



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

SCUOLA DI DOTTORATO in  
Scienze Fisiopatologiche, Neuropsicobiologiche  
e Assistenziali del Ciclo della Vita

DIPARTIMENTO di  
Medicina, Chirurgia e Odontoiatria

CURRICULUM  
*Neuropsicobiologia – XXVI Ciclo*

STRATEGIE CATEGORIALI IN COMPITI DI  
APPRENDIMENTO E AREA 9 DI BRODMANN:  
STUDIO DI CORRELAZIONE ANATOMO-FUNZIONALE

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA  
Settore scientifico disciplinare: MED/26

Tesi di Dottorato di:  
Elena BARATELLI  
Matr. R09111

Tutor:  
Chiar.ma Prof. Maria Cristina SAETTI

Coordinatore:  
Chiar.mo Prof. Roberto Lodovico WEINSTEIN

Anno Accademico 2012/2013

# SOMMARIO

ABSTRACT.....	4
INTRODUZIONE.....	6
MEMORIA E APPRENDIMENTO.....	6
LOBO FRONTALE E MEMORIA.....	7
LOBO FRONTALE E STRATEGIE DI APPRENDIMENTO.....	8
SUDDIVISIONE DELLA CORTECCIA FRONTALE.....	11
AREA DORSO-MESIALE DELLA CORTECCIA PREFRONTALE.....	17
SCOPO DELLA RICERCA.....	20
MATERIALI E METODI.....	21
SOGGETTI.....	21
PROVE PRELIMINARI.....	23
PROVE DI APPRENDIMENTO.....	26
MAPPATURA.....	28
ANALISI E RISULTATI.....	33
ANALISI SU GRUPPI DI CONTROLLI SANI.....	33
ANALISI DI CONFRONTO TRA GRUPPI.....	35
ANALISI DI CORRELAZIONE DI PEARSON TRA TEST PRELIMINARI (WEIGL, FLP) E PROVE DI APPRENDIMENTO.....	38

CORRELAZIONE ANATOMO-FUNZIONALE .....	39
DISCUSSIONE .....	41
CONCLUSIONI.....	45
BIBLIOGRAFIA.....	46
APPENDICE 1 .....	54
APPENDICE 2.....	55
APPENDICE 3 .....	69

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** impairments in memory skill have been described in frontal lobe lesions subjects. Depending on the frontal cortical area involved, frontal lobe patients can present different patterns of dysfunctions in memory task; such as, working memory or source memory impairment.

About this, the role of dorsolateral prefrontal cortex in organizational strategy during learning has received particular attention from many researchers. It seems that the dorsolateral prefrontal cortex lesions, in particular the most dorsomesial part (area 9 of Brodmann), can impair the ability of optimizing learning through organizational strategies (such as, semantic categorization and subjective organization).

**AIMS:** our aim is to evaluate the organizational capacity during learning in frontal lobe lesion patients compared to normal subjects and prove if there are differences among frontal lobe patients depending of the lesion site within the lobe.

**MATERIALS AND METHODS:** we have tested 29 frontal lobe patients and 29 matched controls with two learning tasks presented without and with external cues about the presence of semantic categorization of the items. The two tasks were both word-list learning tests in which the items belong to 6 different semantic category (3 for each list) and were presented randomly. In the first one, the semantic categories were not declared, while in the second list, the examiner manifest their presence to the participants at the beginning of the trail. We also wanted to verify different pattern of learning impairment depending on the frontal lobe lesion localization. So we wanted to map frontal lobe lesions of our patients to determine the exact cortical localization through MRIcro and identify two groups: the Gr9+ group composed by subject with lesion involving area 9 of Brodmann and GR9- group composed by those subject in which this area were spared. Considering just left hemispheric lesions, our groups were composed by 6 subjects in GR9+ e 14 subjects in GR9-.

**ANALYSIS AND RESULTS:** Frontal lobe patients reveal learning deficits and less degree of stimuli organization when compared with controls in both conditions (without



and with external cues). These results show verbal learning impairment in frontal lobe patients which is not sufficiently corrected by external cue to become similar to normal controls' performance. Comparing frontal lobe patients groups (Gr9+ vs Gr9-), we do not reveal any differences between the two groups, but the t test power is really small (5%). Looking the performance's means of the two groups, we can see a trends of the data in favor of a more impairment of categorization ability in the group with area 9 impaired. We also carried out a voxel-based lesion-symptom mapping analysis using MRIcron and NPM in all frontal lobe patients to examine the relationship between lesion localization and impairment of organizational strategy and learning. We verify a trend of voxels of dorsolateral prefrontal cortex (approximately near area 9 left of Brodmann) to correlate with categorization impairment.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Our frontal lobe lesion subjects showed verbal learning impairment mainly due to poor utilization of organizational strategy. Even if external cues are given, our frontal lobe patients can improve their performance but with less degree compared to normal controls. We could not verify a significant differences in learning performance or in organizational ability within the frontal lobe patients divided by the lesion localization, but the very small power of the test cannot allow us to assert any results. We could observe trends towards an involvement of the medial aspect of the dorsolateral prefrontal cortex in organization capacity during learning tasks. Our results give other evidences that dorsolateral prefrontal cortex play a role during verbal learning, in particular in the use of organizational strategy based on semantic clustering.

# INTRODUZIONE

## MEMORIA E APPRENDIMENTO

La memoria, generalmente intesa come quel processo cognitivo che consente di immagazzinare delle informazioni e di renderle disponibili in momenti successivi, è un argomento complesso che ha interessato non pochi ricercatori e teorici. I capisaldi di come sia organizzata la memoria diffusamente accettati in ambito scientifico fanno riferimento al modello duale che prevede due momenti distinti: un magazzino “temporaneo” conosciuto come memoria a breve termine (o *working memory*) e un magazzino “permanente” denominato memoria a lungo termine (o *long term memory*).

La memoria a breve termine inizialmente teorizzata da Atkinson & Shiffrin (1) e poi implementata da Baddeley & Hitch (2) rappresenterebbe uno spazio virtuale e temporaneo nel quale sono mantenute “attive” per un breve periodo di tempo un limitato numero di informazioni necessarie per svolgere un compito; al contrario, la memoria a lungo termine sarebbe dedicata all’immagazzinamento e alla conservazione delle informazioni apprese così da renderle disponibili in momenti successivi per svolgere determinati compiti.

Quali processi intercorrano tra la presentazione di una nuova informazione (ad esempio una parola) e la sua registrazione nella memoria a lungo termine definisce l’“apprendimento”. Con questo termine si intende quindi una serie complessa, e non completamente nota, di processi e sottoprocessi che vedono coinvolte contemporaneamente sia la memoria a breve termine che quella a lungo termine in un circuito riverberante nel quale l’informazione è processata da entrambe le componenti. Si teorizza che l’apprendimento di nuove informazioni richieda nelle fasi iniziali una attivazione prevalente della memoria a breve termine (denominata anche memoria di lavoro) per poi invece coinvolgere maggiormente la memoria a lungo termine fino a quando il processo sia completato.

Differenti modelli animali e numerose evidenze neuropsicologiche suggeriscono un ruolo predominante della corteccia temporale mesiale nei compiti di apprendimento di materiale verbale e non verbale. E’ comunemente accettato il ruolo svolto dal circuito

cortico-sottocorticale di Papez (1937), che comprende aree mesiali del lobo temporale (formazione dell'ippocampo), strutture diencefaliche (nuclei mammillari, tratti mammillo-talamici, nucleo talamico dorso-mesiale e anteriore), giro del cingolo, fornice.

Studi neuropsicologici e studi di neuro-immagini funzionali hanno dimostrato, però, un inconfutabile ruolo anche del lobo frontale in compiti mnesici, sia a carico della *working memory*, sia nella memoria a lungo termine (3).

L'oggetto di questo studio sarà valutare l'effetto di lesioni del lobo frontale sull'apprendimento di liste di parole attraverso in compiti di rievocazione libera e condizionata, ci proponiamo infatti di valutare il ruolo della corteccia frontale nell'escogitare e nell'utilizzare strategie semantiche e suggerimenti esterni per ottimizzare l'apprendimento. Si è inoltre cercato di distinguere gli effetti delle lesioni a seconda della sede corticale coinvolta, dorso-laterale o ventro-laterale.

## **LOBO FRONTALE E MEMORIA**

I pazienti con lesioni della corteccia prefrontale non presentano l'amnesia caratteristica della sindrome di Korsakoff; essi non si rivelano in grado di eseguire prove di memoria episodica o dichiarativa (4, 5-7), prove di apprendimento di stimoli accoppiati e di memoria di prosa (6). Tuttavia è stato ampiamente descritto come la corteccia prefrontale intervenga nel processo di apprendimento esercitando un ruolo di controllo sopramodale. È stato dimostrato che conseguono a lesioni della corteccia prefrontale disturbi della *working memory* e della *source memory* (8-10), l'incapacità di ricordare l'ordine temporale degli eventi (11-14) e di eseguire compiti di rievocazione libera (6, 15-18). Si è dimostrata inoltre nei pazienti prefrontali una maggior sensibilità all'effetto interferenza (19) e una minor consapevolezza del proprio disturbo, ossia una compromissione della meta-memoria (20).

Per ciò che concerne i compiti di registrazione e di rievocazione (parliamo quindi di compiti attribuiti a memoria a lungo termine) da diversi disegni sperimentali, si è evidenziata una prestazione deficitaria in pazienti con lesioni del lobo frontale in

compiti di apprendimento. I paradigmi sperimentali che consentono di studiare il recupero dell'informazione sono due: la rievocazione, che consiste nel richiamo libero di materiale precedentemente presentato, ed il riconoscimento, che consiste invece nella discriminazione tra stimoli già presentati ed altri distrattori.

La rievocazione richiede un impegno cognitivo maggiore per il recupero del materiale mnemonico, mentre il riconoscimento può essere considerato una modalità più semplice e facilitata di recupero dell'informazione.

I soggetti con lesioni del lobo frontale sembrerebbero più compromessi nella rievocazione piuttosto che nel riconoscimento, pur essendo in grado di equiparare i controlli sani quando venga loro fornito un suggerimento esterno (6, 16, 18, 21).

## **LOBO FRONTALE E STRATEGIE DI APPRENDIMENTO**

Studi neuropsicologici (22) hanno evidenziato che i soggetti normali rievocano più efficacemente quando istruiti ad integrare il materiale da apprendere in una struttura semantica complessa piuttosto che riproducendo l'ordine di presentazione dei singoli elementi. Quando nessuna istruzione formale venga fornita, i soggetti normali sembrano optare per qualche forma di integrazione categoriale (23, 24), anche quando gli stimoli da ricordare non posseggono similarità (25). Il livello di rievocazione è positivamente influenzato dall'organizzazione semantica misurata come indice di *clustering* (26) o come numero di categorie utilizzate (27, 28).

È generalmente riconosciuto che la categorizzazione abbia effetti benefici sull'apprendimento, probabilmente fornendo uno schema di richiamo (29, 30) e un set di suggerimenti contestuali che agiscono come mediatori della rievocazione (31, 32).

Un classico compito utilizzato per studiare l'apprendimento negli esseri umani è l'evocazione di materiale verbale. Pazienti cerebrolesi frontali hanno rendimento inferiore ai soggetti normali e le loro difficoltà sono rese maggiormente evidenti se il materiale da ricordare sia organizzato in una struttura complessa, ad esempio una storia.

Il disturbo potrebbe essere ricondotto ad una minor capacità del soggetto cerebroleso frontale di utilizzare o creare strategie efficaci per migliorare la prestazione.

In tale direzione si sono rivolti numerosi protocolli sperimentali volti a studiare la capacità di trovare ed utilizzare strategie nei pazienti cerebrolesi frontali.

Uno dei primi studi che dimostrano un disturbo strategico alla base del difetto mnesico del paziente prefrontale è quello di Petrides (33). Egli si basò su studi effettuati su animali in cui questi si dimostravano incapaci di associare una prestabilita risposta motoria a un determinato stimolo conseguente a lesioni del lobo frontale (34, 35), e la tendenza dei pazienti cerebrolesi frontali a trascurare stimoli esterni, come regole sociali, istruzioni o comandi (36). L'autore decise allora di verificare l'apprendimento condizionato di associazione stimolo-risposta in pazienti cerebrolesi frontali utilizzando materiale spaziale e non spaziale. Reclutò pazienti post-chirurgici che erano andati incontro a intervento di escissione di focolaio epilettogeno farmaco resistente suddividendoli in due gruppi: quelli che presentavano lesioni del lobo frontale e quelli con lesione del lobo temporale (bilanciati tra destri e sinistri). Il disegno sperimentale prevedeva due esperimenti: il primo era basato su un compito di apprendimento di associazioni per materiale spaziale, il secondo utilizzava materiale visivo non-spaziale. Risultò che i pazienti cerebrolesi frontali, le cui lesioni coinvolgevano prevalentemente la corteccia dorso-laterale, cadevano sia nella prova spaziale che in quella non spaziale dimostrando un disturbo di apprendimento sopramodale. Il deficit non appariva riconducibile a un disturbo di riconoscimento dello stimolo o di produzione della risposta, ma piuttosto a una incapacità a selezionare, da una serie di risposte, quella più appropriata a un determinato stimolo.

Hirst e Volpe nel 1988 (37) verificarono un difetto di categorizzazione in un compito di apprendimento verbale in pazienti affetti da sindrome amnesica di Korsakoff e in pazienti con lesioni del lobo frontale.

Nel 1994 Eslinger e Grattan (38) dimostrarono che i pazienti cerebrolesi frontali in una prova classica di apprendimento di liste di parole per tentativi ripetuti non presentano l'effetto di *posizione primaria* ed *eventi recenti* mancando dell'andamento a U nella curva di apprendimento. Gli autori ipotizzarono che i pazienti cerebrolesi

frontali non fossero in grado di organizzare il materiale appreso perché probabilmente più sensibili a disturbi di interferenza spaziale e temporale nel corso dei *trails*.

Qualche anno prima, Gershberg & Shimamura (39) studiarono l'utilizzo della organizzazione semantica come strategia per apprendere stimoli appartenenti a differenti categorie semantiche. Nel primo esperimento, utilizzarono una lista di 15 parole e 15 figure non categorizzate e studiarono la curva di posizione seriale e l'effetto interferenza. Al contrario di quanto trovato da Esliger & Grattan (38), i pazienti con lesioni della corteccia dorso-laterale ottenevano una prestazione inferiore ai normali per numero di items rievocati ma l'andamento della curva era normalmente influenzato da un effetto di *prima posizione* ed *eventi recenti* normale; essi inoltre non presentavano un effetto di interferenza proattiva. Nel secondo esperimento, attraverso una prova di rievocazione libera di liste di parole semanticamente correlate, gli autori evidenziarono che i pazienti frontali presentavano difficoltà di rievocazione e di organizzazione in categorie semantiche. Nell'ultimo esperimento gli autori utilizzarono due liste di parole appartenenti a sei categorie semantiche differenti e 3 paradigmi; nel primo ai soggetti non veniva fornito alcun suggerimento su come apprendere la lista di parole, nel secondo veniva loro chiesto di scegliere da una lista di categorie quella di appartenenza di ciascuna parola presentata e nell'ultimo veniva invece esplicitata la possibilità di utilizzare la lista delle categorie per facilitare l'apprendimento degli stimoli. I pazienti cerebrolesi frontali rievocarono un numero minore di parole rispetto ai controlli. Nel momento in cui era fornito un suggerimento esterno, i pazienti presentavano una capacità di categorizzazione paragonabile a quella dei normali, categorizzavano però molto meno dei normali quando lasciati liberi di scegliere la strategia di apprendimento. In conclusione gli autori dimostrarono che i pazienti con lesioni del lobo frontale avevano un grado inferiore al normale di organizzazione soggettiva del materiale presentato ed erano meno propensi a categorizzare semanticamente, ma erano in grado di utilizzare un suggerimento esterno per migliorare la loro prestazione che permaneva comunque deficitaria.

