi anni ha suggerito che il vasospasmo *per se* non è l'unica causa del deterioramento clinico tardivo: quest'ultimo è più probabilmente ad eziologia multifattoriale, come ha dimostrato il recente trial CONSCIOUS, nel

quale la somministrazione di clazosentan (un antagonista selettivo del recettore dell'endotelina A), pur riducendo significativamente l'entità del vasospasmo angiografico, non ha sortito alcun effetto sull'outcome a distanza dei pazienti trattati<sup>18,19</sup>. Più in particolare, a livello fisiopatologico due concetti sono emersi dalla letteratura più recente: il danno cerebrale precoce ed il fenomeno della cosiddetta "cortical spreading depression" (ondata di depolarizzazione corticale)<sup>16</sup>. Il primo termine si riferisce alla lesione cerebrale globale che si instaura nelle prime 72 ore dall'emorragia, ed è sostenuto dall'aumento della pressione intracranica, dalla riduzione del flusso ematico cerebrale, dall'alterazione della barriera emato-encefalica, dall'edema cerebrale e dalla morte cellulare neuronale (apoptosi)<sup>34</sup>. Il secondo fenomeno è costituito dal verificarsi, nella corteccia cerebrale colpita da ESA, di ondate di depolarizzazione neuronale associate a costrizione microvascolare (risposta emodinamica inversa, determinata da disfunzione della microvascolatura cerebrale), con conseguente ondata ischemica e necrosi corticale diffusa<sup>6</sup>. L'osservazione di questi eventi ha dato origine alla teoria della "spreading ischemia" ed è supportata da esperimenti in modelli animali e da iniziale evidenza in ambito clinico<sup>36</sup>. Sono presenti inoltre evidenze di possibili meccanismi infiammatori alla base del vasospasmo, e di fenomeni di microtrombosi arteriosa dovuti all'anomala espressione di molecole di adesione (CAMs) ed all'interazione tra endotelio e cellule leucocitarie nel periodo pre-vasospasmo<sup>31,39</sup>.

Sebbene gli studi più recenti abbiano messo in luce interessanti prospettive sulla fisiopatologia del vasospasmo e dei deficit ischemici tardivi, la nostra conoscenza di tali fenomeni è ancora in gran parte incompleta.

Le tecniche di imaging tradizionale quali tomografia computerizzata (TC), Ecocolor Doppler transcranico<sup>28</sup> e angiografia cerebrale hanno forti limitazioni nel fornire dati sullo stato del parenchima cerebrale, sul metabolismo e sulla perfusione ematica; esse sono inoltre del tutto insufficienti nella capacità di predire il deterioramento neurologico tardivo, associato al vasospasmo o meno<sup>2, 4, 5</sup>. La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) cerebrale d'altra parte, è una metodica d'indagine assai promettente dal punto di vista dell'imaging morfologico, metabolico e di perfusione cerebrale<sup>5</sup>; le limitazioni tecniche intrinseche alla metodica (lunghi tempi d'esecuzione, massima collaborazione e assoluta immobilità del paziente) hanno sinora precluso l'utilizzo, se non in ristretti ambiti di ricerca, di questa metodica in pazienti complessi e bisognosi di cure intensive quali i pazienti colpiti da emorragia subaracnoidea<sup>5, 6, 17</sup>.

Dal punto di vista clinico inoltre, le conseguenze dell'emorragia subaracnoidea sui processi cognitivi, soprattutto in fase precoce, sono state indagate in maniera assai parziale e frammentaria, data l'estrema complessità ed eterogeneità clinica di questi pazienti<sup>12, 14</sup>. E' ben noto che le comuni scale di valutazione neurologica a distanza, quali Glasgow Outcome Scale e Modified Rankin Scale, sono del tutto insufficienti nel rilevare e quantificare i disturbi cognitivi causati dall'emorragia subaracnoidea<sup>1, 12, 13</sup>. Le problematiche cognitive maggiormente riportate nei mesi successivi all'emorragia subaracnoidea sono deficit di memoria, di funzionamento esecutivo e di linguaggio (v. Al-Khindi et al.<sup>1</sup>). Tuttavia si riscontra una grande variabilità per quanto concerne tipologia e prevalenza dei deficit cognitivi dei pazienti. Tale variabilità potrebbe essere parzialmente attribuita alla natura eterogenea dell'emorragia subaracnoidea e

delle sue complicanze: localizzazione dell'aneurisma, gravità dell'emorragia, entità e localizzazione dell'ischemia, idrocefalo e vasospasmo<sup>1</sup>.

Alla luce di quanto detto, questo studio introduce la valutazione neuropsicologica in fase precoce, associata ad approfonditi esami di Risonanza magnetica, al fine di descrivere e quantificare i deficit cognitivi acuti e di correlarli alle numerose variabili cliniche e radiologiche che influenzano il decorso della malattia.

## OBIETTIVI

Questo studio rappresenta un'analisi preliminare di parte dei dati raccolti nell'ambito di uno studio prospettico osservazionale di più ampio respiro attualmente in corso presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. La ricerca, dal titolo "Studio del micro e macrocircolo cerebrale e della perfusione cerebrale in pazienti affetti da emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma con utilizzo di tecniche RMN avanzate", si propone di applicare le più moderne tecniche di imaging neuroradiologico (risonanza magnetica a 3T)<sup>5, 23, 24, 27, 28, 35</sup>, di monitoraggio del metabolismo cerebrale<sup>32</sup> e di analisi di biologia molecolare<sup>15</sup> ai pazienti affetti da emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma; i risultati ottenuti vengono confrontati con quelli delle metodiche convenzionali, e correlati con parametri fisiologici e con l'outcome dei pazienti a distanza, con particolare riguardo ai fenomeni ischemici tardivi ed alle conseguenze cognitive nel breve e nel lungo periodo.

La presente analisi si concentra in particolar modo sull'influenza dell'ESA sulle performances neuropsicologiche nella fase precoce della malattia, *id est* le prime 2 settimane dal sanguinamento, e sulla correlazione dei risultati ottenuti con i differenti parametri dell'emorragia, con le complicanze quali idrocefalo e vasospasmo, e con i disturbi ischemici rilevati dalle metodiche RM di studio della diffusione.



## MATERIALI E METODI

Nell'ambito della ricerca sono stati arruolati, dal novembre 2011 sino ad oggi, 52 pazienti adulti (età 18-80 anni) consecutivi colpiti da emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma intracranico. La diagnosi è stata confermata in tutti i casi mediante angiografia o angio-TC cerebrale. L'aneurisma è stato escluso dal circolo mediante tecniche endovascolari (embolizzazione con spirali) o chirurgiche (clipping al colletto) entro le prime 24 ore. E' stata eseguita una TC cerebrale immediatamente successiva alla procedura e il paziente è stato poi sottoposto a RM encefalo e Angio-RM seriate in due tempi successivi, la prima entro 48 ore dalla procedura e la seconda a 7-10 giorni. Alcuni pazienti hanno ripetuto un'angiografia cerebrale di controllo, in base all'evoluzione clinica (sospetto deficit focale/vasospasmo). E' stato inoltre eseguito monitoraggio quotidiano del flusso ematico a carico dei principali rami arteriosi intracranici mediante EcoColor Doppler transcranico (TCD). La valutazione cognitiva è stata eseguita in fase precoce mediante testistica neuropsicologica *ad hoc*, in due tempi distinti, e nel follow-up successivo. Sono stati eseguiti prelievi ematici e liquorali seriatati per monitoraggio clinico e per analisi ematologiche sperimentali. I pazienti sono stati ricoverati presso la Neuroranimazione sino a quando ritenuto necessario, e successivamente trasferiti in Neurochirurgia per il prosieguo delle cure.

### *Pazienti e parametri clinico-radiologici*

L'analisi qui presentata prende in considerazione tutti i pazienti che sono stati in grado di eseguire la valutazione neuropsicologica in entrambi i tempi precoci, in modo da ottenere un gruppo omogeneo. Sono stati quindi

selezionati 23 pazienti (10 maschi e 13 femmine), di età media 54 anni (range 26-79, DS 13,8).

I pazienti sono stati suddivisi per classi di età: 1. minori di 35 anni (n = 4), 2. tra 35 e 65 anni (n = 14), 3. maggiori di 65 anni (n = 5). La scolarità media registrata è di 11,48 anni (range 5-17, DS 3,3).

La metodica di trattamento è stata decisa mediante discussione multidisciplinare tra neurochirurgo, neuroradiologo interventista e neuroranimatore, in base alle caratteristiche dell'aneurisma ed al quadro clinico del paziente: 2 pazienti (8,7%) sono stati sottoposti a clipping mediante craniotomia, una paziente (4,3%) è stata sottoposta ad embolizzazione di un aneurisma dell'arteria cerebrale posteriore e a clipping di un aneurisma della biforcazione carotidea sinistra in fase precoce; nei restanti casi (20 pz., 87%) è stata eseguita embolizzazione con spirali (coils) per via endovascolare.

I pazienti sono stati stratificati dal punto di vista clinico mediante il punteggio WFNS (World Federation of Neurosurgical Societies), calcolato immediatamente dopo la procedura di esclusione dell'aneurisma, in modo da tenere conto di eventuali complicanze neurologiche dell'intervento. Tale punteggio considera la scala GCS (Glasgow Coma Scale) e la presenza di deficit motori per classificare i pazienti in 5 gruppi, di gravità crescente (Tabella 1).