Incisa Della Rocchetta (40) dimostrò che i pazienti cerebrolesi frontali presentano un deficit nel categorizzare immagini, così estendendo le precedenti affermazioni di deficit di abilità organizzative (36, 41, 42) e di pianificazione (43) in seguito a lesioni del lobo frontale anche a materiale non verbale. Secondo l'autore i pazienti cerebrolesi frontali

dimostrerebbero difficoltà nel classificare gli stimoli con un declino delle abilità di apprendimento.

Tutti gli studi finora discussi dimostrano che un eterogeneo gruppo di pazienti con lesioni croniche del lobo frontale presenta un deficitario apprendimento di liste, una ridotta capacità di rievocazione differita, e verosimilmente una capacità di riconoscimento inferiore rispetto ai normali. Ma molti di questi studi rivelano delle limitazioni, a partire dall'unificare tutti i cerebrolesi frontali in un solo gruppo indipendentemente dalla sede della lesione e dall'aver selezionato pazienti con lesioni a carico prevalentemente della corteccia dorso-laterale (6, 38, 39), tralasciando di analizzare altre aree prefrontali come la corteccia mesiale e orbitaria. Tuttavia gli studi appaiono comunque convergere su una conclusione comune, ovvero che i pazienti cerebrolesi frontali sono in qualche modo compromessi nell'utilizzo di strategie di apprendimento, quali l'organizzazione semantica, l'organizzazione soggettiva.

## **SUDDIVISIONE DELLA CORTECCIA FRONTALE**

A partire dalla fine degli anni novanta, si è messo in discussione l'ipotesi che il lobo frontale dovesse essere considerato un unico insieme e i ricercatori hanno iniziato a indagare se fosse possibile differenziare a suo interno aree corticali con diversa specializzazione.

Oltre a studi neuropsicologici basati su confronti tra gruppi di soggetti cerebrolesi e controlli sani, anche lo sviluppo di tecniche di neuroimmagini funzionali focalizzate a studiare l'attivazione di aree cerebrali in soggetti sani durante determinati compiti ha dato il suo contributo nel dimostrare una differenziazione all'interno del lobo frontale.

Nyberg e coll. hanno riesaminato 31 studi con PET in compiti di rievocazione di memoria episodica e 26 di questi mostravano un'attivazione del lobo frontale nel processo di scelta della strategia e della rievocazione (44).

Fletcher e coll. (45) hanno condotto una revisione su studi di neuro-immagine funzionale riguardanti l'attivazione della corteccia frontale in compiti mnesici; hanno ipotizzato di poter suddividere la corteccia frontale in un'area dorso-laterale (superiore

al giro frontale inferiore e quindi comprendente il giro frontale superiore e medio, approssimativamente corrispondenti all'area 9 e 46 di Brodmann), un'area ventro-laterale corrispondente al giro frontale inferiore (area 44,45, 47 di Brodmann) e a un'area anteriore corrispondente al polo (area 8 e 10) antistante al giro frontale inferiore. Gli autori hanno incluso nella revisione quei lavori che studiano le aree più laterali della corteccia frontale frequentemente attivati in compiti mnemonici, escludendo la superficie più mesiale dei lobi frontali perché poco studiata. Coerentemente alla suddivisione classica tra memoria a breve termine e memoria a lungo termine, gli autori hanno basato la revisione su suddetto criterio. Per quanto riguarda la memoria a breve termine (*working memory*), gli studi hanno mostrato un'attivazione della corteccia frontale ventro-laterale, più spesso associata a compiti che richiedono il mantenimento delle informazioni in uno stato "attivo" così da essere immediatamente disponibili e utilizzabili. La corteccia dorso-laterale è più spesso coinvolta in processi nei quali il materiale deve essere manipolato o riorganizzato. Infine l'area della corteccia frontale più vicina al polo è chiamata in causa in quei compiti in cui la complessità, intesa come aumento delle variabili e delle loro interazioni, è crescente, come nei compiti di pianificazione o di *problem-solving*. Nel caso di memoria a lungo termine, gli autori riportano lavori dai quali emerge un'attivazione della corteccia frontale sinistra durante la fase di registrazione (*encoding*) e in particolare della corteccia ventro-laterale sinistra quando fosse richiesta l'elaborazione semantica del materiale verbale da apprendere. La corteccia dorso-laterale invece risulta attiva quando il soggetto doveva riorganizzare il materiale verbale che gli veniva presentato: tale attivazione era attenuata da compiti distraenti. Per quanto riguarda la fase di rievocazione (*retrieval*) Fletcher e coll. ritrovarono dati ambigui e meno consistenti. Facendo riferimento al modello di rievocazione ipotizzato da Burgess and Shallice (46) che prevede due fasi successive, quella di individuazione dei parametri di ricerca e quella di monitoraggio e verifica del materiale rievocato, gli autori sottolinearono due differenti tempi di attivazione delle aree ventro-laterali e dorso-laterali della corteccia frontale. La prima fase, quella deputata a individuare i criteri di ricerca, sembrerebbe produrre una maggior attivazione della componente più ventrale della corteccia frontale, mentre la fase di monitoraggio coinvolgerebbe prevalentemente la corteccia dorso-laterale.



Le evidenze più consistenti di una suddivisione in differenti aree della corteccia frontale si devono a studi sperimentali neuropsicologici classici basati sul confronto tra gruppi di soggetti cerebrolesi e gruppi di controlli sani.

Alexander e coll. (47) nel 2003 studiarono 33 pazienti con lesioni del lobo frontale conseguenti a eventi cerebro-vascolari, post-traumatici o post-chirurgici per escissione di tumori benigni; utilizzarono un test di apprendimento di liste di parole, il California Verbal Learning Test (48) che consiste in due liste di 16 parole ciascuna appartenenti a 4 categorie semantiche presentate in ordine casuale. Gli autori evidenziarono in tutti i cerebrolesi frontali un disturbo di apprendimento riconducibile a un ridotto utilizzo di strategie di organizzazione soggettiva, ma i pazienti con lesioni fronto-polari rivelavano un miglioramento nel corso delle prove successive. Solo i sottogruppi con lesioni a livello della regione frontale dorso-laterale sinistra o posteriore mesiale mostravano una prestazione patologica sia nella fase di registrazione che in quella di rievocazione. I pazienti con lesione della regione frontale dorso-laterale posteriore sinistra erano i più compromessi.

Nel 2008 Alexander e coll. (49), continuando nello stesso ambito di ricerca e convinto che aree della corteccia prefrontale avessero un ruolo differente tra loro, studiò 41 pazienti dividendoli in superiori mediali (n°11), inferiori mediali (n°13), laterali destri (n°13) e laterali sinistri (n°11). Ad essi furono somministrate due liste di 16 parole, contenenti ciascuna 4 parole di quattro diverse categorie semantiche: nella prima lista la presenza di categorie semantiche era implicita poiché l'ordine di presentazione delle parole era randomizzato (*unblocked list*), nella seconda la presenza delle categorie era esplicitata dato che le parole erano raggruppate per categorie (*blocked list*). Gli autori trovarono che nell'apprendere la lista randomizzata i soggetti con lesioni del lobo frontale rievocavano meno parole rispetto ai controlli sani, ma non differivano da questi nell'utilizzo di strategie. Quando le categorie erano esplicite, il gruppo di controlli sani era quello che più si giovava del suggerimento. Nel confronto tra condizioni (*unblocked vs blocked*), risultò che l'utilizzo di liste esplicitamente categorizzate migliorava l'apprendimento di entrambi i gruppi, ma in modo consistente nel gruppo dei controlli che raggiungevano un effetto tetto. Nell'analisi delle differenti zone della corteccia prefrontale, gli autori trovarono che solo il gruppo mesiale superiore era compromesso rispetto ai controlli; in particolare verificarono una correlazione debolmente

significativa per l'area 9s nel caso di liste con categorie implicite e per l'area 9/46s nel caso di categorie esplicite.

Gli autori identificarono l'area mesiale superiore sinistra come quella maggiormente correlata con le abilità strategiche. Secondo gli autori, la corteccia lateroventrale sinistra potrebbe compromettere l'apprendimento inficiando l'associazione sematico-lessicale alla base della registrazione o della rievocazione. Le lesioni dorso-laterali sinistre potrebbero influire sull'apprendimento verbale per disturbi a carico della *working memory*. Lesioni sinistre supero-mesiali (area 9s) influenzerebbero invece l'apprendimento verbale attraverso una mancata implementazione di diverse strutture utilizzate per ottimizzare l'apprendimento, ciò che comprometterebbe l'abilità di utilizzare strategie organizzative (50).

Tale ipotesi è supportata dal modello computazionale di Becker (51) che differenzia la corteccia laterale da quella dorso-mesiale, quest'ultima avrebbe il compito di scegliere tra molteplici possibilità un piano ed attuarlo su base volontaria.

Evidenze ulteriori del ruolo della corteccia mesiale prefrontale nei processi di apprendimento si ritrovano in Mishkin e coll. (52) che ipotizzarono negli animali una dipendenza dell'apprendimento implicito da un circuito cortico-striatale. Nell'uomo, un modello di disfunzione del circuito cortico-striatale è la Malattia di Parkinson. In pazienti affetti sono stati dimostrati disturbi nell'apprendimento di abilità motorie e cognitive (53, 54). Secondo Bondi e Kaszniak (55) pazienti con Malattia di Parkinson manifesterebbero deficit solo in compiti che richiedono iniziativa personale, mentre non presenterebbero nessun disturbo in compiti nei quali le risposte sono fortemente dipendenti dagli stimoli esterni presentati. L'analogia trovata tra pazienti con Malattia di Parkinson con pazienti cerebrolesi frontali (56) ha indotto a ritenere che lesioni a livello del circuito fronto-striatale possono causare prestazioni patologiche nell'apprendimento su iniziativa personale. Il parallelismo tra Malattia di Parkinson e cerebrolesi frontali è riconosciuto anche per compiti di apprendimento condizionale (57) e memoria a breve termine (58-60). Nella Malattia di Parkinson il deficit cognitivo di tipo frontale è conseguente a una disfunzione all'interno di un circuito dopaminergico che connette il nucleo caudato con la corteccia prefrontale.

Nel 1995 Daum e coll. (61) condussero due esperimenti volti ad indagare la memoria episodica e la memoria implicita nei pazienti con Malattia di Parkinson e con lesioni del lobo frontale. Nel primo esperimento utilizzando liste di parole categorizzate e non categorizzate dimostrarono che i pazienti con Malattia di Parkinson avevano una prestazione inferiore rispetto ai controlli nelle sole liste ove la categorizzazione poteva essere utilizzata per migliorare l'apprendimento. In particolare, il disturbo di categorizzazione era maggiormente evidente nella lista con le categorie implicite che i pazienti dovevano spontaneamente individuare e utilizzare. Tale deficit si associava la caduta alla prova delle Torri di Hanoi, utilizzata come prova di apprendimento di abilità implicite (non-verbali). Nel secondo esperimento Daum e coll. studiarono la prestazione ai medesimi test di pazienti con lesioni del lobo frontale che rivelarono la stessa tendenza a prestazioni mnemoniche deficitarie in quelle condizioni che richiedevano l'impiego di strategie attive nel processo di apprendimento. I risultati devono essere considerati con cautela in quanto le lesioni della corteccia prefrontale dei pazienti esaminati erano eterogenee sia per sede che per dimensioni. Daum e coll., comunque, conclusero ipotizzando che i pazienti cerebrolesi frontali e i pazienti con Malattia di Parkinson mostravano apprendimento normale tutte le volte che le fasi di registrazione e rievocazione non dipendevano dall'utilizzo di strategie di organizzazione. Entrambi i gruppi risultarono invece compromessi quando era richiesta una strategia personale e auto-generata. I problemi di apprendimento erano evidenti nelle condizioni nelle quali l'organizzazione semantica non era esplicita, mentre non emergevano difficoltà quando la struttura categoriale era dichiarata. La difficoltà ad utilizzare e generare strategie spontanee efficaci è stata inoltre dimostrata con prove di memoria implicita sia nei pazienti con Malattia di Parkinson sia in cerebrolesi frontali. Tali evidenze condussero Daum ad ipotizzare che circuiti fronto-striatali fossero coinvolti nell'apprendimento ed in particolare nell'abilità di generare e utilizzare strategie di organizzazione per migliorare l'apprendimento sia nella memoria esplicita che implicita.

Nel 1997 Faglioni e coll. (62) dimostrarono che i pazienti affetti da Malattia di Parkinson erano compromessi nella fase di automatizzazione del processo di apprendimento, mentre le funzioni dipendenti da un alto grado di attenzione (quindi volontarie) erano preservate. Tale dissociazione a livello delle abilità mnestiche era

paragonabile alla dissociazione automatico/volontaria dei disturbi motori della Malattia di Parkinson.