<b>Tabella 1 – Scala WFNS<sup>32</sup></b>		
<b>Grado</b>	<b>GCS</b>	<b>Deficit motorio</b>
I	15	-
II	14-13	-
III	14-13	+

IV	12-7	+/-
V	6-3	+/-

Nel nostro studio 10 pazienti sono stati inclusi nel gruppo WFNS I (43,5%), 6 nel gruppo II (26,1%), 5 nel gruppo III (21,7%) e 2 nel gruppo IV (8,7%).

La dinamica liquorale è stata valutata in termini di idrocefalo, secondo i comuni criteri radiologici, applicati al quadro TC post-procedura (dilatazione dei corni temporali, indice di Evan, rappresentazione dei solchi e delle scissure corticali). 5 pazienti hanno presentato una dilatazione ventricolare patologica (21,7 %), soltanto in 1 caso (4,3%) è stato necessario il posizionamento di una derivazione ventricolare esterna.

Per determinare l'entità dell'emorragia è stata usata la scala di Fisher, applicata al primo esame TC eseguito dal paziente (Tabella 2).

<b>Tabella 2 – Scala di Fisher<sup>4</sup></b>	
<b>Grado</b>	<b>Sangue alla TC</b>
1	Non rilevabile
2	Strato diffuso o verticale <1 mm di spessore
3	Coagulo localizzato o strato verticale >1 mm di spessore
4	Emorragia intraparenchimale o intraventricolare

Nel gruppo 1 è stato classificato 1 paziente (4,3%), 4 nel gruppo 2 (17,4%), 10 nel gruppo 3 (43,5%) e 8 nel gruppo 4 (34,8%).

I casi sono stati quindi suddivisi per sede dell'aneurisma a causa dell'emorragia: 9 casi hanno presentato un aneurisma a livello dell'arteria comunicante anteriore (ACoA, 39,1%), 4 dell'arteria comunicante posteriore (ACoP, 17,4%), 5 dell'arteria carotide interna/oftalmica (ICA, 21,7%), 2

dell'arteria cerebrale media (MCA, 8,7%), 2 dell'arteria cerebellare postero-inferiore (PICA, 8,7%) e 1 dell'arteria cerebrale posteriore (PCA, 4,3%).

La lateralizzazione emisferica, dalla quale sono stati esclusi gli aneurismi dell'ACoA, risulta così suddivisa: lato destro 6 casi (26,1%), lato sinistro 8 casi (34,8%); se si considerano gli aneurismi del circolo posteriore insieme a quelli dell'ACoA come aneurismi "centrali", si ottiene: lato destro 4 casi (17,4%), lato sinistro 7 casi (30,4%), aneurismi centrali 12 (52,2%).

#### *Protocollo di studio mediante risonanza magnetica nucleare (RMN 3T)*

Gli esami sono stati eseguiti su macchina Philips Achieva 3T con bobina encefalo a 32 canali.

Studio RM morfologico: sequenze T2 ax, FLAIR ax/cor, T1 ax, AngioRM 3D TOF HR.

Studio RM funzionale: DWI<sup>17</sup>; Studio di flusso Q-Flow con sequenze PCA (Phase Contrast Angiography) inclinate perpendicolari al vaso di interesse; ASL (Arterial Spin Labeling)<sup>35</sup>; PWI con tecnica DSC (Dynamic Susceptibility Contrast) con iniezione a bolo di MDC (iniezione a 4-5 ml/s di Gadovist 1M, in base al peso corporeo). La durata totale dello studio RM è intorno ai 50-60 min. Ogni paziente è stato sottoposto al protocollo RM in fase acuta, entro 48 ore dall'intervento di esclusione dell'aneurisma (T1), e a 7-10 giorni di distanza (T2).

#### *Vasospasmo e deficit ischemici tardivi*

Le conseguenze dell'ESA sono state classificate in termini di:

1. *Vasospasmo radiologico*: restringimento di almeno un terzo del diametro della principali arterie cerebrali fino alla seconda diramazione, rilevato da Angio-RMN e/o angiografia cerebrale – presente in 12 casi.
2. *Vasospasmo all'EcoColor Doppler transcranico (TCD)*: calcolato sull'arteria cerebrale media (MCA) = moderato 120-200 cm/s, MCA/ICA ratio 3-6; grave: >200 cm/s, ratio >6 – presente in 12 casi.
3. *Deficit neurologico ischemico tardivo (vasospasmo "clinico")*: una diminuzione di almeno 2 punti nel GCS alla valutazione neurologica, o un deficit neurologico focale di nuova insorgenza, in assenza di altri fattori causali (idrocefalo, febbre, ...). Una sindrome lobare inoltre può essere sintomo di vasospasmo (ad es. un disturbo frontale in caso di spasmo a livello delle arterie cerebrali anteriori). L'incremento della pressione arteriosa può suggerire la presenza di vasospasmo – deficit simili sono stati segnalati in 2 casi.

Questi segni e sintomi se presenti hanno determinato da protocollo l'esecuzione di RMN e/o AGF cerebrale, e nella maggior parte dei casi indotto un provvedimento terapeutico (es: somministrazione liberale di liquidi, infusione di vasopressori, angioplastica, somministrazione di vasodilatatori a livello locale<sup>9</sup>).

#### *Analisi lesioni ischemiche*

In questo lavoro sono state analizzate le sequenze DWI e ADC acquisite nell'esame di Risonanza Magnetica al tempo 1 e al tempo 2. Le lesioni ischemiche rilevate sono state segmentate con software dedicato per l'analisi volumetrica e classificate come segue:

- è stata calcolata la somma dei volumi ischemici per esame RMN per paziente;

- le lesioni ischemiche sono state suddivise secondo il volume come: 0 = nessuna lesione, 1 = vol < o uguale a 2 ml, 2 = vol > 2 ml e <10 cc, 3 = vol > 10 ml.

- sono state rilevate le lesioni di nuova insorgenza nella RMN tardiva, rispetto alla precoce, e classificate in base al volume come sopra (v. risultati a pag. 26).

#### *Protocollo di valutazione Neuropsicologica*

Tutti i pazienti inclusi sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica da parte di una Psicologa dedicata, in concomitanza con gli esami di Risonanza Magnetica (T1 e T2). I pazienti sono stati quindi valutati in tempi successivi a 1 mese, 3, 6, 12 e 18 mesi (risultati non inclusi nella presente analisi).

La batteria di test neuropsicologici cui sono stati sottoposti i pazienti indaga le principali funzioni cognitive di linguaggio, memoria, attenzione e funzionamento esecutivo, prassia e orientamento spaziale, ed è composta dai seguenti test (v. bibliografia dedicata, pag. 54):

#### **AUTONOMIE DELLA VITA QUOTIDIANA**

- Activities of daily living, ADLs (Christiansen et al., 1997);
- Instrumental activities of daily living, IADLs (Lawton & Brody, 1969).

#### **LINGUAGGIO**

- Token Test (De Renzi e Faglioni, 1978);
- Test di denominazione, 48 figure (Catricalà et al., 2012)

- Test di fluenza semantica (Novelli et al., 1986);
- Test di fluenza fonemica (Novelli et al., 1986).

## **MEMORIA**

- Digit span forward (Orsini et al., 1987);
- Digit span Backward (Monaco et al., 2012);
- Span di Corsi (Orsini et al., 1987);
- Apprendimento di coppie di parole (Novelli et al., 1986);
- Apprendimento di 3 liste di parole (Novelli et al., 1986);
- Auditory Verbal Learning Test (Carlesimo et al., 1996);
- Rievocazione differita della figura complessa di Rey (Cafarra et al., 2002)  
o della figura complessa di Taylor (Casarotti et al., 2013).

## **ATTENZIONE E FUNZIONI ESECUTIVE**

- Matrici attenzionali (Spinnler & Tognoni, 1987);
- Test di Stroop, versione breve (Cafarra et al., 2002);
- Weigl Test (Spinnler & Tognoni, 1987);
- Matrici colorate progressive di Raven (Basso et al., 1987);
- Clock drawing test (Mondini et al., 2003).

## **APRASSIA IDEOMOTORIA E APRASSIA COSTRUTTIVA**

- Aprassia ideomotoria (De Renzi et al., 1980)

- Aprassia bucco-facciale (De Renzi et al., 1966; Spinnler e Tognoni, 1987)
- ROCF copy/MTCF copy per l'aprassia costruttiva (Caffarra et al., 2002; Casarotti et al., 2013)

## **ORIENTAMENTO SPAZIALE**

- Test di Diller (Diller *et al.*, 1974)
- Orientamento destra-sinistra (Benton *et al.*, 2000)

Tutti i test neuropsicologici somministrati prevedono correzioni del punteggio grezzo ottenuto dal paziente in base alla sua età e scolarità; i punteggi così ottenuti possono poi essere trasformati in punteggi equivalenti (punteggi da 0 a 4). I punteggi equivalenti (Pe) permettono di confrontare tra loro tutti i test somministrati. La trasformazione dei punteggi grezzi in punteggi equivalenti permette, inoltre, di poter somministrare versioni parallele dei test in cui sia noto l'effetto apprendimento al test-retest (Tabella 3).