Turner M.S. e coll (63) condussero uno studio su 34 soggetti con lesione del lobo frontale confrontandoli con 50 controlli. Suddivisero i partecipanti in base alla sede della lesione grazie all'aiuto di un radiologo che, prendendo visione delle immagini RMN o TC, considerò 12 area macro-anatomiche per emisfero (per un totale di 24): corteccia orbitaria, sub-genu, cingolo anteriore, superficie mesiale del giro frontale superiore (anteriore e posteriore), giro frontale superiore laterale (anteriore e posteriore), giro medio frontale laterale (anteriore e posteriore), giro frontale inferiore (anteriore e posteriore). Sul lato mesiale il confine tra strutture anteriori e posteriore era il punto di mezzo tra il polo e il solco marginale. Sulla superficie laterale il punto di mezzo era tra polo e giro precentrale. Un'area era considerata danneggiata solo se era coinvolta per più del 25% della sua estensione. Le 24 regioni furono raggruppate in 4 sedi (orbitale, mesiale, laterale sinistra e laterale destra) la cui compromissione permetteva di identificare 4 gruppi di pazienti cerebrolesi frontali. Rispetto alla suddivisione di Stuss (64, 65), gli autori decisero di suddividere i partecipanti in base a reperi anatomici (quali solchi e giri), piuttosto che su base cito-architettonica e distinsero la superficie mesiale in una componente superiore (la corteccia più mesiale del giro frontale superiore) dalla componente inferiore per ottenere gruppi bilanciati. Questa suddivisione però comprendeva un certo grado di sovrapposizione delle lesioni, infatti in alcuni pazienti la lesione si estendeva in parte a coinvolgere aree adiacenti. Ai partecipanti furono somministrate 6 liste di 16 parole appartenenti a 4 categorie semantiche differenti; 3 liste (la prima, la terza e la quinta) erano dette "blocked" poichè le parole appartenenti a ciascuna categoria comparivano in successione, mentre nella altre 3 liste le parole delle diverse categorie semantiche avevano un ordine randomizzato. Ogni lista era presentata una sola volta e dopo un compito distraente era chiesto al soggetto di ripetere spontaneamente quante più parole possibili (*free recall*), poi veniva fornito loro un suggerimento che consisteva nell'esplicitare le categorie semantiche una alla volta per rievocare le parole restanti (*cue recall*). Gli autori riscontrarono un ridotta rievocazione libera per i soggetti mesiali e laterali destri, ma nessuna differenza tra gruppi e controlli sani nell'uso di strategie di organizzazione semantica, né differenza tra liste "blocked" e non. Il gruppo dei mesiali comprendeva

anche pazienti con lesione della parte posteriore della superficie mesiale, a seguito di rottura di aneurisma dell'arteria comunicante anteriore, che andava ad interessare il setto componente del circuito mnesico limbo-talamico; è, quindi, possibile che questi soggetti presentassero disturbo mnesico "puro". Gli autori, infine, non trovarono una difficoltà dei soggetti con lesioni del lobo frontale, in particolare i lesionati sinistri, nella organizzazione strategica del materiale da apprendere secondo il paradigma di rievocazione libera, ipotizzando che l'utilizzo di liste *blocked* e *unblocked* non fosse sufficientemente sensibile per valutare l'effetto.

## **AREA DORSO-MESIALE DELLA CORTECCIA PREFRONTALE**

### **(Area 9 e 9/46 di Brodmann)**

Da quanto esposto finora, sembrerebbe esservi una correlazione tra la corteccia dorso-mesiale frontale sinistra e la capacità di utilizzare strategie categoriali sia semantiche che soggettive per ottimizzare l'apprendimento, anche se studi differenti hanno portato a conclusioni opposte.

Le tecniche a disposizione per gli studi di correlazione anatomo-comportamentali, sebbene abbiano subito un notevole sviluppo grazie al miglioramento tecnologico, portano con sé non poche limitazioni dovute indubbiamente all'enorme variabilità individuale dei confini anatomici delle differenti zone della corteccia sia a livello macroscopico che microscopico, ma anche alla variabilità di correlazione tra strutture le macroanatomiche riconoscibili visivamente, le strutture citoarchitettoniche e le vie di connessione tra differenti aree corticali.

A livello microscopico, la corteccia cerebrale è stata suddivisa in aree di differente organizzazione citoarchitettonica all'interno degli strati che la compongono. Queste aree si differenziano in base a differenti parametri come la dimensione e il tipo cellulare e l'arrangiamento dei neuroni negli strati corticali (densità cellulare e spessore degli strati). Le prime mappe sono quelle pubblicate da Campbell nel 1905 per quanto riguarda l'uomo (66), e la mappa pubblicata da Brodmann nel 1905 (67) per la scimmia (*Cercopithecus*). Dopo pochi anni, Brodmann pubblicò le sue famose mappe della corteccia cerebrale umana (68-70).

Gli studi citoarchitettonici della corteccia cerebrale umana furono di interesse limitato fino alla comparsa delle moderne tecniche di neuro-immagini funzionale negli anni 80. La tomografia ad emissioni di positroni (PET), inizialmente, e un poco più tardi la risonanza magnetica funzionale (fMRI) dimostrarono la relazione tra cambiamenti focali nell'attività corticale e prestazioni motorie o cognitive. Nacque, quindi, la necessità di avere a disposizione una mappa stereotassica per descrivere l'area corticale sede di questi cambiamenti anche in relazione alle sue caratteristiche citoarchitettoniche. La mappa di Talairach (71) fu adottata dalla comunità scientifica per fornire un spazio stereotassico standardizzato all'interno del quale le immagini neuro-radiologiche potessero essere normalizzate così da ridurre la variabilità interindividuale (grandezza, inclinazione, forma) (72). Una limitazione dell'atlante di Talairach era il fatto che fosse basato sul cervello di un solo individuo; evoluzioni successive tramite programmi computerizzati permisero di creare atlanti o template che fossero l'espressione della media di encefali di numerosi individui. Uno di questi, comunemente utilizzato negli studi di neuro-immagine funzionale, è l'atlante del Montreal Neurological Institute (MNI) (73).

L'atlante di Talairach e quello del MNI rappresentano i *template* di riferimento attualmente più utilizzati negli studi di neuroimmagine funzionale e/o morfologici. Inoltre l'atlante di Talairach, utilizzando il sistema di numerazione delle aree citoarchitettoniche della corteccia cerebrale secondo Brodmann, risulta un utile strumento per descrivere le differenti aree cerebrali oggetto di studio da parte della comunità scientifica.

Nel nostro studio si è deciso di focalizzare l'attenzione sulla corteccia del lobo frontale. All'interno del lobo frontale, sono state descritte numerose aree citoarchitettoniche differenti, sia nell'uomo che nella scimmia (67-70, 74, 75). Queste aree differiscono non solo per caratteristiche citoarchitettoniche, ma anche per le connessioni afferenti ed efferenti come dimostrano differenti studi sperimentali anatomici nelle scimmie (76).

Ai fini di questa ricerca, si vuole brevemente descrivere da un punto di vista anatomico l'area 9 secondo Brodmann.

Area 9 è localizzata nella parte dorso-mediale della corteccia frontale sopra il solco cingolato, e si estende sulla superficie dorso laterale. E' connessa con aree meno differenziate dorsali come l'area 32 e 14, così come con l'area 24 sulla superficie mesiale. E' connessa ad aree più differenziate dorsali come l'area 8b, 10, 46d, 9/46d, 8Ad e 6Dr, con aree ventrali come l'area 45, 47/12 e ProM, ventrolateralmente, e l'area Pro, 13, 11 sulla superficie frontale orbitaria (76).

È connessa con aree correlate all'udito rostrali del giro temporale superiore (TS1, TS2, TS3 e TAa) e con aree somatosensoriali della regione parietale mediale (area 31). È connessa ad aree multimodali TPO del solco temporale superiore. Infine l'area 9 è connessa a proisocorteccia temporo-polare paralimbica, regione peririnale, aree paraippocampali TH e TF e aree cingolo-retrospleniali 23, 29 e 30 (76).

Secondo Brodmann l'area 9 si estende sia nel giro frontale superiore subito al di sopra dell'area 46, sia nel giro frontale medio separando l'area 46 dall'area 8. Petrides e coll. (77) nei loro studi di citoarchitettura comparata, notarono una diversificazione tra le due componenti dell'area 9: nel giro frontale superiore è descritto uno strato IV della corteccia povero di granuli (simile a quello incontrato nell'area 9 nel macaco descritto da Walker), mentre l'area 9 del giro frontale medio ha uno strato IV ben sviluppato ed in questo molto simile all'area 46. Inoltre, l'area 9 compresa tra l'area 46 e 8 nel giro frontale medio è comparabile alla corteccia nella metà posteriore del solco principale del macaco che corrisponde all'area 46 di Walker. Sebbene la porzione di giro medio frontale condivide con l'area 46 uno strato IV ben sviluppato, queste due aree possono essere diversificate per la presenza di neuroni piramidali nel III strato nell'area 9 ma non nell'area 46 propriamente detta.

## **SCOPO DELLA RICERCA**

Lo scopo del nostro studio è quello di valutare l'utilizzo di strategie organizzative in compiti di apprendimento verbale in soggetti con lesioni del lobo frontale. Inoltre, si vuole verificare se specifiche aree della corteccia prefrontale siano correlate con l'utilizzo di strategie organizzative per ottimizzare l'apprendimento, prendendo in considerazione l'area 9 sinistra di Brodmann.

Come descritto nel capitolo precedente, i soggetti con lesione del lobo frontale presentano difficoltà di organizzazione del materiale durante l'apprendimento in occasione di prove di rievocazione libera, mentre presentano una prestazione comparabile ai soggetti sani quando vengono forniti loro suggerimenti esterni.

Per valutare l'apprendimento si è deciso di utilizzare due prove di apprendimento: la prima è una lista di parole appartenenti a categorie semantiche non esplicitate, la seconda è sempre una lista di parole appartenenti a categorie semantiche ma rese palesi da un suggerimento esterno.

Per individuare la sede della lesione all'interno del lobo frontale, si vogliono mappare le lesioni visibili alle indagini neuro-radiologiche così da distinguere soggetti con compromissione dell'area 9 sinistra da quelli senza compromissione di quest'area e confrontare i due gruppi di cerebrolesi frontali nelle prove di apprendimento.



# MATERIALI E METODI

## SOGGETTI

Sono stati reclutati 29 soggetti con lesioni a carico del lobo frontale in un periodo di 3 anni - dal 2009 al 2012 - , afferenti all'Unità Operativa Complessa (U.O.C.) di Neurologia dell'Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano e all'U.O. C di Neurooncologia dell'Istituto Humanitas.

Il campione è composto da 18 maschi e 11 femmine con un'età media di 47,45 anni ( $\pm 18,12$  anni) e una scolarità media di 11,03 anni ( $\pm 4,76$  anni), vedi tabella 1. Sono stati reclutati anche 29 controlli sani accoppiati ai cerebrolesi per età, scolarità, sesso e sequenza di somministrazione delle liste.

	<b>GrF</b> (n=29)	<b>GrC</b> (n=29)
<b>Età</b>	47.45 $\pm$ 18.13	49.65 $\pm$ 18.53
<b>Scolarità</b>	11.03 $\pm$ 4.76	10.69 $\pm$ 4.73
<b>Sesso</b>	18 ♂ ; 11 ♀	18 ♂ ; 11 ♀

**Tabella 1 - Variabili demografiche del gruppo di 29 soggetti con lesione del lobo frontale e 29 controlli sani appaiati per età, scolarità, sesso e sequenza di somministrazione. Sono riportate media e deviazioni standard di ciascuna variabile**

Sono stati esclusi i soggetti che presentavano lesioni multiple, lesioni che interessavano aree corticali diverse dal lobo frontale, anamnesi positiva per decadimento cognitivo o altre forme di malattie neurodegenerative, patologie internistiche o psichiatriche che potessero influenzare la prestazione ai test tramite raccolta di anamnesi clinica completa. La presenza di decadimento cognitivo è stata verificata con il test di screening Mini Mental State Evaluation (M.M.S.E.) (78) e i soggetti con un punteggio inferiore a 24 sono stati esclusi; così come i soggetti che, esibendo una prestazione patologica al Token Test (79), risultavano afasici.

Per lo studio di correlazione anatomo-funzionale abbiamo utilizzato immagini di Tomografia Computerizzata encefalica per 4 soggetti ed immagini in FLAIR di Risonanza Magnetica Nucleare dell'encefalo per 25 soggetti.

Si è deciso di includere nello studio soggetti con lesioni ad eziologia differente, vascolare e tumorale. Nel caso di lesioni cerebro-vascolari, i partecipanti sono stati testati a distanza di almeno 3 mesi dall'evento acuto: si trattava di soggetti al loro primo evento cerebro-vascolare, che assumevano trattamento di prevenzione secondaria con una buona *compliance* al momento dell'esperimento, e le indagini di neuro-radiologiche erano acquisite a distanza di circa 7 giorni dalla somministrazione delle prove di apprendimento. Nel caso di neoplasie primitive cerebrali, si sono selezionati pazienti liberi da crisi epilettiche da almeno 1 mese, in adeguata terapia anticomiziale, e sono stati sottoposti ai test psicometrici entro 7 giorni dall'acquisizione delle immagini neuro-radiologiche, prima del trattamento neurochirurgico. I soggetti erano così distribuiti:

- 4 soggetti con infarto cerebrale,
- 3 soggetti con emorragia cerebrale spontanea senza evidenza di alterazione vascolare (ad esempio, dilatazioni aneurismatiche),
- 22 soggetti con neoplasia primitiva cerebrale.

Di tutti i soggetti, 20 presentano lesioni del lobo frontale sinistro e 9 del lobo frontale destro (vedi tabella 2).

---

	<b>Lobo frontale sinistro</b>	<b>Lobo frontale destro</b>	<b>Totale</b>
<b>Neoplasie</b>	16	6	22
<b>Ictus ischemico</b>	4	0	4
<b>Emorragia</b>	0	3	3
<b>Totale</b>	20	9	29

---

**Tabella 2 - Sede ed eziologia delle lesioni cerebrali.**

Si sono reclutati inoltre 124 soggetti sani [63 maschi e 61 femmine, età media 49.56 anni ( $ds \pm 16.98$ ), scolarità media 12.98 anni ( $ds \pm 4.38$ )] che sono stati randomizzati in due gruppi per differente sequenza di presentazione delle liste di apprendimento. Il gruppo SeqA-B+ è composto di 66 controlli [32 maschi e 34 femmine, età media 50.42 anni ( $ds \pm 17.11$ ), scolarità media 12.68 anni ( $ds \pm 4.25$ )] a cui è stata somministrata senza il suggerimento la lista A (3 colori, 3 materiali, 3 indumenti) e poi con suggerimento la lista B (3 animali, 3 oggetti, 3 parti del corpo), mentre il gruppo Seq B-A+ è composto da 58 controlli che hanno eseguito la sequenza di presentazione opposta. [31 maschi e 27 femmine, età media 48.59 anni ( $ds \pm 16.93$ ), scolarità media 13.28 anni ( $ds \pm 4.55$ )].

Tutti i soggetti hanno dato il loro consenso secondo i criteri etici di Helsinki, 1974.

## **PROVE PRELIMINARI**

Sono stati somministrati preliminarmente ai pazienti con lesione del lobo frontale una batteria di test neuropsicologici usati nella pratica clinica e per i quali sono disponibili dati di standardizzazione. La batteria è composta da test di valutazione globale, prove di linguaggio e indaganti le funzioni esecutive. Per la maggior parte delle prove sotto specificate, i punteggi saranno presentati come punteggi grezzi, corretti per le variabili demografiche e punteggi equivalenti (80). I punteggi equivalenti (PE) consistono in una scala a 5 punti (da 0 a 4), dove lo 0 corrisponde ad una prestazione al di sotto del limite di tolleranza non parametrico per il 95% della popolazione, con il 95% di confidenza; il 4 corrisponde invece ad una prestazione al disopra della mediana del campione di riferimento. I PE 1, 2 e 3 indicano valori intermedi tra la mediana del campione ed il valore soglia di normalità. Solo un PE uguale a 0 indica una prestazione al test patologica (81).

La batteria dei test era così composta:

- **Mini-Mental State Examination (MMSE) (78)**: utilizzato diffusamente come strumento di screening per il decadimento cognitivo, stima in modo

globale l'efficienza cognitiva di un soggetto. E' un utile strumento grazie alla facilità di somministrazione e alla rapidità con cui può essere effettuato, sebbene la scarsa specificità non lo renda uno strumento adeguato per giungere a una diagnosi fenomenologica specifica. E' invece utilizzato per stimare l'andamento di un decadimento cognitivo neurodegenerativo. Nel nostro studio, abbiamo deciso di adottarlo in fase preliminare per individuare soggetti che, ottenendo un punteggio inferiore al valore soglia di normalità, davano adito a sospetto di decadimento cognitivo. Il test è costituito da 12 item che indagano l'orientamento temporale e spaziale, l'attenzione e le abilità di calcolo, il linguaggio e la memoria verbale (rievocazione immediata e differita), la scrittura e la copia di figure geometriche. Il punteggio grezzo varia da un minimo di 0 ad un massimo di 30, e viene corretto per età e scolarità. La soglia di normalità corrisponde ad un valore di 24/30.

- **Token Test o Test dei Gettoni** (79): questo test valuta la capacità di comprendere ordini verbali di complessità crescente ed è un test comunemente usato per la diagnosi di afasia. Il test utilizza 20 gettoni (10 cerchi e 10 quadrati; 10 piccoli e 10 grandi; di 5 colori differenti – bianco, rosso, giallo, verde e nero). I gettoni vengono disposti sul tavolo in un ordine prestabilito di fronte al soggetto che deve eseguire l'ordine verbale pronunciato ad alta voce dall'esaminatore (ad esempio, "tocchi il cerchio giallo"). Il test si compone di un totale 36 *items*; il punteggio varia da un minimo di 0 a un massimo di 36, viene corretto per le variabili demografiche significative e trasformato in punteggio equivalente.

- **Test di Weigl** (81) : abbiamo incluso questo test in quanto misura l'abilità di cogliere somiglianze sopraordinate fra stimoli diversi ed è considerato un test di pensiero categoriale. Il soggetto ha di fronte a sé sul tavolo disposti in ordine casuale 12 mattonelle ognuna diversa dall'altra, ma raggruppabili per forma geometrica (4 cerchi, 4 triangoli e 4 quadrati), per colore (3 gialli, 3 verdi, 3 rossi e 3 blu), per segno del poker disegnato sulla superficie (4 fiori, 4 quadri e 4 cuori), per dimensione (3 grandi, 3 medio-grande, 3 medio-piccoli e 3 piccoli) e per spessore (4 spessi, 4 medi e 4 sottili). Il soggetto deve riuscire ad individuare le 5 categorie autonomamente oppure

con suggerimento da parte dell'esaminatore. Il punteggio varia da un minimo di 0 a un massimo di 15 e va poi corretto per età e scolarità e trasformato in punteggio equivalente.

- **Test di Stroop (versione abbreviata)** (82): valuta la capacità di un soggetto di mantenere a mente un compito ed inibire risposte automatiche in favore di risposte meno familiari. Il test è composto da tre sub-test; nel primo, il soggetto deve leggere una lista di tre nomi di colori scritti in nero ripetuti in sequenza semirandomizzata e disposti in verticale (ROSSO, BLU e VERDE); nel secondo, il soggetto deve dire ad alta voce il colore di cerchietti disposti in verticale e in sequenza semirandomizzata in modo da evitare che il medesimo colore si succeda due volte consecutivamente (rosso, verde e blu); nella terza condizione, è presente un conflitto, infatti il soggetto deve denominare il colore in cui è scritta la parola di significato contrastante evitando di leggerla (es: **ROSSO**). Il rendimento è espresso da due differenti punteggi: l'interferenza sul tempo, misurata come il tempo in secondi impiegato per eseguire la terza sessione meno il tempo medio delle prime due, e l'interferenza sull'errore, calcolata come il numero di errori commessi nella terza sessione meno la media degli errori eseguiti nelle prime due. Entrambi i punteggi vengono aggiustati per variabili demografiche significative e trasformati in punteggi equivalenti (83).

- **Fluenze verbali in chiave fonemica e semantica** : indagano la produzione spontanea di parole secondo strategie di ricerca prestabilite. Nel caso delle fluenze verbali in chiave fonemica, viene chiesto di rievocare tutte le parole che iniziano con una determinata lettera (nel nostro caso sono state usate F, L, P); per le fluenze semantiche, viene indicato un criterio categoriale (animali). Il punteggio è calcolato come il numero di parole evocate in 60 secondi per ogni item ed è poi corretto per variabili demografiche significative e trasformato in punteggi equivalenti (84).

- **Denominazione di figure:** è un test utilizzato nella pratica clinica per valutare il linguaggio e la capacità di riconoscere immagini su presentazione visiva. I pazienti che sono stati reclutati presso l'ospedale San Paolo sono stati sottoposti alla denominazione di 80 figure di Snowdgrass. Il test è composto da

80 figure appartenenti a 6 categorie semantiche (animali, frutta e verdura, artefatti, veicoli, utensili, parti del corpo e strumenti musicali). Per ogni figura denominata correttamente si assegna 1 punto per un totale di 80, il punteggio grezzo viene corretto attraverso una formula di correzione per età e scolarità. La soglia è 64 (85). I pazienti reclutati presso l'istituto Humanitas sono stati sottoposti a un test analogo composto da 48 o 72 stimoli a discrezione dell'esaminatore. Il punteggio è espresso in percentuale di figure correttamente denominate.

- **Digit span:** viene utilizzato per misurare la capacità di span verbale. Il soggetto deve ripetere nel medesimo ordine la sequenza di numeri enunciata dall'esaminatore. Ad ogni item la sequenza diventa più lunga. Si interrompe il test se il soggetto sbaglia due sequenze su tre della medesima lunghezza. Lo span corrisponde al numero di cifre dell'ultima sequenza correttamente ripetuta. Il punteggio grezzo è quindi corretto per età e scolarità e trasformato in punteggio equivalente (86)

## **PROVE DI APPRENDIMENTO**

Il protocollo sperimentale prevede l'apprendimento di due liste di parole (A e B, vedi appendice 1); ciascuna lista è formata da nove parole bisillabiche ad alto valore immaginativo, appartenenti a 3 categorie semantiche differenti (lista A: colori, materiali e indumenti; lista B: animali, oggetti e parti del corpo) in successione casuale. La frequenza d'uso delle parole è equilibrata tra categorie e tra liste (87).

A tutti i soggetti sono state somministrate con la tecnica di Buschke e Fuld nella prova di apprendimento verbale (88) entrambe le liste in due diverse condizioni, rispettivamente senza e con suggerimento delle categorie in esse presenti. Alla presentazione iniziale della prima lista (che chiameremo **lista senza suggerimento-LsS**), l'esaminatore ha letto ad alta voce le 9 nove parole con una frequenza di una parola al secondo e ha chiesto al paziente di ripetere al termine della presentazione tutte le parole che ricordava, nell'ordine desiderato. L'esaminatore ha annotato l'ordine delle

parole rievocate. Alla successiva presentazione l'esaminatore ha letto solo le parole non rievocate dal soggetto al tentativo precedente chiedendogli poi di ripetere nuovamente tutte le parole della lista nell'ordine preferito annotandone l'ordine. Il procedimento è stato ripetuto per un totale di 15 ripetizioni, anche se l'apprendimento era completato prima del termine della prova. L'esaminatore ha ommesso di informare il soggetto sulla presenza di categorie semantiche all'inizio della prova.

La seconda lista (**lista con suggerimento** – LcS) è stata somministrata allo stesso modo, ma l'esaminatore ha dichiarato all'inizio della prova che le nove parole appartenevano a tre categorie semantiche e ha presentato un foglio su cui erano scritti i nomi delle tre categorie, che è rimasto visibile al paziente per tutta la prova.

Tra la somministrazione delle due liste trascorrevano almeno un'ora, durante la quale il soggetto è stato impegnato in compiti non interferenti con le prove di apprendimento verbale. L'intera seduta durava dalle due alle tre ore. A metà dei soggetti la lista A è stata presentata come LsS e la lista B come LcS, all'altra metà del campione le liste sono state presentate nell'ordine opposto (B era LsS e A era LcS).

L'apprendimento di ciascuna lista è stato valutato tramite le seguenti variabili:

- La prestazione, chiamata **P** (**P-LsS** per la lista senza suggerimento e **P-LcS** per la lista con suggerimento), calcolata come media del numero delle parole evocate in 15 tentativi (questo indice vuole essere una misura della capacità di memoria verbale);
- L'indice di categorizzazione, chiamato **IC** (**IC-LsS** per la lista senza suggerimento e **IC-LcS** per la lista con suggerimento), calcolato come il rapporto tra numero di parole immediatamente precedute o seguite da parole della stessa categoria e numero di parole rievocate (tale rapporto è usato come misura della capacità di organizzare in categorie semantiche il materiale da apprendere per facilitare il ricordo).

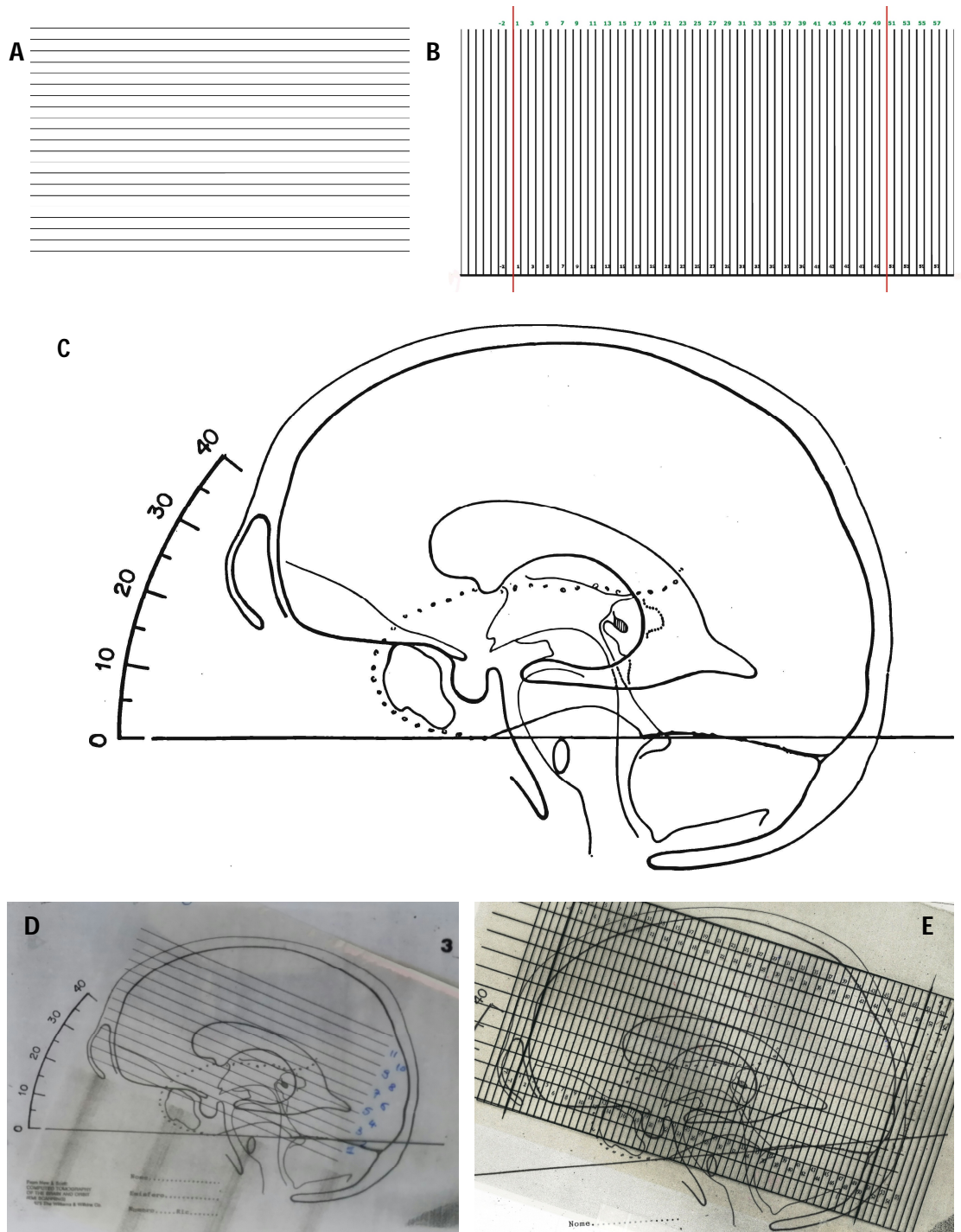
## MAPPATURA

Per localizzare le lesioni, è stato usato un metodo indiretto che consente di mappare immagini neuro-radiologiche, avendo a disposizione immagini in qualsiasi formato digitale, senza la necessaria acquisizione delle immagini DICOM. Con questo metodo abbiamo potuto standardizzare le differenti immagini in spazio stereotassico e confrontarle, al fine di studiare i correlati lesionali oggetto di interesse.

Il procedimento si suddivide in due differenti fasi, ma integrate tra loro.

La prima fase consente di riportare la lesione su un *template* sagittale standard (89) con il metodo “carta e matita” descritto da Luzzatti e coll. (90). Il momento fondamentale della prima fase è calcolare la corretta inclinazione delle sezioni orizzontali rispetto al piano orbito-meatale, in modo da determinare l'altezza e la localizzazione della lesione per ogni soggetto di studio; tale parametro è variabile in quanto ogni soggetto esegue l'esame radiologico con un'inclinazione differente del capo. Per questo studio sono state utilizzate sezioni assiali delle immagini di Tomografia Computerizzata e immagini in sequenze FLAIR per gli esami in Risonanza Magnetica Nucleare. Per identificare l'inclinazione si utilizza il *template* laterale dell'esame TC o RMN che mostra in proiezione laterale quante sezioni sono state eseguite e il loro spessore. Si posiziona quindi una griglia orizzontale stampata su lucido sul *template* di New & Scott (89). La griglia viene scelta tra una serie di griglie orizzontali in base al numero delle sezioni e al loro spessore della TC o RMN presa in esame (vedi figura 1). Attraverso il metodo proposto da Mazzocchi e Vignolo (91), che hanno suggerito di utilizzare come parametri principali da considerare nelle fasi di mappatura il riconoscimento e la localizzazione del corretto rapporto delle strutture ossee del cranio (tetto orbitario, rocca petrosa), delle strutture calcificate (ghiandola pineale, plessi coroidei), delle strutture cerebrali (la scissura silviana e i ventricoli), si ruota la griglia fino a trovare la corretta inclinazione delle sezioni rispetto al piano orbito-meatale. Si fissa la griglia in questa posizione e le si sovrappone un regolo stampato su lucido che suddivide il diametro antero-posteriore dell'encefalo in cinquantesimi (vedi figura 1).