**Tabella 3 – Test neuropsicologici: cut-off e punteggi equivalenti (Pe).**

DOMINIO	TEST	CUT OFF	FUNZIONI INDAGATE
		<p>0 non normale 1 limiti inferiori 2 sufficiente 3 ampiamente sufficiente 4 uguali o superiori alla mediana</p> <p>5% 7,61% 16,01% 23,24% 50%</p> <p>Pe = 0 Pe = 1 Pe = 2 Pe = 3 Pe = 4</p>	
LINGUAGGIO	Token Test (Spinnler e Tognoni, 1987)	0: 0.00 - 26.25 1: 26.25 – 29.00 2: 29.25 – 31.50 3: 31.75 – 32.75 4: 33.00 – 36.00	Comprensione verbale complessa e memoria a breve termine verbale
	Naming of colored photographs (Catricalà et al., 2012)	0: ≤ 41.48 1: 41.49 – 43.64 2: 43.65 – 45.82 3: 45.83 – 47.99 4: 48.00	Denominazione di 48 oggetti living e non-living
	Fluenza semantica (Novelli et al., 1986)	0: 0-16 1: 17-22 2: 23-26 3: 27-31 4: ≥ 32	Ampiezza del magazzino lessicale, capacità di accesso al lessico, organizzazione lessicale, flessibilità.
	Fluenza fonemica (Novelli et	0: 0-24	

	al., 1986)	1: 25-29 2: 30-34 3: 35-38 4: $\geq 39$	
MEMORIA	Digit Span Forward (Orsini et al., 1987)	0: 0.00 – 3.5 1: 3.75 – 4.00 2: 4.25 – 4.50 3: 4.75 – 5.00 4: 5.25 – 9.00	Span di memoria verbale
	Digit Span Backward (Monaco et al., 2013)	0: $\leq 2.64$ 1: 2.65 – 3.28 2: 3.29 – 3.78 3: 3.79 – 4.32 4: $\geq 4.33$	Memoria di lavoro (working memory)
	Corsi span (Orsini et al., 1987)	0: 0 – 3.25 1: 3.50 – 3.75 2: 4.00 – 4.25 3: 4.50 4: 4.75 – 9.00	Memoria visuo-spaziale a breve termine
	Coppie di parole (Novelli et al., 1986)	0: 0 – 6 1: 6.5 – 8 2: 8.5 – 10 3: 10.5 – 12 4: $\geq 12.5$	Memoria verbale a breve-termine, apprendimento semantico.

	<p>Apprendimento di 3 liste di parole (Novelli et al., 1986);</p>	<p>0: 0-7.5 1: 8-9.5 2: 10-12 3: 12,5-14,5 4: <math>\geq 15</math></p>	<p>Memoria anterograda in apprendimento volontario semplice</p>
	<p>Auditory Verbal Learning Test (Carlesimo et al., 1996)</p> <p>- immediata</p> <p>- differita</p>	<p>0: 0 – 28.51 1: 28.52 -32.24 2: 32.25 – 36.34 3: 36.35 – 41.69 4: 41.70 – 75</p> <p>0: 0 – 4.67 1: 4.68 – 5.78 2: 5.79 – 7.16 3: 7.17 – 8.72 4: 8.73 – 15</p>	<p>Memoria verbale a breve- e lungo-termine, apprendimento</p>
	<p>Delayed recall of Rey-Osterrieth Complex Figure test (ROCF) or Modified Taylor Complex Figure test (MTCF) (Caffarra et al., 2002; Casarotti et al., 2013)</p>	<p>0: <math>\leq 9.46</math> 1: 9.47 – 11.22 2: 11.23-12.98 3: 12.99 – 14.73 4: <math>\geq 14.74</math></p>	<p>Memoria visiva a lungo termine, apprendimento incidentale</p>

ATTENZIONE E FUNZIONI ESECUTIVE	Matrici attentive (Spinnler & Tognoni, 1987)	0: 0-30 1: 31-36 2: 37-43 3: 44-48 4: 49-60	Attenzione selettiva e attenzione divis in un compito di ricerca visiva
	Stroop test (Caffarra et al., 2002)	0: $\geq 36.92$ 1: 36.91-31.66 2: 31.65-26.40 3: 26.39-21.14 4: $\leq 21.13$	Attenzione selettiva, controllo attentivo, capacità di inibizione della risposta automatica.
	- tempo	0: $\geq 4.24$ 1: 4.23-2.83 2: 2.82-1.42 3: 1.41-0.1 4: 0	
	- errori	0: 0-8 1: 8.1-9.8 2: 9.9-11.1 3: 11.2-12.9 4: 13-15	Abilità di cogliere somiglianze sovra-ordinate tra stimoli diversi, capacità di astrazione e categorizzazione
	Weigl test (Spinnler & Tognoni, 1987)	0: 0-17.5 1: 18-23 2: 23.5-28	Intelligenza non-verbale e ragionamento-logico-deduttivo; abilità spaziali e ragionamento
	Matrici colorate di Raven (Basso et al., 1987)		

	Clock drawing test (Mondini et al., 2003)	3: 28.5-30.5 4: > 31  Cresce con l'età (<50 anni: 8)	verbale.  Prova cognitiva generale, valuta abilità visuo-spaziali e di rappresentazione mentale; pianificazione e organizzazione.
APRASSIA	Aprassia ideomotoria (DeRenzi et al., 1980)  Aprassia bucco-facciale (De Renzi et al., 1966; Spinnler e Tognoni, 1987)  ROCF copy/MTCF copy (aprassia costruttiva) (Caffarra et al., 2002; Casarotti et al., 2013)	0: 0-52 1: 53-64 2: 65-66 3: 67-68 4: > 69  0: 17 1: 18 2: 19 3: - 4: 20  0: ≤ 28.87 1: 28.88-30.04 2: 30.05-31.21 3: 31.22-32.40 4: ≥ 32.41	Aprassia ideomotoria – imitazione di gesti con il braccio e con le dita  Aprassia bucco-facciale – imitazione di gesti con la faccia  Aprassia costruttiva, pianificazione spaziale.



## RISULTATI

### Valutazione neuropsicologica

Le tabelle sottostanti riportano i punteggi al tempo 1 e al tempo 2 nei test delle varie funzioni cognitive (media e DS), nonché il numero e la percentuale di pazienti con risultati al di sotto dei limiti di norma o borderline (punteggi equivalenti < 2). Evidenziati in grigio sono i risultati che dimostrano significative variazioni tra T1 e T2.

### Linguaggio

Si apprezza un netto deterioramento delle funzioni linguistiche in seguito all'ESA, in media in più della metà dei pazienti (in particolare ai test di fluenza semantica e fonemica).

Tale deficit si mantiene al tempo 2 (differenze statisticamente non significative, Tabella 4).

Tabella 4		Token test	Naming of colored photographs	Fluenza verbale semantica	Fluenza verbale fonemica
T1	MEDIA	28,99	40,17	25,39	17,22
	DEV.ST	3,92	10,74	11,39	9,93
	N pz con deficit	11	9	15	17
	% pz con deficit	47,83	39,13	65,22	73,91
T2	MEDIA	28,92	41,08	24,96	17,17
	DEV.ST	4,86	9,96	12,92	12,62
	N pz con deficit	6	11	12	17
	% pz con deficit	26,09	47,83	52,17	73,91

## Memoria

Anche la memoria è deficitaria in gran parte dei pazienti nel periodo immediatamente successivo all'emorragia, sia al T1 che al T2. L'unico test che mostra un modesto miglioramento a distanza di pochi giorni riguarda la memoria a breve termine (Apprendimento di tre liste di parole / AVLT,  $p < 0,001$  – Tabella 5).

Tab. 5		Digit span forward	Digit span backward	Corsi span	Coppie di parole	Apprendimento di 3 liste di parole / AVLT	ROCF / MTCF
T1	MEDIA	4,48	3,04	3,83	4,68	5,00	4,81
	DEV.ST	1,23	1,03	0,57	3,49	4,28	5,14
	N pz con deficit	7	18	12	18	19	18
	% pz con deficit	30,43	78,26	52,17	78,26	82,61	78,26
T2	MEDIA	4,65	2,82	3,61	6,28	25,09	6,99
	DEV.ST	1,26	1,07	0,80	3,34	12,65	6,23
	N pz con deficit	6	19	15	17	16	16
	% pz con deficit	26,09	82,61	65,22	73,91	69,57	69,57

## Attenzione e funzioni esecutive

L'attenzione e le funzioni esecutive sono caratterizzate da marcate difficoltà, ad entrambi i time points. La performance al WEIGL test è quella maggiormente compromessa. Tali difficoltà non presentano differenze statisticamente significative tra i due tempi (Tabella 6).

Tab. 6		Stroop test (tempo)	Stroop test (errori)	Matrici attentive	Weigl test	Matrici colorate di Raven	Clock drawing test <sup>1</sup>
T1	MEDIA	55,88	4,92	34,20	6,68	27,09	6,52
	DEV.ST	56,88	5,70	13,92	3,30	6,72	3,51
	N pz con deficit	13	9	11	21	4	12
	% pz con deficit	56,52	39,13	47,83	91,30	17,39	52,17

<sup>1</sup> Il Clock Drawing Test non è categorizzabile mediante punteggi equivalenti (v. Tabella 3).



T2	MEDIA	74,19	5,36	34,29	8,11	27,22	6,22
	DEV.ST	98,99	6,82	15,04	3,38	5,62	3,90
	N pz con deficit	13	10	10	18	5	11
	% pz con deficit	56,52	43,48	43,48	78,26	21,74	47,83

### Aprassia

I test di prassia mostrano un andamento simile ai precedenti (netta compromissione ad entrambi i time-points), seppure la prestazione al test per l'aprassia costruttiva migliori significativamente al tempo 2,  $p = 0,044$  (Tabella 7).

Tabella 7		<b>Aprassia ideomotoria</b>	<b>Aprassia bucco-facciale</b>	<b>Aprassia costruttiva</b>
T1	MEDIA	61,48	17,65	19,61
	DEV.ST	7,02	2,33	10,41
	N pz con deficit	16	6	18
	% pz con deficit	69,57	26,09	78,26
T2	MEDIA	61,43	18,13	26,67
	DEV.ST	6,03	1,49	9,95
	N pz con deficit	17	7	11
	% pz con deficit	73,91	30,43	47,83

### Orientamento spaziale

I test sull'orientamento spaziale mostrano un impatto assai minore in seguito all'emorragia subaracnoidea nel nostro gruppo di pazienti, anche al T1, con veloce ripresa sino a performances normali in tutti i pazienti (Tabella 8).

Tabella 8		<b>Diller test</b>	<b>Orientamento destra/sinistra</b>
T1	MEDIA	86,83	18,00
	DEV.ST	28,28	4,08
	N pz con deficit	2	5

	% pz con deficit	8,70	21,74
T2	MEDIA	94,43	20
	DEV.ST	16,71	0
	N pz con deficit	3	0
	% pz con deficit	12,5	0

### Autonomia personale

Sebbene i test sull'autonomia personale abbiano valore relativo in una fase così precoce rispetto all'emorragia, si rileva un netto miglioramento in gran parte dei pazienti già a distanza di pochi giorni in entrambe le scale ( $p < 0,001$ ). Per tali test non sono previsti punteggi equivalenti (Tabella 9).

Tabella 9		ADL	IADL
T1	MEDIA	1,09	0,22
	DEV.ST	1,08	0,52
T2	MEDIA	4,52	1,70
	DEV.ST	1,43	1,04

### *Analisi lesioni ischemiche*

#### Tempo 1

L'analisi delle sequenze DWI e ADC dell'esame RMN al T1 ha permesso di rilevare una o più lesioni ischemiche in 14 pazienti (60,9%), con un volume medio pari a 2,71 ml (mediana 1 ml, DS 6,29 ml, range 0-28,9 ml).

I pazienti sono stati classificati secondo il volume lesionale complessivo (somma delle lesioni ischemiche per ciascun paziente) come segue:

- 7 casi (30,4%) non presentano lesioni ischemiche;
- Classe 1: 10 casi (43,5%) hanno un volume lesionale minore o pari a 2 ml;

- Classe 2: 3 casi (13%) presentano un volume lesionale compreso tra 2 e 10 ml;
- Classe 3: 1 paziente (4,3%) presenta un volume ischemico maggiore di 10 ml.

Le lesioni inoltre sono state classificate secondo la lateralizzazione: 5 ischemie (21,7%) sono localizzate nell'emisfero destro, 3 (13%) nel sinistro e 6 (26,1%) sono distribuite bilateralmente.

### Tempo 2

L'esame RMN al T2 ha dimostrato la presenza di una o più lesioni ischemiche in 13 pazienti (56,5%), con un volume medio pari a 1,99 ml (mediana 1 ml, DS 4,24 ml, range 0-19,21 ml).

Lesioni ischemiche di nuova insorgenza rispetto al T1 sono state rilevate in 6 casi (26,1%); di questi 6 nuove lesioni, 5 (21,7%) presentano un volume < 2 ml e 1 caso (4,3%) ha volume compreso tra 2 e 10 ml.

Per quanto riguarda la lateralizzazione al T2, 4 lesioni (17,4%) sono localizzate a destra, 5 (21,7%) a sinistra e 4 (17,4%) sono bilaterali.

## Parametri clinico-radiologici

### Età

Al T1 i pazienti di età inferiore a 35 anni (classe 1) hanno presentato una performance significativamente migliore dei pazienti di età maggiore di 65 anni (classe 3) nel Clock Drawing Test ( $p = 0,014$ ).

Al T2 i pazienti più giovani (classe 1) hanno dimostrato performances migliori, rispetto ai pazienti in classe 3, nei seguenti test:

- Activities of daily living, ADLs ( $p = 0,035$ )
- Clock drawing test ( $p = 0,043$ )
- Digit span forward ( $p = 0,019$ )
- Weigl test ( $p = 0,017$ )

### Quadro clinico - WFNS

Dato lo scarso numero di pazienti selezionati per quest'analisi, e la loro relativa buona condizione clinica complessiva, il gruppo di pazienti con punteggio WFNS = 1 è stato confrontato direttamente con tutti gli altri pazienti (che hanno quindi presentato un WFNS da 2 a 4, cioè un esordio clinico peggiore).

Tempo 1: in fase precoce i pazienti con WFNS 1 dimostrano migliori capacità in differenti test per linguaggio, memoria e funzioni esecutive (Tabella 10).

Tabella 10		N=10	N=13
Variabili – T1	p	WFNS-1 (media)	WFNS-2-3-4
Token test	0,009	31,32	27,19
Fluenza verbale semantica	0,006	32,4	20

Fluenza verbale fonemica	0,008	23,2	12,61
Coppie di parole	0,01	6,7	3
ROCF/MTCF	0,000	8,6	1,64
Matrici colorate di Raven	0,029	30,5	24,46

Tempo 2: dal punto di vista statistico, si perde la significatività per quanto riguarda i test di linguaggio. Seppure persista una differenza apprezzabile tra i due gruppi, è presente un modesto calo nei pazienti con WFNS 1 ed un minimo incremento nei pazienti con WFNS 2-4 rispetto al T1. Tale andamento potrebbe essere spiegato dal sopravvenire di complicanze a distanza, quali vasospasmo e deficit ischemici tardivi (per quanto riguarda la distribuzione del vasospasmo tra i due gruppi, sono presenti 5 casi di spasmo nel gruppo WFNS 1 e 7 casi nel gruppo WFNS 2-4).

Si conferma altresì la differenza tra i due gruppi nei test di memoria ed in quelli di ragionamento/esecuzione, ove altri test raggiungono la significatività (Tabella 11).

Tabella 11		N=10	N=13
Variabili – T2	p	WFNS-1 (media)	WFNS-2-3-4
Token test	ns (0,061)	31,07	27,26
Fluenza verbale semantica	ns (0,076)	30,4	20,78
Fluenza verbale fonemica	ns (0,081)	22,4	13,15
Coppie di parole	0,004	8,45	4,61
Apprendimento di 3 liste di parole / AVLT	0,013	32,25	19,58
ROCF / MTCF	0,044	9,93	4,73
Weigl test	0,022	9,9	6,73
Matrici colorate di Raven	0,006	30,7	24,53

Entità dell'emorragia – Fisher score

L'unico test che ha dimostrato una correlazione significativa con la scala di Fisher è quello che indaga l'aprassia costruttiva, al T1. La significatività si perde al T2, ove è rilevabile un netto miglioramento in tutti i gruppi (Tabella 12).

Tabella 12		N=1	N=4	N=10	N=8
	<b>p</b>	<b>Fisher 1 (media)</b>	<b>Fisher 2</b>	<b>Fisher 3</b>	<b>Fisher 4</b>
Aprassia costruttiva - T1	0,024	29,5	27,18	22,3	11,54
Aprassia costruttiva - T2	ns 0,141	34,5	33,91	27,5	21,02

Metodica di trattamento (clipping vs. coiling)

I pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di clipping (3 casi, 13%) mostrano prestazioni ridotte, rispetto ai pazienti trattati endovascolarmente, in tutte le aree cognitive studiate e ad entrambi i time points (in particolare per linguaggio, memoria e attenzione – tabella 13); questi pazienti dimostrano una tendenza al miglioramento al tempo 2, con andamento sostanzialmente parallelo al gruppo dei pazienti embolizzati.

Tabella 13		N=20	N=3
<b>Variabili – T1</b>	<b>p</b>	<b>coil</b>	<b>clip</b>
Corsi span	0,027	3,925	3,167
Apprendimento di 3 liste di parole / AVLT	0,026	5,79	0
Fluenza verbale semantica	0,018	27,5	11,33
Stroop test (tempo)	0,003	3,579	13,417
Weigl test	0,015	7,305	2,5
<b>Variabili – T2</b>	<b>p</b>		

Clock drawing test	0,042	6,85	2
Token test	0,049	29,69	23,83
Apprendimento di 3 liste di parole / AVLT	0,042	27,13	11,43
Fluenze verbali semantiche	0,037	27,1	10,67

Sede dell'aneurisma e lateralizzazione emisferica

Arteria comunicante anteriore: i pazienti colpiti da emorragia a origine da un aneurisma dell'ACoA hanno performances significativamente migliori in alcuni test di linguaggio, memoria e funzioni esecutive in fase precoce (Tabella 13).

Tabella 13		N=14	N=9
Variabili – T1	p	Altre sedi (media)	ACoA
Token test	0,027	27,57	31,19
Digit Span backward	0,044	2,69	3,57
Coppie di parole	0,012	3,19	6,83
3 liste di parole	0,03	3,38	7,33
ROCF/MTCF	0,047	3,02	7,39
Weigl test	0,026	5,48	8,54

Tale tendenza si conferma anche in fase tardiva, seppure perda significatività statistica.

Arteria cerebrale media: in questi casi si rileva un netto deficit attentivo/esecutivo in fase precoce, che persiste al T2 (Tabella 14). L'esiguo numero di pazienti non consente altre considerazioni.

Tabella 14		N=21	N=2
Variabili – T1	p	Altre sedi (media)	ACM
Clock drawing test	0,03	7	1,5
Stroop test (errori)	0,007	3,93	14,75
Variabili – T2	p		
Clock drawing test	0,015	6,8	0
Stroop test (errori)	ns 0,067	4,52	13,75

Arteria carotide interna: questo gruppo comprende pazienti affetti da aneurismi della carotide propriamente detta e da aneurismi della carotide a livello dell'arteria comunicante posteriore. Rispetto ad altri pazienti, questo gruppo presenta marcate difficoltà mnesiche al T1, con pronto recupero a distanza di pochi giorni (Tabella 15).