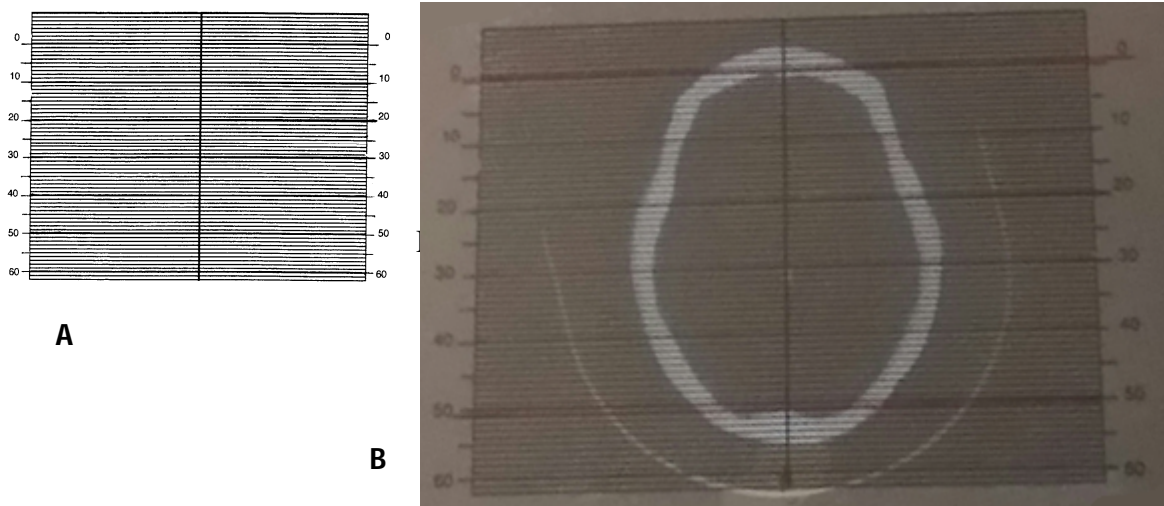




**Figura 1 – A) esempio di griglia orizzontale; B) regolo; C) template di New & Scott; D) esempio di sovrapposizione della griglia orizzontale al template di New & Scott; E) sovrapposizione di del regolo e della griglia orizzontale sul template di New & Scott.**

Si ritorna quindi a considerare le sezioni dell'esame neuro-radiologico e si sceglie una griglia quadrata anch'essa suddivisa in cinquantesimi in modo tale che la sua dimensione sia fissata in base alla sezione di massimo diametro antero-posteriore

dell'encefalo. La sua posizione rispetto a punti di repere esterni alle immagini dell'encefalo deve essere mantenuta costante per tutte le sezioni prese in esame (vedi figura 2).



**Figura 2 – A) esempio di griglia quadrata; B) esempio di sovrapposizione della griglia quadrata su un'immagine di TC encefalo.**

Il concetto principale, che sta alla base del metodo, consiste nella corrispondenza tra regolo e griglia quadrata (entrambe suddividono l'encefalo in cinquantesimali) e conseguentemente nella possibilità di passare da piano orizzontale a piano sagittale, mantenendo una corrispondenza geometrica. Per ogni sezione in cui è presente la lesione si stabilisce il diametro antero-posteriore della lesione in cinquantesimali e si riporta tale diametro sul template utilizzando la corrispondenza in cinquantesimali tra regolo sul template e griglia quadrata sulle sezioni. Infine si traccia il contorno della lesione che verrà colorata di ROSSO se la lesione è profonda e BLU se superficiale, abbinati ciascuno a una specifica direzione di tratteggio. Nel caso di lesioni sia profonde che superficiali i due colori saranno sovrapposti.

Una volta ottenuta una mappa su lucido della lesione, si passa alla seconda fase di lavoro sul calcolatore. Fino a questo punto abbiamo calcolato l'inclinazione rispetto al piano orbito-meatale. Attraverso un rapporto geometrico tra il piano orbito-meatale e il piano bicommenturale (piano di riferimento del template del Montreal National Institute (MNI), si trasforma l'inclinazione calcolata e poi la si modifica in MRIcro così da utilizzare il *template* MNI.

Si stabilisce quindi il rapporto tra sezioni, ovvero si stabilisce il rapporto tra le sezioni disponibili all'esame radiologico e le sezioni di MRIcro. Successivamente si passa alla mappatura della lesione su MRIcro.

Si sceglie una griglia quadrata divisa in cinquantiesimi adatta in base alle dimensioni dell'asse antero-posteriore maggiore del *template* MNI e la si posiziona fissandola sullo schermo del PC; si individuano quindi le sezioni corrispondenti dell'esame neuro-radiologico (TC o RMN) e si disegna la ROI in ogni sezione attraverso un *tablet* (nel nostro studio abbiamo utilizzato il Flex Design Tablet, Trust). Una volta finito questo passaggio si ruota nuovamente il *template* nella posizione originale così da riportare la lesione nello spazio stereotassico, al fine di poter paragonare e confrontare tra loro le diverse lesioni.

I due sottogruppi di soggetti cerebrolesi frontali sono stati distinti in base alla localizzazione della lesione ottenuta attraverso il metodo di mappatura e al coinvolgimento dell'area 9 di Brodmann individuata attraverso un processo di sovrapposizione delle immagini rappresentative della lesione e della suddetta area. L'area 9 di Brodmann è stata individuata utilizzando il template Brodmann contenuto in MRIcro e il software TalairchClient 2.4.3 disponibile online ([www.talairach.com](http://www.talairach.com)). Si è deciso di mostrare le immagini con la convenzione radiologica (emisfero sinistro visibile a destra ed emisfero destro a sinistra) per facilitare l'interpretazione visiva, ma le coordinate sono rappresentate secondo la convenzione di Talairach.

Nel gruppo Gr9+, sono inclusi 9 soggetti la cui lesione si estende a coinvolgere l'area 9 di Brodmann, mentre nel gruppo Gr9- sono presenti 20 soggetti la cui lesione del lobo frontale non interessa l'area 9. In tabella 3 è mostrata la distribuzione dei partecipanti con lesione del lobo frontale in base alla sede, sequenza di liste ed eziologia.

	<b>Gr9+</b> (n=9)		<b>Gr9-</b> (n=20)		<b>Totale</b>
	<b>Seq A-B+</b>	<b>Seq B-A+</b>	<b>Seq A-B+</b>	<b>Seq B-A+</b>	
<b>Emisfero dx</b>	3 (neoplasie)	0	1 (emorragia) 2 (neoplasie)	2 (emorragie) 1 (neoplasia)	9
<b>Emisfero sx</b>	3 (neoplasie)	3 (neoplasie)	2 (ischemia) 5 (neoplasie)	2 (ischemia) 5 (neoplasie)	20
<b>Totale</b>	6	3	10	10	29

**Tabella 3 - distribuzione dei soggetti con lesione del lobo frontale in base a emisfero, sequenza di liste, eziologia, area 9 di Brodmann.**

Per procedere con lo studio di gruppo di correlazione anatomo-funzionale, infine, abbiamo trasformato le ROI in VOI ed utilizzato il programma MRICron ed NPM ([www.mricron.com/mricron](http://www.mricron.com/mricron) e [www.mricron.com/npm](http://www.mricron.com/npm), (92-94)).

## **ANALISI E RISULTATI**

Le analisi statistiche sono state condotte con i programmi GLIM 3.77 (Royal Statistic Society, 1985) e il software NPM contenuto in MRICron. ([www.mricro.com/npm](http://www.mricro.com/npm)).

### **ANALISI SU GRUPPI DI CONTROLLI SANI**

Ci siamo chiesti se il rendimento dei soggetti alle prove sperimentali fosse influenzato, al di là degli effetti della lesione cerebrale, da altre variabili, legate al soggetto (età, scolarità, sesso) o all'esperimento (sequenza di somministrazione delle liste da apprendere).

Abbiamo quindi analizzato i dati ottenuti da 124 soggetti senza lesione cerebrale, 63 maschi e 61 femmine, di età media pari a 49,56 anni ( $ds = 16,98$ ) e di scolarità media pari a 12,98 anni ( $ds=4,38$ ). A 66 di essi è stata presentata dapprima la lista A senza suggerimento delle categorie in essa contenute (colori, materiali, indumenti) e poi la lista B con suggerimento delle categorie (animali, oggetti, parti del corpo), sequenza che indicheremo come Seq A-B+. Agli altri 58 soggetti le due liste sono state somministrate nella sequenza opposta indicata come Seq B-A+.

Abbiamo eseguito 4 analisi di regressione lineare, in ciascuna delle quali la variabile dipendente corrispondeva ad un parametro di rendimento alla prova sperimentale (P-LsS, IC-LsS, P-LcS, IC-LcS), mentre le variabili esplicative erano l'età del soggetto, la sua scolarità in anni, il sesso, la sequenza di presentazione delle liste; di ciascuna di esse abbiamo valutato l'effetto al netto delle altre. I risultati sono riportati nella tabella 4.

	<b>P-LsS</b>	<b>IC-LsS</b>	<b>P-LcS</b>	<b>IC-LcS</b>
<b>Età</b>	$F_{(1,120)}= 26.97,$ $p<0.0001$	$F_{(1,121)}= 7.996,$ $p=0.0055$	$F_{(1,121)}= 20.026,$ $p<0.0001$	$F_{(1,122)}<1,$ ns
<b>Scol</b>	$F_{(1,120)}= 20.50,$ $p<0.0001$	$F_{(1,120)}= 2.78,$ ns	$F_{(1,122)}= 1.334,$ ns	$F_{(1,122)}=10.755,$ $p=0.001$
<b>Sesso</b>	$F_{(1,120)}= 7.28,$ $p<0.01$	$F_{(1,121)}= 4.475,$ $p=0.036$	$F_{(1,121)}= 8.141,$ $p=0.005$	$F_{(1,122)}<1,$ ns
<b>Seq</b>	$F_{(1,119)}= 9.259,$ $p=0.0029$	$F_{(1,120)}= 11.034,$ $p=0.001$	$F_{(1,120)}= 5.052,$ $p=0.26$	$F_{(1,122)}<1,$ ns

**Tabella 4 – Influenza delle variabili demografiche e della sequenza delle liste sui parametri di rendimento**

Le variabili demografiche influenzano tutti i parametri di rendimento. In particolare, su P-LsS tutte e tre le variabili hanno effetto significativo [età ( $F_{(1,120)}= 26.97$ ,  $p<0.0001$ ), scolarità ( $F_{(1,120)}= 20.50$ ,  $p<0.0001$ ), sesso ( $F_{(1,120)}= 7.28$ ,  $p<0.01$ )], su IC-LsS e P-LcS hanno effetto significativo età e sesso [IC-LsS: età  $F_{(1,121)}= 7.996$ ,  $p=0.005$ , sesso  $F_{(1,121)}= 4.475$   $p=0.036$ ,  $p=0.005$  – P-LcS: età  $F_{(1,121)}= 20.026$ ,  $p<0.0001$ , sesso  $F_{(1,121)}= 8.141$ ,  $p=0.005$ ], su IC-LcS soltanto la scolarità [scolarità  $F_{(1,122)}= 10.755$ ,  $p=0.001$ ].

La sequenza di presentazione delle liste ha effetto significativo su tutti i parametri di apprendimento tranne IC-LcS [ $F_{(1,120)}= 7.28$ ,  $p<0.01$ :  $F_{(1,121)}= 4.475$ ,  $p=0.036$ :  $F_{(1,121)}= 8.141$ ,  $p=0.005$ :  $F_{(1,122)}<1$ , ns], ad indicare una diversa difficoltà delle liste (la lista A appare più facile da apprendere rispetto alla lista B).

Abbiamo allora confrontato le caratteristiche demografiche dei due gruppi di soggetti sani esaminati con Seq A-B+ (66 soggetti, 32 maschi e 34 femmine) e con Seq B-A+ (58 soggetti, 31 maschi e 27 femmine). Le medie e i risultati sono riportati nella tabella 5.

<b>Seq A-B+ vs SeqB-A+</b>				
(n=66, n=58)				
	Seq A-B+	SeqB-A+	T student ( $\alpha=0.05$ )	p
	$\mu \pm d.s.$	$\mu \pm d.s.$		
<b>Età</b>	50.42 aa ( $\pm 17.11$ )	48.59 aa ( $\pm 16.93$ )	$T_{(122)}=0.599$	n.s.
<b>Scolarità</b>	12.68 aa ( $\pm 4.25$ )	13.28 aa ( $\pm 4.55$ )	$T_{(122)}=0.747$	n.s.
<b>Sesso</b>	32 ♂ ; 34 ♀	31 ♂ ; 27 ♀	$X^2_{(1)}=0.819$	n.s.

**Tabella 5 – confronto di variabili demografiche tra condizioni di sequenza di presentazione in controlli sani**

I due gruppi sono risultati ben randomizzati e si sono esclusi così vizi di campionamento rispetto alle variabili demografiche, in tabella 6 sono mostrate le medie e le deviazioni standard delle 4 variabili nei rispettivi sottogruppi.

	<b>P-LsS</b>		<b>IC-LsS</b>		<b>P-LcS</b>		<b>IC-LcS</b>	
	SeqA-B+	SeqB-A+	SeqA-B+	SeqB-A+	SeqA-B+	SeqB-A+	SeqA-B+	SeqB-A+
<b><math>\mu \pm \sigma</math></b>	7.55 $\pm 1.02$	7.85 $\pm 0.79$	0.63 $\pm 0.18$	0.52 $\pm 0.19$	8.34 $\pm 0.57$	8.55 $\pm 0.38$	0.93 $\pm 0.13$	0.94 $\pm 0.09$

**Tabella 6 - medie dei 4 punteggi nei due rispettivi gruppi di controlli sani.**

## **ANALISI DI CONFRONTO TRA GRUPPI**

Si è voluto verificare se il gruppo di 29 soggetti con lesione del lobo frontale differisse dal gruppo di 29 controlli sani appaiati per età, scolarità, sesso e sequenza di presentazione, eseguendo un confronto tra medie con il test t Student. Si sono considerate 6 variabili: le due variabili di apprendimento P-LsS e P-LcS e la loro differenza ( $P_{diff}=P-LcS - P-LsS$ ), le due variabili di categorizzazione IC-LsS e IC-LcS, e la loro differenza ( $IC_{diff}= IC-LcS - IC-LsS$ ). In tabella 7 sono mostrate le medie e le deviazioni standard delle 6 variabili dei 29 soggetti con lesione del lobo frontale e dei 29 controlli appaiati per età, scolarità e sesso e sequenza di presentazione.