Tabella 15		N=14	N=9
<b>Variabili – T1</b>	<b>p</b>	<b>Altre sedi (media)</b>	<b>ICA</b>
Coppie di parole	0,033	5,85	2,62
ROCF/MTCF	0,026	6,6	1,65
Orientamento destra/sinistra	0,038	19,79	17,22
<b>Variabili – T2</b>	<b>p</b>		
Coppie di parole	ns 0,144	7,1	5
ROCF/MTCF	ns 0,583	7,58	6,07

Circolo posteriore: le emorragie provenienti da aneurismi del circolo posteriore causano, in tutte le aree cognitive, deficit generalmente più moderati rispetto alle altre sedi, senza tuttavia raggiungere significatività statistica al T1.

In fase tardiva il test di fluenza fonemica denota performances nettamente migliori per questo gruppo di pazienti (media 30,66 vs. 15,15,  $p = 0,044$ ).

Lateralizzazione emisferica: raggruppando i pazienti per lato dell'aneurisma, si rileva un netto effetto protettivo nel non avere un aneurisma emisferico sinistro, per quanto riguarda linguaggio, memoria, funzioni attentive e prassia. L'effetto si conferma anche al T2 (Tabella 16).



Tabella 16		N=15	N=8
Variabili – T1	p	Altre sedi (media)	Aneurisma SN
Token test	0,009	30,48	26,18
Digit Span backward	0,015	3,4	2,34
Corsi span	0,006	4,05	3,4
Apprendimento di 3 liste di parole / AVLT	0,016	6,6	2,18
Fluenza verbale semantica	0,015	29,46	17,75
Stroop test (tempo)	0,007	34,61	101,46
Stroop test (errori)	0,015	2,98	9,07
Matrici attentive	0,012	39,3	24,62
Aprassia costruttiva	0,047	22,89	13,85
Fluenza verbale fonemica	0,036	20,33	11,37
Weigl test	0,005	8,02	4,16
Variabili – T2	p		
Token test	0,036	30,45	26,06
Digit Span backward	0,014	3,2	2,09
Coppie di parole	0,02	7,43	4,12
Apprendimento di 3 liste di parole / AVLT	0,003	30,4	15,12
AVLT differita	0,003	5,18	0,68
ROCF/MTCF	0,009	9,36	2,55
Fluenza verbale semantica	0,001	30,86	13,87
Aprassia costruttiva	ns 0,229	28,52	23,19
Fluenza verbale fonemica	0,033	21,2	9,62

In fase tardiva i pazienti affetti da aneurismi a destra presentano capacità linguistiche nettamente superiori agli altri pazienti, in particolare per i test di fluenza (Tabella 17). Tale tendenza è presente anche al T1, ma è priva di significatività statistica.

Tabella 17		N=17	N=6
Variabili – T2	p	Altre sedi (media)	Aneurisma DX
Fluenza verbale semantica	0,018	21,29	35,33
Fluenza verbale fonemica	0,006	13,11	28,66

Se raggruppiamo infine i pazienti portatori di aneurismi dell'ACoA e del circolo posteriore, cioè privi di lateralizzazione emisferica, è possibile rilevare come questi pazienti riportino, in fase precoce, minori deficit sia di linguaggio che di memoria rispetto alle altre sedi (Tabella 18). La significatività non si conferma al T2.

Tabella 18		N=11	N=12
Variabili – T1	p	Altre sedi (media)	An. centrali
Token test	0,026	27,13	30,69
Digit Span backward	0,029	2,56	3,47
Coppie di parole	0,05	3,1	6
Fluenza verbale semantica	0,039	20,36	30
Variabili – T2	p		
Token test	ns 0,101	27,18	30,52
Digit Span backward	ns 0,109	2,55	3,05
Coppie di parole	ns 0,077	5	7,45
Fluenza verbale semantica	ns 0,136	20,72	28,83

## Complicanze tardive

### Idrocefalo

La presenza di dilatazione ventricolare, in 5 pazienti, presenta un'associazione statisticamente significativa con i seguenti test al T1 (memoria, funzioni esecutive e aprassia – Tabella 19):

Tabella 19		N=18	N=5
Variabili – T1	p	Idrocefalo assente (media)	Idrocefalo presente
Clock drawing test	0,047	7,2	3,8
Corsi span	0,007	3,98	3,25
Stroop test (tempo)	0,008	39,24	112,45
Aprassia costruttiva	0,026	22,21	10,75

Al tempo 2 l'effetto dell'idrocefalo sulle aree cognitive già evidenziate in fase precoce appare ancora più rilevante, dato il maggior numero di test che presentano differenze significative. Si rimarca inoltre un'associazione con linguaggio e autonomia personale (Tabella 20).

Tabella 20		N=18	N=5
Variabili – T2	p	Idrocefalo assente (media)	Idrocefalo presente
IADL	0,039	1,67	0,6
Clock drawing test	0,019	7,19	2,7
Token test	0,002	30,47	23,35
Corsi span	0,013	3,82	2,85
ROCF/MTCF	0,027	8,47	1,66
Stroop test (tempo)	0,001	37,85	197,75
Stroop test (errori)	0,001	2,99	13,45
Matrici attentive	0,026	37,89	21,35
Aprassia ideomotoria	0,011	63,06	55,6
Aprassia costruttiva	0,013	29,29	17,24

L'analisi dell'andamento dei pazienti nel tempo rispetto all'idrocefalo rileva una significativa influenza di questa complicanza nelle funzioni linguistiche (semantiche), mnestiche ed esecutive: i pazienti affetti da idrocefalo presentano un netto peggioramento a distanza rispetto ai pazienti senza idrocefalo, che migliorano lievemente o rimangono stabili (Tabella 21).

Tabella 21 – Idrocefalo nel tempo				
Variabili	p	T	Idrocefalo assente (media)	Idrocefalo presente
Token test	0,007	1	29,45	27,75
		2	30,39	23,35
Fluenza verbale semantica	0,032	1	25,99	23,8
		2	27,37	16
ROCF/MTCF	ns 0,053	1	5,31	3,25
		2	8,79	1,66
Stroop test (tempo)	0,033	1	38,53	112,45
		2	38,57	197,75
Stroop test (errori)	0,035	1	3,68	9,05
		2	2,97	13,45
Matrici colorate di Raven	0,018	1	26,04	30,2
		2	27,72	26,4

#### Vasospasmo e deficit ischemici tardivi

Il monitoraggio dei flussi ematici a livello delle arterie cerebrali medie con EcoColor Doppler Transcranico (TCD) ha rilevato un aumento critico della velocità ( $v > 120$  m/s) in 12 casi (52,2%). Non sono state rilevate associazioni statisticamente significative tra aumento delle velocità ed andamento dei test cognitivi ad entrambi i time points.

Le metodiche neuroradiologiche (Angio-RMN e/o angiografia cerebrale) hanno dimostrato la presenza di vasospasmo in 12 pazienti su 23 (52,2%). Soltanto 6 di questi (26,1%) hanno presentato un aumento della velocità al TCD.

Il vasospasmo radiologico non presenta significative correlazioni con i test neuropsicologici, se consideriamo T1 e T2 separatamente. Effettuando un'analisi dell'andamento nel tempo, il gruppo dei pazienti con vasospasmo dimostra un discreto peggioramento in multiple funzioni cognitive al T2, in rapporto ai pazienti privi di spasmo che mostrano diffusi miglioramenti (v. Tabella 22, ove sono riportate le associazioni statisticamente significative per linguaggio, prassia e funzioni esecutive).

Tabella 22 - Vasospasmo nel tempo				
Variabili	p	T	VSP assente (media)	VSP presente
Fluenza verbale semantica	0,018	1	22,91	27,9
		2	26,36	23,03
Fluenza verbale fonemica	0,018	1	16,27	17,86
		2	21,09	13,44
Stroop test (errori)	0,039	1	4,25	5,43
		2	2,53	7,99
Aprassia costruttiva	0,019	1	20,87	18,97
		2	30,6	23,23
Matrici colorate di Raven	0,008	1	24,36	29,28
		2	27,36	27,22

In 2 pazienti (8,7%) si è verificato un deficit ischemico tardivo: in entrambi i casi era presente uno spasmo radiologico, ma soltanto in un caso si è dimostrata una

nuova lesione ischemica alla risonanza magnetica. Questi pazienti hanno dimostrato, al tempo 2, una significativa compromissione rispetto agli altri pazienti nei test di autonomia (iADL,  $p = 0,037$ ), memoria (Corsi,  $p = 0,019$ ) e funzioni esecutive (Stroop,  $p = 0,03$ ).

### Lesioni ischemiche

Dall'analisi delle lesioni ischemiche sono stati ottenuti risultati contraddittori, sia al T1 che al T2 (Tabelle 23 e 24): alcuni test mostrano infatti una significativa associazione con la presenza dell'ischemia sia in senso positivo che negativo.

<b>Tabella 23 – Classi ischemia al T1</b>	0	1	2	3
	N= 9	N=10	N=3	N=1
Token test	29,5	28,9	31,5	17,75
Naming of colored photograph	39,59	43,24	45,08	0
Digit span forward	4,28	4,9	5,17	0
Digit span backward	2,88	3,24	3,86	0
Aprassia bucco-facciale	18,44	17,6	18	10

<b>Tabella 24 – Classi ischemia al T2</b>	0	1	2	3
	N=9	N=10	N=3	N=1
Naming of colored photograph	42,34	43,03	44,74	0
Digit span forward	4,9	4,833	4,833	0
Digit span backward	3,14	2,65	3,19	0

La contraddittorietà dei risultati è molto probabilmente dovuta all'esiguo numero dei pazienti nel campione, alla relativamente scarsa importanza clinica delle ischemie rilevate alla RMN ed alla presenza, nelle classi 2 e 3, di diversi

pazienti portatori di aneurisma dell'arteria comunicante anteriore, i quali presentano performances ampiamente migliori degli altri pazienti nella maggioranza dei tests (Figura 1 e 2).