I due gruppi differiscono significativamente per i quattro punteggi singoli [P-LsS:  $T_{(56)}=3.139$ ,  $p=.0014$ ; P-LcS:  $T_{(56)}=2.543$ ,  $p=.007$ ; IC-LsS:  $T_{(56)}=3.285$ ,  $p<.001$ ; IC-LcS:  $T_{(56)}=3.442$ ,  $p<.001$ ,  $\alpha=0.1$ ], ma considerando  $P_{diff}$  e  $IC_{diff}$ , ossia l'effetto del

suggerimento sul numero di parole rievocate e sulla loro organizzazione semantica, non sembrano differire nei soggetti cerebrolesi frontali e nei soggetti sani di controllo [Pdiff:  $T_{(56)}=0.063$ , n.s. ; ICdiff:  $T_{(56)}=0.103$ , n.s.]. In considerazione della mancanza una significativa differenza con un livello di significatività  $\alpha_1=0.1$ , si è calcolata la potenza del test che per una dimensione dell'effetto stimata di 0.5 ( $d=0.5$ ) e per una numerosità del campione di 29 ( $n=29$ ), è risultata essere 73%.

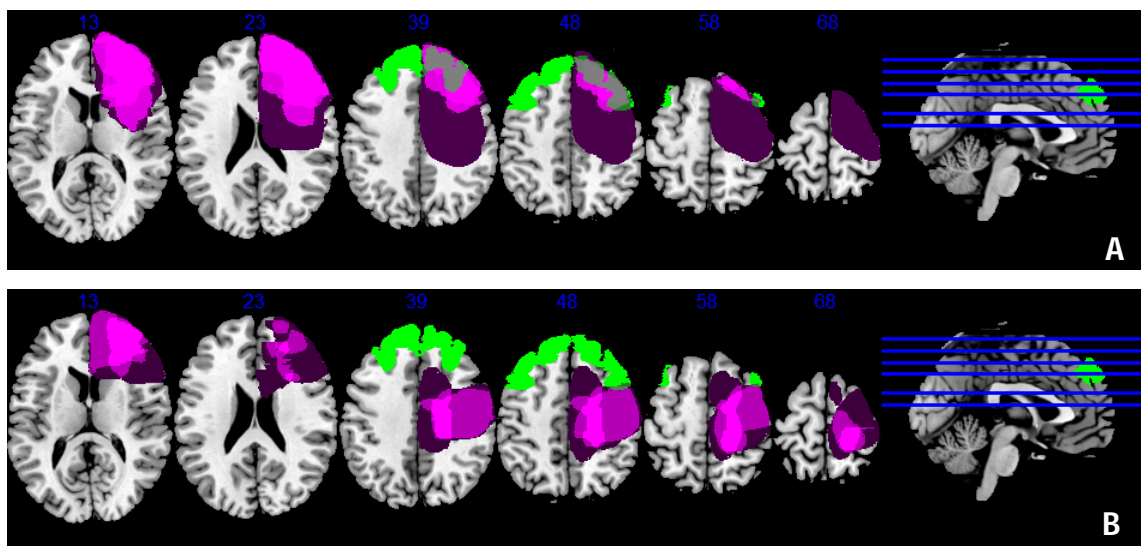
Soggetti vs Controlli				
(n=29, n=29)				
	Soggetti $\mu \pm d.s.$	Controlli $\mu \pm d.s.$	T student ( $\alpha=0.016$ )	p
P-LsS	6,55 ± 1,42	7.60 ± 0.96	$T_{(56)}=3.139$	<b>.0014</b>
P-LcS	7.25 ± 1.71	8.36 ± 0.62	$T_{(56)}=2.543$	<b>.007</b>
P <sub>diff</sub>	0.70 ± 0.69	0.76 ± 0.63	$T_{(56)}=0.063$	ns
IC-LsS	0.45 ± 0.19	0.57 ± 0.19	$T_{(56)}=3.285$	<b>&lt;.001</b>
IC-LcS	0.75 ± 0.28	0.94 ± 0.08	$T_{(56)}=3.442$	<b>&lt;.001</b>
IC <sub>diff</sub>	0.31 ± 0.26	0.37 ± 0.18	$T_{(56)}=0.103$	ns

**Tabella 7 - confronti tra gruppo di soggetti con lesione del lobo frontale e controlli sani. Medie e deviazioni standard delle 4 variabili per ciascun gruppo.**

Ulteriori confronti sono stati eseguiti fra gruppi di cerebrolesi frontali. Nel suddividere i soggetti con lesione del lobo frontale si sono considerati come parametri la compromissione dell'area 9, il lato emisferico e la sequenza di presentazione delle liste che si è dimostrata influenzare l'apprendimento dei soggetti sani.

Ai fini del nostro studio si è deciso di considerare solo i soggetti la cui lesione era confinata all'emisfero sinistro, maggiormente coinvolto nell'apprendimento verbale. Si sono quindi creati due gruppi Gr9+sx composto da 6 soggetti in cui la lesione emisferica sinistra coinvolge l'area 9 e Gr9-sx composto da 14 soggetti con lesione non coinvolgente l'area 9. I due gruppi sono risultati ben bilanciati per sequenza di presentazione (vedi tabella 3), per età e scolarità, mentre differiscono per sesso [Età:  $t_{(18)}=0.354$ , n.s.; Scolarità:  $t_{(18)}=0.724$ , n.s.; Sesso:  $X^2_{(1)}=5.6$ ,  $p=0.018$ ]. In figura 3 sono mostrati la sovrapposizione delle ROI ricavate con la mappatura di tutti i partecipanti appartenenti ai due gruppi.





**Fig. 3 – A:** sovrapposizione dei 6 soggetti con lesione che coinvolge l'area 9 (verde); **B:** sovrapposizione dei 14 soggetti con lesione senza interessamento dell'area 9.

In tabella 8 sono mostrate le medie e le deviazioni standard delle 6 variabili P-LsS, P-LcS, Pdiff, IC-LsS, IC-LcS e ICdiff nei due gruppi. Dal confronto tra i gruppi non è emersa alcuna differenza significativa [P-LsS:  $t_{(18)}=0.626$ , n.s.; P-LcS:  $t_{(18)}=0.780$ , n.s.; Pdiff:  $t_{(18)}=0.697$ , n.s.; IC-LsS:  $t_{(18)}=0.450$ , n.s.; IC-LcS:  $t_{(18)}=0.465$ , n.s.; ICdiff:  $t_{(18)}=0.847$ , n.s.]. In questo caso si è ottenuta una scarsa potenza del test, che è risultata pari a 5% se si considera un livello di significatività  $\alpha_2=0.01$ , una dimensione dell'effetto  $d=0.5$  e un numero di soggetti  $n \approx 8$  calcolato come la media armonica della numerosità dei due gruppi.

Gr9-sx vs Gr9+sx (n=14, n=6)				
	Gr 9-sx $\mu \pm d.s.$	Gr9+sx $\mu \pm d.s.$	T student ( $\alpha_2=0.0083$ )	P
P-LsS	6.66 ± 1.35	6.26 ± 1.16	$t_{(18)}=0.626$	ns
P-LcS	7.40 ± 1.71	6.74 ± 1.76	$t_{(18)}=0.780$	ns
Pdiff	<b>0.74 ± 0.70</b>	<b>0.48 ± 0.92</b>	$t_{(18)}=0.697$	ns
IC-LsS	0.43 ± 0.19	0.47 ± 0.21	$t_{(18)}=0.450$	ns
IC-LcS	0.78 ± 0.27	0.73 ± 0.24	$t_{(18)}=0.465$	ns
ICdiff	<b>0.35 ± 0.26</b>	<b>0.25 ± 0.22</b>	$t_{(18)}=0.847$	ns

**Tabella 8 - confronto tra Gr9-sx gruppo senza compromissione dell'area 9sx e Gr9+sx: gruppo con interessamento dell'area 9sx.**

## ANALISI DI CORRELAZIONE DI PEARSON TRA TEST PRELIMINARI (WEIGL, FLP) E PROVE DI APPRENDIMENTO

Si è effettuata un'analisi della correlazione tra punteggi grezzi ottenuti ai test preliminari da parte dei 29 soggetti con lesione frontale e i punteggi ottenuti dagli stessi alle prove di apprendimento.

Si è osservata una correlazione significativa per il test di fluenza verbale in chiave fonemica (FLP) e il test di Weigl (Weigl) con gli indici P-LsS, P-LcS e IC-LcS. Il test di fluenza verbale in chiave semantica correla invece con tutti e 4 gli indici delle prove di apprendimento.

I 4 indici delle prove di apprendimento correlano tra loro in maniera statisticamente significativa.

Correlazione di Pearson

Variabili	FLP	Animali	Weigl	P-LsS	IC-LsS	P-LcS	IC-LcS
FLP	<b>1</b>	<b>0,789</b> p<0.0001	<b>0,442</b> p=0.015	<b>0,524</b> p=0.003	0,254 p=0.176	<b>0,531</b> p=0.003	<b>0,383</b> p=0.037
Animali		<b>1</b>	<b>0,448</b> p=0.013	<b>0,568</b> p=0.001	<b>0,372</b> p=0.043	<b>0,451</b> p=0.012	<b>0,369</b> p=0.0145
Weigl			<b>1</b>	<b>0,627</b> p<0.0001	0,321 p=0.084	<b>0,690</b> p<0.0001	<b>0,514</b> p=0.004
P-LsS				<b>1</b>	<b>0,484</b> p=0.007	<b>0,853</b> p<0.0001	<b>0,743</b> p<0.0001
IC-LsS					<b>1</b>	<b>0,375</b> p=0.041	0,411 p=0.0524
P-LcS						<b>1</b>	<b>0,881</b> p<0.0001
IC-LcS							<b>1</b>

*I valori in grassetto sono diversi da 0 al livello di significatività  $\alpha=0,05$*

**Tabella 9 - correlazioni di Pearson tra test preliminari e prestazioni alle prove di apprendimento. FLP: fluenze fonemiche, Animali: fluenze semantiche, Weigl: test di Weigl.**

## CORRELAZIONE ANATOMO-FUNZIONALE

Per poter eseguire l'analisi binomiale tra prestazione e lesione, è stato necessario determinare una soglia di normalità per ciascuna delle 4 variabili di apprendimento. Sono quindi state somministrate le liste a due gruppi di soggetti sani, uno per ciascuna sequenza di presentazione. Il campione GrA-B+ è composto da 66 soggetti, stratificati per età, scolarità e sesso. Il gruppo GrB-A+ è composto da 58 soggetti, stratificati per età, scolarità e sesso.

In considerazione della numerosità del campione inferiore a 100 soggetti per ciascun gruppo, non è stato possibile calcolare i limiti di tolleranza non parametrici che delimitano gli intervalli dei punteggi equivalenti. Pertanto, si è deciso di prendere il 5° percentile di ogni gruppo come valore soglia. In tabella 10 sono mostrate le soglie.

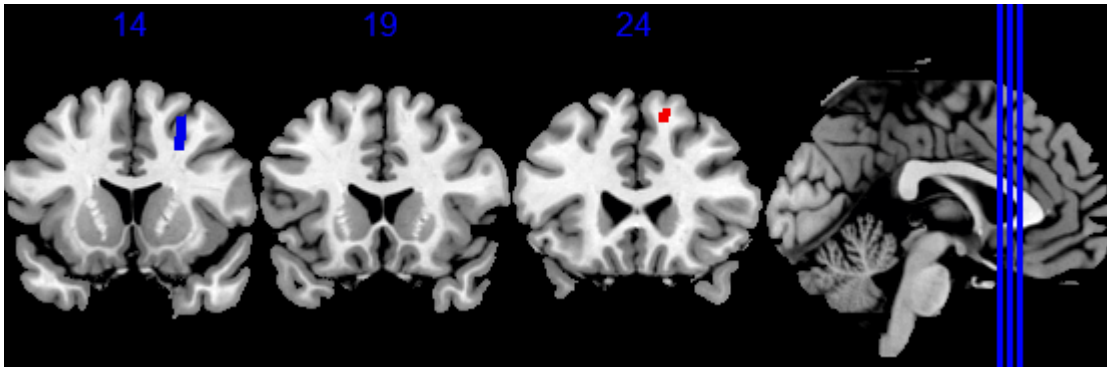
	P-LsS	IC-LsS	P-LcS	IC-LcS
GrA-B+	6.11	0.32	6.99	0.60
GrB-A+	5.16	0.18	7.85	0.72

**Tabella 10 - 5° percentile.**

Utilizzando queste soglie si è attribuito il valore 0 alle prestazioni al di sotto della soglia e 1 a quelle superiori. E' stata quindi eseguita un'analisi di mappatura lesione-prestazione voxel-based usando MRICron e NPM ([www.mricro.com/mricron](http://www.mricro.com/mricron) e [www.mricro.com/npm](http://www.mricro.com/npm), versioni di 12/2012; (94)) per esaminare la relazione tra la localizzazione delle lesioni e le prestazioni patologiche dei soggetti alle liste di parole. Così per ogni voxel, i soggetti con lesione del lobo frontale sono stati suddivisi in patologici contro normali. Si è quindi utilizzato il test di Liebermeister (94) per comparare la prestazione con ogni voxel compromesso. Sono stati inclusi nell'analisi solo i voxel che risultavano compromessi in almeno 6 soggetti (20% del campione).

Per quanto riguarda le variabili di prestazione in entrambe le condizioni sperimentali, non si è raggiunta una significatività. Considerando invece gli indici di categorizzazione, si è verificato che i voxel evidenziati nella figura 4 (rosso per ICcS e blu per ICsS) sono significativamente più compromessi nei soggetti con difficoltà di

categorizzazione, si è applicata la correzione di false discovery rate thresholding [L +FDR Z 0.050=1,82177700 per IcsS e L +FDR Z 0.050=2,20391100 per ICcS].



**Figura 4** – in blu sono rappresentati i voxel risultati significativamente correlati alla prestazione patologica ICsS, in rosso quelli correlati a ICcS.

## DISCUSSIONE

Si è eseguito uno studio di comparazione tra soggetti con lesione del lobo frontale e controlli sani per valutare il ruolo della corteccia prefrontale nell'utilizzo di strategie di organizzazione categoriale in compiti di apprendimento per materiale verbale. Si è inoltre cercato di verificare se l'utilizzo di strategie fosse correlabile con un'area specifica all'interno della corteccia prefrontale dorso-laterale (area 9sx di Brodmann) confrontando soggetti cerebrolesi frontali con e senza interessamento di tale area. Il protocollo sperimentale è costituito da due fasi: la prima, di rievocazione libera, nella quale il compito di apprendimento era eseguito senza alcun condizionamento esterno, mentre nella seconda l'apprendimento era condizionato da un suggerimento fornito dall'esaminatore (veniva fin dall'inizio esplicitata la presenza di categorie semantiche a cui le parole appartenevano). Dalla letteratura emerge una difficoltà da parte dei cerebrolesi frontali nel trovare spontaneamente strategie di categorizzazione (sia soggettive che semantiche) che conduce a una minor capacità di apprendimento; mentre, secondo altri autori, essi ritornano a prestazioni paragonabili ai normali quando un suggerimento esterno venga loro fornito (63). Altri studi, al contrario, hanno evidenziato che soggetti con lesione del lobo frontale continuano ad avere un apprendimento inferiore nonostante il suggerimento: il beneficio di quest'ultimo è inferiore nei cerebrolesi frontali se confrontati con i sani. I nostri dati concordano in parte con la letteratura a noi nota.