Per quanto riguarda la lateralizzazione delle lesioni ischemiche, non sono state rilevate differenze significative nelle diverse aree cognitive; non sono state rilevate neppure associazioni tra la presenza di lesioni ischemiche e vasospasmo e/o deficit neurologici tardivi.

Figura 1:

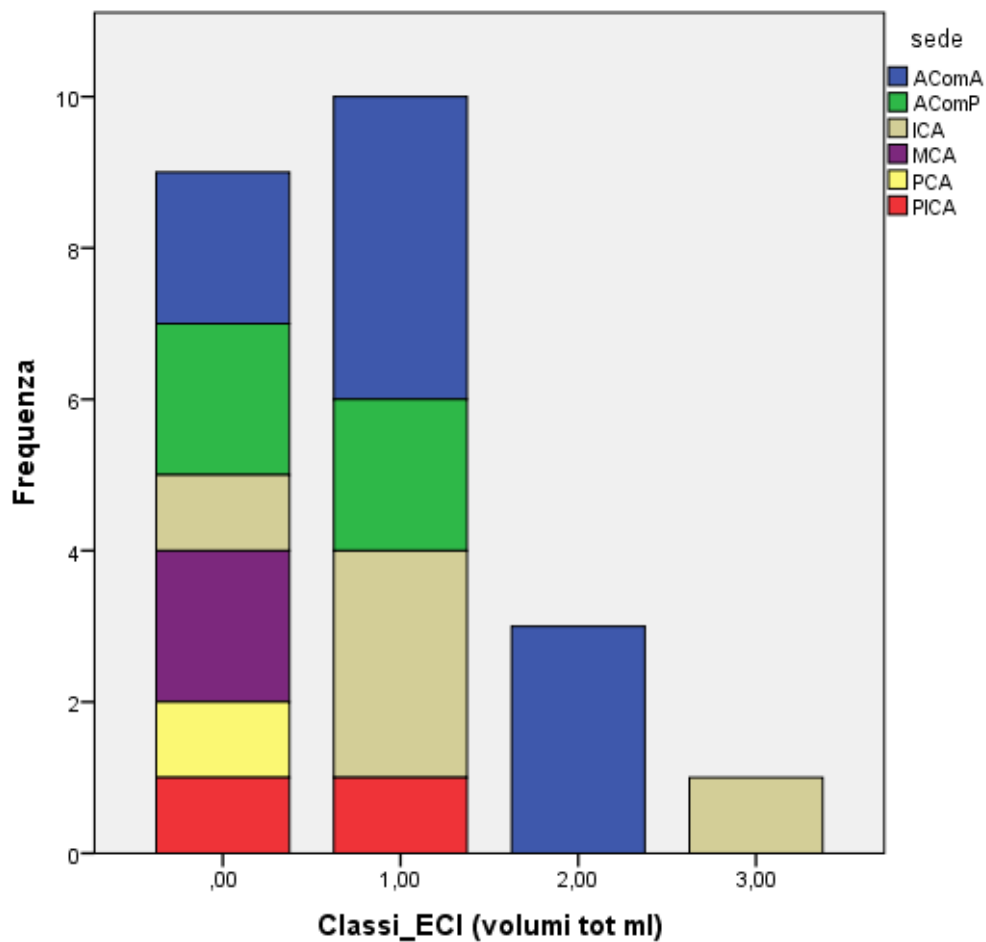
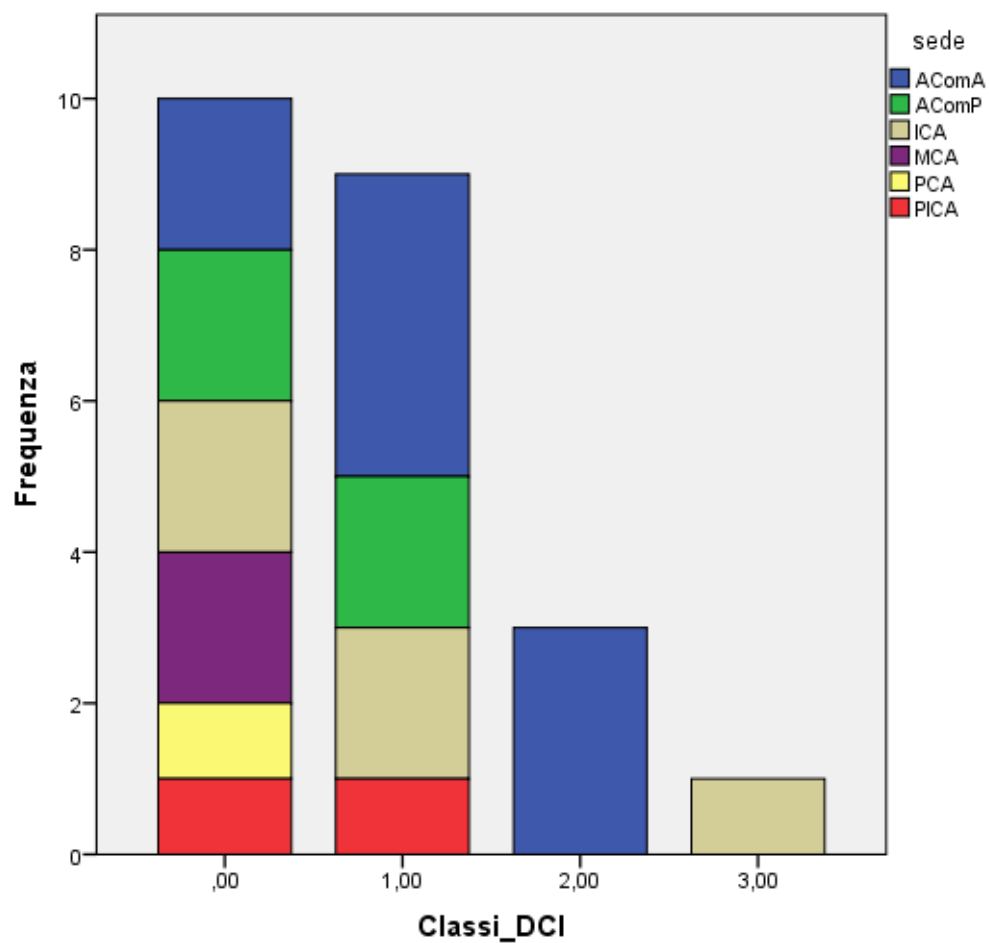


Figura 2:





## DISCUSSIONE

La nostra ricerca conferma in primo luogo la fattibilità di un protocollo di studio intensivo, costituito da esami RMN e valutazioni neuropsicologiche seriate, anche in pazienti affetti da una patologia grave quale l'emorragia subaracnoidea e, nella maggioranza dei casi, ricoverati in Rianimazione per gran parte del periodo di osservazione. In questi pazienti, data la difficile condizione clinica e neurologica e la presenza di sintomi quali nausea, vomito, cefalea, sonnolenza e/o rallentamento ideomotorio, risulta spesso problematica l'esecuzione sia della Risonanza magnetica, in termini di trasporto, durata dell'esame e tolleranza del paziente, sia della valutazione neuropsicologica, per l'impegno e la concentrazione richiesti nell'eseguire i test cognitivi (in media 72 min per ogni valutazione). Tradizionalmente infatti, il funzionamento cognitivo dei pazienti colpiti da ESA è stato analizzato a distanza di alcune settimane o mesi dal sanguinamento, per caratterizzare e quantificare le sequele neuropsicologiche dell'emorragia. In letteratura non vi sono che pochi studi nei quali si sottopongono i pazienti a test neuropsicologici nel periodo immediatamente successivo all'emorragia subaracnoidea, e in nessuno di questi lavori la valutazione viene ripetuta a breve distanza di tempo. Nel nostro studio, ciò è stato fatto al fine di analizzare l'andamento delle funzioni cognitive in risposta ai fenomeni che maggiormente sono responsabili di

outcome sfavorevole in seguito all'ESA, quali idrocefalo, vasospasmo e deficit ischemici tardivi.

Al fine di concentrare l'analisi su questi fattori, nel presente lavoro sono stati selezionati i pazienti in grado di completare la valutazione neuropsicologica ad entrambi i time points (23 casi su 52 pazienti arruolati complessivamente, 44,2%). Questo indubbiamente introduce una limitazione allo studio, in quanto si tratta di pazienti in condizioni generali e neurologiche da discrete a ottime, dotati di buone capacità di recupero e che hanno subito un danno relativamente contenuto in seguito all'emorragia subaracnoidea, come è confermato dall'analisi delle lesioni ischemiche rilevate mediante RMN: al T1 infatti, ben 17 pazienti su 23 (73,9%) presentano un volume lesionale ischemico inferiore o pari a 2 ml. Questi soggetti tuttavia, seppure presentino la prognosi migliore, sono anche quelli in cui le eventuali complicanze tardive divengono più evidenti e dannose. Sono pertanto pazienti che devono essere attentamente monitorizzati nel periodo successivo all'ESA, al fine di rilevare tempestivamente tali complicanze ed evitare danni neurologici permanenti.

In secondo luogo, questo lavoro dimostra il drammatico impatto dell'emorragia subaracnoidea da rottura di aneurisma sul funzionamento dell'encefalo, anche in un gruppo molto selezionato come il nostro: la maggioranza dei pazienti presenta un netto e persistente calo delle performances cognitive sino a valori inferiori alla norma, in sostanzialmente tutti gli ambiti indagati (linguaggio,

memoria, funzioni esecutive, prassia, orientamento spaziale e autonomia personale). In fase precoce (T2) è stato possibile apprezzare significativi miglioramenti soltanto nella memoria a breve termine, nella prassia costruttiva, nell'orientamento spaziale e nell'autonomia personale.

Se consideriamo i parametri clinici e radiologici del sanguinamento, in fase precoce la scala WFNS sembra essere l'indice clinico maggiormente associato con il deterioramento cognitivo dei pazienti, in particolare per quanto riguarda linguaggio, memoria e funzioni esecutive. Questo è confermato da diversi studi presenti in letteratura, basati tuttavia su valutazioni cognitive eseguite a distanza di settimane/mesi<sup>12, 14, 25, 26</sup>; per quanto riguarda gli studi in fase precoce, il punteggio WFNS è già stato utilizzato con successo da alcuni autori per selezionare i pazienti da sottoporre a valutazione neuropsicologica approfondita<sup>10</sup>.

La scala di Fisher, che valuta l'entità e la distribuzione dell'emorragia subaracnoidea, non presenta nel nostro studio una significativa associazione con le risposte ai test cognitivi in fase precoce. Ciò è in disaccordo con quanto riportato nello studio ad un anno di distanza dall'ESA di Ørbo e colleghi, e in altri studi<sup>14, 22</sup>. Sebbene il nostro campione non sia costituito da un numero di pazienti sufficiente per trarre conclusioni in questo ambito, in fase acuta l'entità del sanguinamento subaracnoideo stratificata secondo Fisher non sembra un parametro determinante per le performances cognitive dei pazienti.

In letteratura sono presenti dati contrastanti riguardo l'influenza della sede dell'aneurisma responsabile del sanguinamento sul funzionamento cognitivo dei pazienti<sup>1, 21, 38</sup>: nel nostro studio i pazienti affetti da aneurisma ad origine dall'arteria comunicante anteriore riportano conseguenze cognitive assai inferiori rispetto agli altri, in particolare per linguaggio, memoria e funzioni esecutive (in accordo con altri lavori presenti in letteratura<sup>1, 30, 38</sup>). Anche gli aneurismi del circolo posteriore determinano risultati nettamente migliori nei nostri pazienti, rispetto agli aneurismi con localizzazione sovratentoriale (v. Kreiter et al.<sup>14</sup>). Per quanto riguarda la lateralizzazione emisferica, dai nostri tests emerge una netta associazione, ad entrambi i time points ed in tutte le principali aree cognitive (linguaggio, memoria, esecuzione e prassia), tra deterioramento neuropsicologico e aneurismi localizzati nell'emisfero sinistro; questo si riscontra anche in altri studi in fase precoce<sup>38</sup>. Molte di queste difficoltà potrebbero essere aggravate dalle difficoltà di linguaggio riportate da questi pazienti: difficoltà medio-gravi di linguaggio risultano associate con un peggioramento delle performances di tutte le altre funzioni cognitive<sup>20</sup>. Dai risultati del nostro studio, in fase acuta la sede e la lateralizzazione dell'aneurisma appaiono dunque esercitare un'influenza marcata sulle performances cognitive dei pazienti.

La tipologia di trattamento condiziona anch'essa la valutazione neuropsicologica dei pazienti<sup>10</sup>: i casi sottoposti ad intervento chirurgico di clipping (3 casi, 13%) mostrano infatti prestazioni ridotte, rispetto ai pazienti trattati endovascolarmente, in tutte le aree cognitive studiate e ad entrambi i time points (soprattutto per linguaggio, memoria e attenzione); questi pazienti dimostrano tuttavia rapidi miglioramenti al tempo 2, con andamento sostanzialmente parallelo al gruppo dei pazienti embolizzati. A questo proposito, saranno determinanti i risultati neuropsicologici a distanza, nel valutare l'influenza della tipologia di trattamento sull'outcome cognitivo<sup>1</sup>. Dal punto di vista neuropsicologico, questo studio assume tuttavia un rilievo particolare, in quanto i risultati ottenuti dalla maggior parte dei pazienti in fase precoce non sono influenzati dall'intervento chirurgico, come avviene altresì in altri studi disponibili in letteratura<sup>12, 21</sup>.

La presenza di dilatazione ventricolare o idrocefalo, in accordo con i dati della letteratura<sup>12, 21</sup>, determina una netta riduzione delle abilità cognitive ad entrambi i time points, in particolare mnestiche, attentive e di prassia; l'analisi dell'andamento dei pazienti nel tempo conferma inoltre una significativa influenza dell'idrocefalo nelle funzioni linguistiche (semantiche), mnestiche ed esecutive: i pazienti affetti da idrocefalo presentano un netto peggioramento a distanza rispetto ai pazienti senza idrocefalo, che migliorano lievemente o rimangono stabili.

In letteratura sono disponibili scarsi dati di valutazione sulla correlazione tra vasospasmo e deficit neuropsicologici; essi sono di difficile interpretazione e contrastanti, data l'eterogeneità delle metodiche di valutazione dello spasmo utilizzate<sup>1, 12, 14</sup>; nel nostro lavoro né l'aumento delle velocità rilevato al Doppler transcranico né il vasospasmo radiologico presentano significative correlazioni con i test neuropsicologici, se consideriamo le prestazioni al T1 e al T2 separatamente. Se eseguiamo altresì un'analisi dell'andamento nel tempo, il gruppo dei pazienti con vasospasmo radiologico dimostra un discreto peggioramento in multiple funzioni cognitive al T2 (in particolare fluenze verbali e semantiche, prassia e attenzione), in rapporto ai pazienti privi di spasmo che mostrano diffusi miglioramenti. Tali effetti dovranno essere confermati da un maggior numero di pazienti e sarà di sicuro interesse il confronto con i dati RMN di perfusione che saranno disponibili nel prosieguo della ricerca.

Eventuali associazioni con i deficit ischemici tardivi, così come con le lesioni ischemiche rilevate alla RMN, dovranno anch'esse essere confermate in seguito, poiché l'esiguo numero di pazienti non consente di trarre conclusioni allo stato attuale.

## CONCLUSIONI

Lo studio dell'emorragia subaracnoidea e delle sue complicanze è estremamente complesso in virtù della marcata eterogeneità che caratterizza i fattori causali della malattia, le conseguenze clinico-neurologiche, le opzioni terapeutiche e la risposta dei pazienti. La presente analisi, basata su un campione di pazienti limitato ma omogeneo e coerente, mette in luce il profondo impatto dell'emorragia sulle capacità cognitive dei pazienti in fase acuta, nonostante il modesto carico in termini di lesioni ischemiche rilevato alla Risonanza Magnetica. Questo studio conferma inoltre che alcune caratteristiche della patologia, quali sede e lateralizzazione della lesione aneurismatica ed il tipo di trattamento, influenzano marcatamente le performances cognitive a breve termine dei malati. Nell'ottica della ricerca futura, appare di estremo interesse la correlazione tra alcuni tests e le principali complicanze dell'ESA, quali idrocefalo e vasospasmo; la capacità di riconoscere precocemente tali situazioni costituisce infatti, sia dal punto di vista terapeutico che prognostico, uno dei punti nodali nel trattamento di questi pazienti. Obiettivo di studi successivi sarà quindi selezionare una batteria di test di facile somministrazione, attendibili e sensibili nel rilevare le sottili alterazioni neuropsicologiche che possono segnalare precocemente le gravi complicanze dell'ESA.

## BIBLIOGRAFIA

1. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. *Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke. 2010 Aug;41(8):e519-36. Epub 2010 Jul 1. Review.
2. Alexandrov, A.V., et al., *Practice Standards for Transcranial Doppler (TCD) Ultrasound. Part II. Clinical Indications and Expected Outcomes*. J Neuroimaging.
3. Bederson, J.B., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association*. Stroke, 2009. 40(3): p. 994-1025.
4. Brouwers, P.J., et al., *Amount of blood on computed tomography as an independent predictor after aneurysm rupture*. Stroke, 1993. 24(6): p. 809-14.
5. Condette-Auliac, S., et al., *Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: interest in diffusion-weighted MR imaging*. Stroke, 2001. 32(8): p. 1818-24.
6. Dreier, J.P., et al., *Focal laminar cortical MR signal abnormalities after subarachnoid hemorrhage*. Ann Neurol, 2002. 52(6): p. 825-9.
7. Dreier, J.P., et al., *Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations*. Brain, 2006. 129(Pt 12): p. 3224-37.