Considerando tutti i soggetti con lesione del lobo frontale, indipendentemente dall'area corticale coinvolta, essi differiscono dai controlli sani nella condizione sperimentale di rievocazione libera: questo è in linea con quanto descritto nella letteratura dimostrando una difficoltà di utilizzo di strategie organizzative nei cerebrolesi frontali quando non è loro fornito alcun aiuto esterno. Nella condizione di rievocazione condizionata (ovvero quanto veniva esplicitata la presenza di categorie e quindi indotta la necessità di organizzare gli stimoli rievocandoli in modo ordinato-categorizzato) il nostro gruppo di soggetti cerebrolesi continua ad avere prestazioni patologiche rispetto ai controlli sani sia per numero di parole rievocate sia per la percentuale di parole organizzate in categorie. Il confronto tra condizioni (senza e con suggerimento) non è risultato tuttavia differire tra i due gruppi. Quindi sembrerebbe che sia i controlli sani

sia i cerebrolesi frontali si giovino in egual misura del suggerimento, ma al contrario di quanto affermato da alcuni ricercatori i nostri soggetti con lesione del lobo frontale non riescano a raggiungere una prestazione paragonabile ai controlli una volta che hanno a disposizione facilitazioni esterne. La spiegazione può avvalersi delle seguenti considerazioni.

Innanzitutto, bisogna sottolineare che nel nostro studio si è utilizzato un differente protocollo sperimentale rispetto ai lavori di Alexander e coll. (47, 49) e di Turner (63): le differenze fondamentali risiedono nell'ordine di presentazione degli stimoli, nel numero di ripetizioni e nella modalità con cui è fornito il suggerimento. Nel presente studio, gli stimoli in entrambe le condizioni sperimentali sono presentati in modo randomizzato, mentre nei lavori citati sono state utilizzate una lista randomizzata (*unblocked*) e una lista con stimoli già organizzati secondo un criterio semantico (*blocked*). Si è deciso di fornire il suggerimento delle categorie senza organizzare le liste per verificare se i soggetti con lesioni del lobo frontale fossero in grado effettivamente di implementare il processo di apprendimento con una strategia esterna, lasciandoli liberi di poterla utilizzare oppure no. In secondo luogo, l'ordine di presentazione degli stimoli variava ad ogni ripetizione (si ripetevano solo le parole che il partecipante non aveva rievocato al tentativo precedente e gli si chiedeva di rievocare tutte le parole della lista, secondo il metodo di Buschke & Fuld) eliminando gli effetti di prima e di ultima posizione, quest'ultimo legato alla efficienza della memoria a breve termine. In ultimo, si è scelto di eseguire 15 ripetizioni per ogni lista così da verificare l'andamento dell'apprendimento fino al suo completamento.

E' verosimile che nella condizione con suggerimento il fatto che gli stimoli non siano già ordinati, ma venga chiesto ai partecipanti di organizzarli da sé comporti una maggior difficoltà del compito rispetto alla presentazione di liste *blocked*.

Si può quindi concludere che i soggetti con lesione del lobo frontale mostrano difficoltà di apprendimento sia quando debbono organizzare liberamente gli stimoli sia quando il criterio organizzativo sia fornito dall'esterno, mentre non presenterebbero difficoltà ad apprendere stimoli già preordinati (condizione che in parte attenua la necessità del soggetto di organizzare le tracce sia in fase di registrazione che di

rievocazione). Questi dati confermano il ruolo della corteccia frontale nelle strategie di organizzazione degli stimoli in compiti di apprendimento.

Nel giudicare l'effetto del suggerimento sulla prestazione, i cerebrolesi frontali e i controlli non sembrano differire, suggerendo che entrambi i gruppi si giovino ugualmente del suggerimento. E' vero, però, che il miglioramento indotto dal suggerimento mostrato dai soggetti sani è sottostimato per un effetto tetto conseguente alla scala di misura adottata.

Si segnala che nessun soggetto cerebroleso ha ottenuto un punteggio patologico al test di fluenze verbali né in chiave fonemica né semantica, e per quei soggetti che hanno eseguito anche il digit span non è stata riscontrata una prestazione patologica. Ciò indica che i pazienti cerebrolesi del nostro campione avevano una disfunzione esecutiva di lieve entità. Inoltre, i soggetti cerebrolesi non hanno conseguito una prestazione patologica né al Token Test né alle prove di denominazione, escludendo la presenza di problematiche afasiche di rilievo.

Le analisi condotte sui soggetti sani hanno rilevato una differenza significativa della prestazione offerta alle due liste, risultando la lista A più semplice della lista B. Questo comporta una differente sensibilità nel rilevare l'effetto del suggerimento a seconda della sequenza di presentazione delle liste; ovvero nel caso Seq A-B+, ai partecipanti è stata somministrata prima la lista facile (lista A) e poi la lista difficile (lista B) con il suggerimento, di conseguenza l'effetto del suggerimento risulta attenuato. Nel caso della sequenza contraria (Seq B-A+) invece l'effetto risulta amplificato.

Quindi si sono suddivisi i soggetti con lesioni del lobo frontale in base alla sequenza di somministrazione delle liste, in base all'emisfero coinvolto e in base alla compromissione dell'area 9; in tabella 3 sono mostrate le distribuzioni e si può verificare che i soggetti con lesioni sinistre sono risultati ben bilanciati per sequenza di somministrazione ed eziologia.

Dal confronto tra soggetti con lesione dell'area 9sx e lesione non coinvolgente quest'area non si è raggiunto un livello di significatività statistica per nessuna variabile considerata, però la potenza del test è risultata molto bassa (intorno a 5). I nostri dati quindi non sono dirimenti, ma se osserviamo le medie delle differenze tra le due

condizioni nei due gruppi ( $P_{diff}$  e  $IC_{diff}$ , vedi tabella 7) si possono osservare valori inferiori nel gruppo di soggetti con compromissione dell'area 9sx. Tale tendenza è a favore di un ruolo dell'area 9 sx nell'utilizzo di strategie organizzative durante processi di apprendimento in accordo a quanto descritto dal gruppo di Alexander e coll.

I due gruppi di soggetti con lesioni del lobo frontale differiscono dal punto di vista anatomico per la compromissione o meno dell'area 9 sx, ma comunque esiste una sovrapposizione di aree tra i due gruppi che può aver influito sul risultato delle analisi statistiche. Si segnala che si sono esclusi soggetti con rottura di aneurismi della comunicante anteriore, mentre sono stati inclusi soggetti cerebrolesi con eziologie differenti. I gruppi di soggetti cerebrolesi però sono bilanciati per eziologia e prevalentemente costituiti da soggetti con neoplasia primitiva cerebrale.

Dall'analisi di correlazione con i test preliminari, le prestazioni P in entrambe le condizioni sperimentali e l'indice di categorizzazione IC nella condizione con suggerimento sono correlati significativamente ai punteggi ottenuti sia al test di fluenza fonemica che al test di Weigl. Le fluenze verbali in chiave fonemica implicano la rievocazione di parole secondo una strategia fonemica e da studi di correlazione anatomo-funzionale sembrerebbe essere un compito a carico della corteccia dorso-laterale (95). Il test di Weigl è una prova che indaga la capacità del soggetto di organizzare gli stimoli secondo criteri impliciti che il soggetto deve identificare autonomamente.

Ulteriori dati a favore di un coinvolgimento della corteccia dorso-laterale della corteccia prefrontale nell'utilizzo di strategie categoriali, è la tendenza alla correlazione tra ridotta capacità di organizzazione categoriale e i voxel corrispondenti ad un'area della corteccia dorso-laterale prossima all'area 9sx.



## CONCLUSIONI

I soggetti con lesioni del lobo frontale sono compromessi non solo nell'escogitare spontaneamente strategie di apprendimento, ma anche nell'organizzare gli stimoli da ricordare secondo una regola fornita dall'esterno.

Quando si confrontano tra loro gruppi di soggetti con sede lesionale differente nell'ambito del lobo frontale, non si riscontrano differenze significative per ciò che riguarda la capacità di apprendere stimoli verbali organizzandoli in categorie semantiche. I dati non sono però conclusivi data la bassa potenza del test conseguente all'esiguità del campione. Ciononostante si possono osservare medie inferiori degli indici di apprendimento e di categorizzazione nel gruppo di soggetti con coinvolgimento dell'area 9; a favore di un coinvolgimento di quest'area o di aree della corteccia adiacenti sono anche i dati di correlazione anatomo-funzionali ricavate da tutti i soggetti partecipanti.

Per il futuro, ci proponiamo di ampliare il campione di soggetti con lesione frontale sinistra per raggiungere una numerosità del campione sufficientemente ampia per aumentare la potenza del test statistico.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Atkinson RC, Shiffrin RM. The control of short-term memory. *Sci Am* 1971 Aug;225:82-90.
- (2) Baddeley AD, Hitch GJ. Working memory. In: Bower G., ed. Recent advances in learning and motivation., New York: Accademic Press ed 1974:47-90.
- (3) Teuber H.L. The riddle of frontal-lobe function in man. In: J.M.Warren, K.Akert, eds. *The frontal Granular Cortex and Behavior.*, New York: McGraw-Hill ed 1964.
- (4) Squire LR. Mechanisms of memory. *Science* 1986 Jun 27;232:1612-1619.
- (5) Tulving E. Multiple memory systems and consciousness. *Hum Neurobiol* 1987;6:67-80.
- (6) Janowsky JS, Shimamura AP, Kritchevsky M, Squire LR. Cognitive impairment following frontal lobe damage and its relevance to human amnesia. *Behav Neurosci* 1989 Jun;103:548-560.
- (7) Shimamura AP, Janowsky JS, Squire LR. What is the role of frontal lobe damage in memory disorders? In: H.S.Levin, H.M.Eisemberg, A.L.Benton, eds. *Frontal Lobe Function and Dysfunction.*, New York, NY: Oxford University Press. ed 2010:174-195.
- (8) Drag LL, Bieliauskas LA, Kaszniak AW, Bohnen NI, Glisky EL. Source memory and frontal functioning in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2009 May;15:399-406.
- (9) Glisky EL, Rubin SR, Davidson PS. Source memory in older adults: an encoding or retrieval problem? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 2001 Sep;27:1131-1146.
- (10) Janowsky JS, Shimamura AP, Squire LR. Source memory impairment in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 1989;27:1043-1056.
- (11) Milner B, Corsi P, Leonard G. Frontal-lobe contribution to recency judgements. *Neuropsychologia* 1991;29:601-618.
- (12) Magherini A, Saetti MC, Berta E, Botti C, Faglioni P. Time ordering in frontal lobe patients: a stochastic model approach. *Brain Cogn* 2005 Aug;58:286-299.

- (13) Shimamura AP, Janowsky JS, Squire LR. Memory for the temporal order of events in patients with frontal lobe lesions and amnesic patients. *Neuropsychologia* 1990;28:803-813.
- (14) Butters MA, Kaszniak AW, Glisky EL, Eslinger PJ, Schacter DL. Recency discrimination deficits in frontal lobe patients. *Neuropsychology* 1994;8:343-353.
- (15) Hirst W, Volpe BT. Memory strategies with brain damage. *Brain Cogn* 1988 Dec;8:379-408.
- (16) Stuss DT, Alexander MP, Palumbo C, Buckle L., Sayer L, Pogue J. Organizational strategies of patients with unilateral or bilateral frontal lobe injury in word list learning tasks. *Neuropsychology* 1994;8:355-373.
- (17) Gershberg FB, Shimamura AP. Impaired use of organizational strategies in free recall following frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 1995 Oct;33:1305-1333.
- (18) Shimamura AP, Janowsky JS, Squire LR. What is the role of frontal lobe damage in memory disorders? In: H.S.Levin, H.M.Eisemberg, A.L.Benton, eds. *Frontal Lobe Function and Dysfunction.*, New York, NY: Oxford University Press. ed 1991:174-195.
- (19) Shimamura AP, Jurica PJ, Mangels JA, Gershberg FB. Susceptibility to Memory Interference Effects following Lobe Damage: finding from test of Paired-Associate Learning. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1995;7:144-152.
- (20) Moscovitch M. Memory and working-with-memory: a component process model based on modules and central systems. *J Cogn Neurosci* 1992;4:257-267.
- (21) Mangels JA, Gershberg FB, Shimamura AP, Knight RT. Impaired retrieval from remote memory in patients with frontal lobe damage. *Neuropsychology* 1996;10:32-41.
- (22) Katona G. *Organizing and Memorizing.*, New York: Columbia University Press ed 1940.
- (23) Bousfield W.A. The occurrence of clustering in recall of randomly arranged associates. *Journal of General Psychology* 1953;49:229-240.
- (24) JENKINS JJ, RUSSELL WA. Associative clustering during recall. *J Abnorm Psychol* 1952 Oct;47:818-821.

- (25) Tulving E. Subjective organization in free recall of "unrelated" words. *Psychol Rev* 1962 Jul;69:344-354.
- (26) Tulving E, Osler S. Transfer effects in whole/part free-recall learning. *Can J Psychol* 1967 Jun;21:253-262.
- (27) Mandler G. Words, lists, and categories: An experimental view of organized memory. In: J.L.Cowan, ed. *Studies in Thought and Language*, Tucson: University of Arizona Press. ed 1970.
- (28) Mandler G., Pearlstone Z. Free and constrained concept learning and subsequent recall. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour* 1966;5:126-131.
- (29) Mandler G. Organization and memory. In: K.W.Spence, J.T.Spence, eds. *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Theory and Research*, New York: Academic Press ed 1967.
- (30) Tulving E. Theoretical issue in free recall. In: T.R.Dixon, D.L.Horton, eds. *Verbal Behavior and General Behavior Theory*, Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall ed 1968.
- (31) Anderson J.R., Bower G.H. Recognition and retrieval processes in free recall. *Psychological Review* 1972;79:97-123.
- (32) Anderson J.R., Bower G.H. A propositional theory of recognition memory. *Memory and Cognition* 1974;2:406-412.
- (33) Petrides M. Deficits on conditional associative-learning tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 1985;23:601-614.
- (34) Goldman PS, Rosvold HE. Localization of function within the dorsolateral prefrontal cortex of the rhesus monkey. *Exp Neurol* 1970 May;27:291-304.
- (35) Konorski J. Some hypotheses concerning the functional organization of prefrontal cortex. *Acta Neurobiol Exp (Wars )* 1972;32:595-613.
- (36) Milner B. Some cognitive effects of frontal-lobe lesions in man. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1982 Jun 25;298:211-226.