8. Dreier, J.P., et al., *Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. *Brain*, 2009. 132(Pt 7): p. 1866-81.
9. Egge, A., et al., *Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study*. *Neurosurgery*, 2001. 49(3): p. 593-605; discussion 605-6.
10. Fontanella M, Perozzo P, Ursone R, Garbossa D, Bergui M. *Neuropsychological assessment after microsurgical clipping or endovascular treatment for anterior communicating artery aneurysm*. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003 Oct;145(10):867-72; discussion 872.
11. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, Connolly ES, Mayer SA. *Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition?* *Stroke*. 2009 Jun;40(6):1963-8.
12. Hütter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Gilsbach JM. *Cognitive deficits in the acute stage after subarachnoid hemorrhage*. *Neurosurgery*. 1998 Nov;43(5):1054-65.
13. Hütter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Gilsbach JM. *Health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: impacts of bleeding severity, computerized tomography findings, surgery, vasospasm, and neurological grade*. *J Neurosurg*. 2001 Feb;94(2):241-51.
14. Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, Claassen J, Du

- YE, Stern Y, Connolly ES, Mayer SA. *Predictors of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage*. Stroke. 2002 Jan;33(1):200-8.
15. Lackner, P., et al., *Cellular microparticles as a marker for cerebral vasospasm in spontaneous subarachnoid hemorrhage*. Stroke. 41(10): p. 2353-7.
16. Lauritzen, M., et al., *Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury*. J Cereb Blood Flow Metab. 31(1): p. 17-35.
17. Leclerc, X., et al., *Symptomatic vasospasm after subarachnoid haemorrhage: assessment of brain damage by diffusion and perfusion-weighted MRI and single-photon emission computed tomography*. Neuroradiology, 2002. 44(7): p. 610-6.
18. Macdonald, R.L., et al., *Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rationale and design of CONSCIOUS-2 and CONSCIOUS-3 trials*. Neurocrit Care, 2010. 13(3): p. 416-24.
19. Macdonald RL, Hunsche E, Schüler R, Wlodarczyk J, Mayer SA. *Quality of life and healthcare resource use associated with angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Stroke. 2012 Apr;43(4):1082-8.
20. Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, Claassen J, Du YE, Connolly ES Jr. *Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage*. Neurology. 2002; 59:1750–1758.

21. Ogden JA, Mee EW, Henning M. *A prospective study of impairment of cognition and memory and recovery after subarachnoid hemorrhage.* Neurosurgery. 1993 Oct;33(4):572-86; discussion 586-7.
22. Ørbo M, Waterloo K, Egge A, Isaksen J, Ingebrigtsen T, Romner B. *Predictors for cognitive impairment one year after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* J Neurol. 2008;255:1770–1776
23. Phan, T.G., et al., *Value of diffusion-weighted imaging in patients with a nonlocalizing examination and vasospasm from subarachnoid hemorrhage.* Cerebrovasc Dis, 2003. 15(3): p. 177-81.
24. Pluta, R.M., et al., *Temporal changes in perivascular concentrations of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and methemoglobin after subarachnoid hemorrhage.* J Neurosurg, 1998. 88(3): p. 557-61.
25. Powell J, Kitchen N, Heslin J, Greenwood R. *Psychosocial outcomes at three and nine months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage: predictors and prognosis.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Jun;72(6):772-81.
26. Ravnik J, Starovasnik B, Sesok S, Pirtosek Z, Svirgelj V, Bunc G, Bosnjak R. *Long-term cognitive deficits in patients with good outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage from anterior communicating artery.* Croat Med J. 2006 Apr;47(2):253-63.

27. Rigamonti, A., A. Ackery, and A.J. Baker, *Transcranial Doppler monitoring in subarachnoid hemorrhage: a critical tool in critical care*. *Can J Anaesth*, 2008. 55(2): p. 112-23.
28. Saqqr, M., D. Zygun, and A. Demchuk, *Role of transcranial Doppler in neurocritical care*. *Crit Care Med*, 2007. 35(5 Suppl): p. S216-23.
29. Sheldon S, Macdonald RL, Cusimano M, Spears J, Schweizer TA. *Long-term consequences of subarachnoid hemorrhage: examining working memory*. *J Neurol Sci*. 2013 Sep 15;332(1-2):145-7.
30. Sheldon S, Macdonald RL, Schweizer TA. *Free recall memory performance after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012 Mar;18(2):334-42. Epub 2012 Feb 13.
31. Stein, S.C., et al., *Thromboembolism and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: an autopsy study*. *Neurosurgery*, 2006. 59(4): p. 781-7; discussion 787-8.
32. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, De Villiers JC. *A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Nov;51(11):1457.
33. Vajkoczy, P., et al., *Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *J Neurosurg*, 2003. 98(6): p. 1227-34.

34. van Gijn, J. and G.J. Rinkel. *Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management*. Brain, 2001. 124(Pt 2): p. 249-78.
35. van Laar, P.J., J. van der Grond, and J. Hendrikse, *Brain perfusion territory imaging: methods and clinical applications of selective arterial spin-labeling MR imaging*. Radiology, 2008. 246(2): p. 354-64.
36. Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. *Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and –independent effects*. Stroke. 2011 Apr;42(4):924-9.
37. Vieira AC, Azevedo-Filho HR, Andrade G, Costa e Silva IE, de Fátima Leal Griz M, Quinino S, Leitão L, Souza ML, Câmara D Jr. *Cognitive changes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage before and early posttreatment: differences between surgical and endovascular*. World Neurosurg. 2012 Jul;78(1-2):95-100.
38. Vieira AC, Azevedo-Filho HR, Quinino S, Ponte de Souza ML, Câmara D Jr, Leitão L, Andrade G. *Language, memory, and verbal fluency changes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a preoperative investigation*. World Neurosurg. 2011 May-Jun;75(5-6):653-9; discussion 596-7.
39. Wagner M, Steinbeis P, Güresir E, Hattingen E, du Mesnil de Rochemont R, Weidauer S, Berkefeld J. *Beyond delayed cerebral vasospasm: infarct patterns in patients with subarachnoid hemorrhage*. Clin Neuroradiol. 2013 Jun;23(2):87-95. Epub 2012 Aug 23.

40. Weidauer, S., et al., *Focal laminar cortical infarcts following aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. *Neuroradiology*, 2008. 50(1): p. 1-8.
41. Wijdicks, E.F., et al., *Subarachnoid hemorrhage: neurointensive care and aneurysm repair*. *Mayo Clin Proc*, 2005. 80(4): p. 550-9.

Testistica neuropsicologica:

- Basso A., Capitani E. & Laiacina M. (1987). *Raven's Colored Progressive Matrices: normative values on 305 adult normal control*. *Functional Neurology*, 2, 189-194
- Benton A.L., Hamsher KdeS., Varney N.R. & Spreen O. (1983). *Contribution to Neuropsychological Assessment. A clinical manual*. Oxford: Oxford University Press
- Bentzen N, Christiansen T. *Current health as a general health indicator. II: Evaluation of reliability and validity*. *Scand J Prim Health Care*. 1995 Mar;13(1):21-5.
- Cafarra P., Vezzadini G., Dieci F., Zonato F. & Venneri A. (2002b). *Una versione abbreviata del test di Stroop: dati normativi nella popolazione italiana*. *Nuova rivista di Neurologia*, 12, 111-115
- Caffarra P, Vezzadini G, Dieci F, Zonato F, Venneri A. *Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample*. *Neurol Sci*. 2002 Mar;22(6):443-7.

- Carlesimo G.A., De Risi M., Monaco M., Costa A., Fadda L., Picardi A., Di Gennaro G., Caltagirone C., Grammaldo L., *Normative data for measuring performance change on parallel forms of a 15-word list test*. *Neurol Sci*, Nov 12
- Casarotti A, Papagno C, Zarino B. *Modified Taylor Complex Figure: Normative data from 290 adults*. *J Neuropsychol*. 2013 May 6. doi: 10.1111/jnp.12019.
- Catricalà E, Della Rosa PA, Ginex V, Mussetti Z, Plebani V, Cappa SF. *An Italian battery for the assessment of semantic memory disorders*. *Neurol Sci*. 2013 Jun;34(6):985-93. doi: 10.1007/s10072-012-1181-z. Epub 2012 Sep 9.
- De Renzi E, Motti F, Nichelli P. *Imitating gestures: a quantitative approach to ideomotor apraxia*. *Arch Neurol* 37:6–10, 1980
- Diller L., Weinberg E., Piassetky E., et al. (1980) *Methods for the evaluation and treatment of the visual perceptual difficulties of brain damaged individuals*. New York press, 1980.
- Lawton MP, Brody EM. *Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living*. *Gerontologist*. 1969 Autumn;9(3):179-86.
- Monaco M, Costa A, Caltagirone C, Carlesimo GA. *Forward and backward span for verbal and visuo-spatial data: standardization and normative data from an Italian adult population*. *Neurol Sci*. 2013 May;34(5):749-54. doi: 10.1007/s10072-012-1130-x. Epub 2012 Jun 12.

- Mondini, S., Mapelli, D., Vestri, A., & Bisiacchi, P. *Esame neuropsicologico breve [Brief neuropsychological exam]*. Milano, Italy: Raffaello Cortina Editore, 2003
- Novelli G., Papagno C., Capitani E., Laiacona M., Cappa S.F. & Vallar G. *Tre test clinici di memoria verbale a lungo termine: taratura su soggetti normali*. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 2, 278-296, 1986
- Novelli G., Papagno C., Capitani E., Laiacona M., Vallar G. & Cappa S.F. *Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale: taratura su soggetti normali*. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 4, 477-506. 1986
- 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*. *The Italian Journal of Neurological Science*, 8, 537-548
- Spinnler H, Tognoni G. *Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici [Italian standardization of neuropsychological tests]*. *Ital J Neurol Sci Suppl* 8:1-120, 1987



## RINGRAZIAMENTI

Desidero in primo luogo ringraziare Barbara Zarino, neuropsicologa, il cui instancabile contributo nella raccolta e nell'analisi dei dati è stato fondamentale per completare questo lavoro.

Desidero inoltre ringraziare tutti i partecipanti allo studio da cui questi dati sono stati tratti, in particolare Valeria Conte, principale responsabile dello studio, Sandra Magnoni, Vittorio Civelli e Andrea Artoni.

Ringrazio di cuore Lorenzo Capuano, per il prezioso aiuto e la disponibilità nell'analisi delle lesioni ischemiche sulle immagini di Risonanza magnetica.

Vorrei infine rivolgere un ringraziamento particolare al Prof. Mario Zavanone, al Dr. Paolo Rampini e a tutta l'equipe medica della Neurochirurgia dell'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, per avermi accompagnato e sostenuto incessantemente in questi anni.