- (37) Hirst W, Volpe BT. Memory strategies with brain damage. *Brain Cogn* 1988 Dec;8:379-408.
- (38) Eslinger PJ, Grattan LM. Altered serial position learning after frontal lobe lesion. *Neuropsychologia* 1994 Jun;32:729-739.
- (39) Gershberg FB, Shimamura AP. Impaired use of organizational strategies in free recall following frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 1995 Oct;33:1305-1333.
- (40) Incisa della Rocchetta A. Classification and recall of pictures after unilateral frontal or temporal lobectomy. *Cortex* 1986;22:189-211.
- (41) Milner B. Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br Med Bull* 1971 Sep;27:272-277.
- (42) Petrides M, Milner B. Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 1982;20:249-262.
- (43) Luria A.R., Tsvetkova L.S. The programming of constrictive activity in local brain injuries. *Neuropsychologia* 1964;2:95-107.
- (44) Nyberg L, Cabeza R, Tulving E. PET studies of encoding and retrieval: The HERA model. *Psychon Bull Rev* 1996;3:135-148.
- (45) Fletcher PC, Henson RN. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 2001 May;124:849-881.
- (46) Burgess PW, Shallice T. Confabulation and the control of recollection. *Memory* 1996 Jul;4:359-411.
- (47) Alexander MP, Stuss DT, Fansabedian N. California Verbal Learning Test: performance by patients with focal frontal and non-frontal lesions. *Brain* 2003 Jun;126:1493-1503.
- (48) Delis DC, Kramer J, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test (CVLT) Manual., San Antonio (TX): Psychological Corporation ed 1987.
- (49) Alexander MP, Stuss D, Gillingham S. Impaired list learning is not a general property of frontal lesions. *J Cogn Neurosci* 2009 Jul;21:1422-1434.

- (50) Sandrini M, Cappa SF, Rossi S, Rossini PM, Miniussi C. The role of prefrontal cortex in verbal episodic memory: rTMS evidence. *J Cogn Neurosci* 2003 Aug 15;15:855-861.
- (51) Becker S, Lim J. A computational model of prefrontal control in free recall: strategic memory use in the California Verbal Learning Task. *J Cogn Neurosci* 2003 Aug 15;15:821-832.
- (52) Mishkin M, Malamut B, Bachevalier J. Memories and habits: two neural systems. In: G.Lynch JLMaNMW, ed. *Neurobiology of Learning and Memory*, New York: Guilford Press ed 1984.
- (53) Frith CD, Bloxham CA, Carpenter KN. Impairments in the learning and performance of a new manual skill in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986 Jun;49:661-668.
- (54) Harrington DL, Haaland KY, Yeo RA, Marder E. Procedural memory in Parkinson's disease: impaired motor but not visuoperceptual learning. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990 Mar;12:323-339.
- (55) Bondi MW, Kaszniak AW. Implicit and explicit memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991 Mar;13:339-358.
- (56) Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain* 1988 Aug;111 ( Pt 4):941-959.
- (57) Sagar HJ, Sullivan EV, Gabrieli JD, Corkin S, Growdon JH. Temporal ordering and short-term memory deficits in Parkinson's disease. *Brain* 1988 Jun;111 ( Pt 3):525-539.
- (58) Sullivan EV, Sagar HJ. Nonverbal recognition and recency discrimination deficits in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Brain* 1989 Dec;112 ( Pt 6):1503-1517.
- (59) Sullivan EV, Sagar HJ. Double dissociation of short-term and long-term memory for nonverbal material in Parkinson's disease and global amnesia. A further analysis. *Brain* 1991 Apr;114 ( Pt 2):893-906.
- (60) Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 1991 Oct;114 ( Pt 5):2095-2122.

- (61) Daum I, Schugens MM, Spieker S, Poser U, Schonle PW, Birbaumer N. Memory and skill acquisition in Parkinson's disease and frontal lobe dysfunction. *Cortex* 1995 Sep;31:413-432.
- (62) Faglioni P, Botti C, Scarpa M., Ferrari V., Saetti MC. "Learning and forgetting processes in Parkinson's disease: A model-based approach to disentangling storage, retention and retrieval contributions". *Neuropsychologia* 1997;35:767-779.
- (63) Turner MS, Cipolotti L, Yousry T, Shallice T. Qualitatively different memory impairments across frontal lobe subgroups. *Neuropsychologia* 2007 Apr 8;45:1540-1552.
- (64) Stuss DT, Levine B. Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annu Rev Psychol* 2002;53:401-433.
- (65) Stuss DT, Alexander MP, Shallice T, et al. Multiple frontal systems controlling response speed. *Neuropsychologia* 2005;43:396-417.
- (66) Campbell AW. *Histological Studies on the Localisation of Cerebral Function*. Cambridge: University Press, 1905.
- (67) Brodmann K. Beitrage zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde. III. Mitteilung. Die Ridenfelder der niederen Affen. *Journal fur Psychologie und Neurologie* 1905;4:177-226.
- (68) Brodmann K. Beitrage zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde. VI. Mitteilung. Die Cortexgliederung des Menschen. *Journal fur Psychologie und Neurologie* 1908;10:231-246.
- (69) Brodmann K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaue*. Leipzig: Barth., 1909.
- (70) Brodmann K. *Physiologie des Gehirns*. In: Bruns P., ed. *Neue Deutsche Chirurgie* Stuttgart: Enke., 1914:85-426.
- (71) Talairach J., Tournoux P. *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*., New York: Thieme. ed New York: Thieme., 1988.
- (72) Brett M., Johnsrude IS., Owen AM. The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience* 2002;3:243-249.

- (73) Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr* 1994 Mar;18:192-205.
- (74) Petrides M, Pandya DN. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *Eur J Neurosci* 2002 Jul;16:291-310.
- (75) Petrides M, Pandya DN. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci* 1999 Mar;11:1011-1036.
- (76) Yeterian EH, Pandya DN, Tomaiuolo F, Petrides M. The cortical connectivity of the prefrontal cortex in the monkey brain. *Cortex* 2012 Jan;48:58-81.
- (77) Petrides M, Tomaiuolo F, Yeterian EH, Pandya DN. The prefrontal cortex: comparative architectonic organization in the human and the macaque monkey brains. *Cortex* 2012 Jan;48:46-57.
- (78) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov;12:189-198.
- (79) De Renzi E., Vignolo L. The token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain* 1962 Dec;85:665-678.
- (80) Capitani E., Laiacona M. Composite neuropsychological batteries and normative values. Standardization based on equivalent scores, with a review on published data. *J Clin Exp Neuropsychology* 1997;19:795-809.
- (81) Spinnler H., Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *Italian Journal of Neurological Sciences* 1987;S8:1-20.
- (82) Venneri A., Molinari M.A., Pentore R, Cotticelli B., Nichelli P., Caffarra P. "Shortened Stroop color-word test: its application in Alzheimer's disease". *Advanced in the Bioscience: Alzheimer's disease and related disorder's Pergamon Press* 1993;82:81-82.
- (83) Caffarra P., Vezzadini G., Dieci F., Zonato F, Venneri A. "Una versione abbreviata del test di Stroop: dati normativi nella popolazione italiana". *Nuova rivista di neurologia* 2002;12.



- (84) 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* 1986;Ott-Dic 67:477-506.
- (85) Laiacona M., Barbarotto RTCCE. Dissociazioni semantiche intercategoriali: descrizione di una batteria standardizzata e dati normativi. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria* 1993;54:209-248.
- (86) Orsini A, Grossi D, Capitani E, Laiacona M, Papagno C, Vallar G. Verbal and spatial immediate memory span: normative data from 1355 adults and 1112 children. *Ital J Neurol Sci* 1987 Dec;8:539-548.
- (87) Bortolini U., Tagliavini C., Zampolli A. Lessico di frequenza della lingua italiana contemporanea., Garzanti, Milano ed 1972.
- (88) Buschke H, Fuld PA. Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology* 1974 Nov;24:1019-1025.
- (89) New PFJ, Scott WR. Computer Tomography of the brain and orbit (Emi-Scanning). Baltimore: William & Winkins, 1975.
- (90) Luzzatti C, Scotti G, Gattoni A. Further suggestions for cerebral CT localization. *Cortex* 1979;15:483-490.
- (91) Mazzocchi F, Vignolo LA. Computer assisted tomography in neuropsychological research: a simple procedure for lesion mapping. *Cortex* 1978;14:136-144.
- (92) Hsieh J. Computer tomography: principles, design, artifacts and recent advances Bellingham WA: SPIE Press, 2003.
- (93) Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol* 2000;12:191-200.
- (94) Rorden C, Karnath HO, Bonilha L. Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci* 2007 Jul;19:1081-1088.
- (95) Chapados C, Petrides M. Impairment only on the fluency subtest of the Frontal Assessment Battery after prefrontal lesions. *Brain* 2013 Oct;136:2966-2978.

## APPENDICE 1

Lista A															
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
Grigio															
Vetro															
Scarpa															
Ferro															
Giacca															
Giallo															
Borsa															
Rosa															
Gomma															

Lista B															
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
Gatto															
Libro															
Bocca															
Piatto															
Polso															
Gallo															
Petto															
Lupo															
Palla															

## APPENDICE 2

Soggetti con area 9 sx risparmiata

Paz. F01				
Maschio; Età 30 anni; Scolarità 18 anni				
TEST	P.G.	P.c.	P.E.	
MMSE	30	30		Normale
Token test	34,5	32,5		2
Denom di figure	48/48			100%
Digit Span	6	5,25		4
Fluenze fonemiche	54	49		4
Fluenza semantica	22	19,5		4
Test di Stroop				
Tempo	10	22,75		3
Errori	0	0		4
Test di Weigl	15	11,5		4

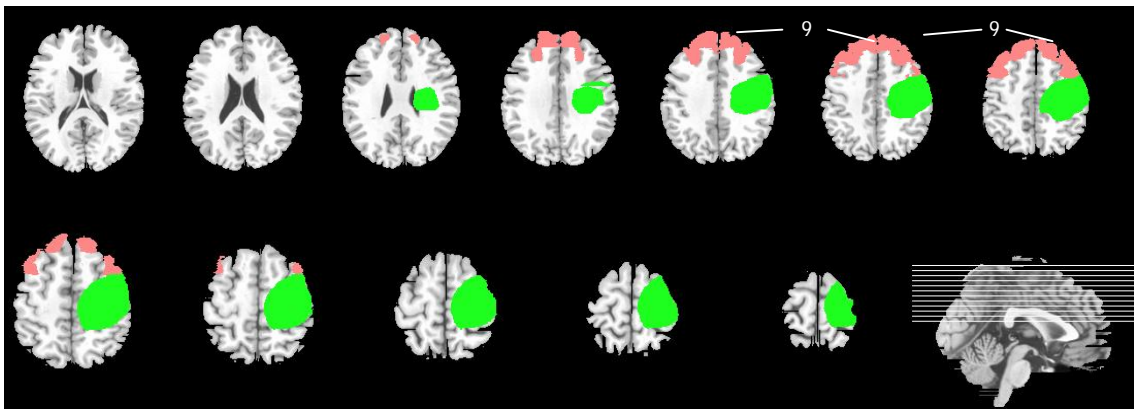


Fig. A-1: rappresentazione della lesione del soggetto F01 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). La lesione è adiacente l'area 9, ma senza sovrapposizioni. In tabella A sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	B	A	-6 a -65	-44 a 13	21 a 78

Paz. F02				
Maschio; Età 40 anni; Scolarità 13 anni				
TEST	P.G.	P.c.	P.E.	
MMSE	30	30	Normale	
Token test	36	33,5	4	
Denom di figure	78/80		97,5/%	
Digit Span	6	5,5	4	
Fluenze fonemiche	62	58	4	
Fluenza semantica	25	24	4	
Test di Stroop				
Tempo	16	22,25	3	
Errori	2	2,75	2	
Test di Weigl	13	10,25	3	

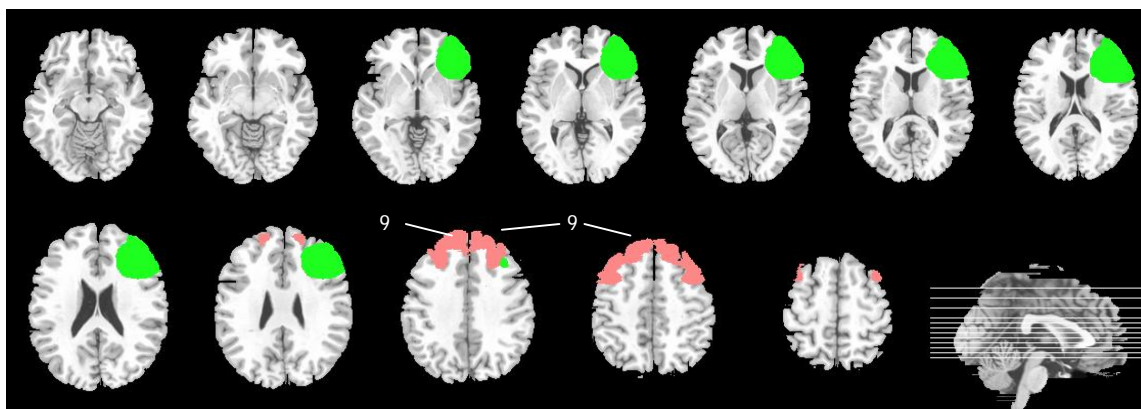


Fig. A-2: rappresentazione in MRicro della lesione del soggetto F02 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	A	B	-64 a -18	9 a 59	-7 a 33

Paz. F03			
Femmina; Età 34 anni; Scolarità 8 anni			
TEST	P.G.	P.c.	P.E.
MMSE	30	30	Normale
Token test	35	33,75	4
Denom di figure	80/80		100%
Digit Span	n.d.		
Fluenze fonemiche	32	33	4
Fluenza semantica	19	20	4
Test di Stroop			
Tempo	10	16,5	4
Errori	0	0	4
Test di Weigl	12	10,75	4

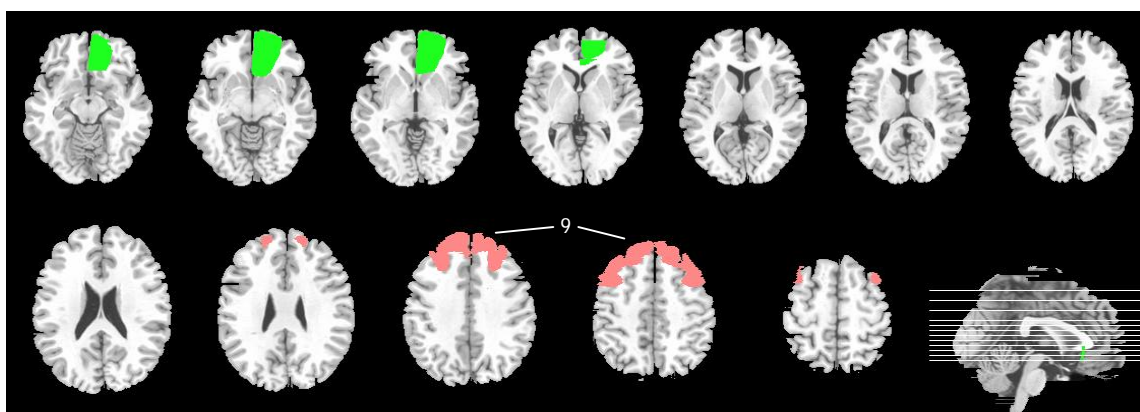


Fig. A-3: rappresentazione in MRicro della lesione del soggetto F03 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	A	B	-35 a -1	67 a 13	-13 a +3

Paz. F04			
Maschio; Età 68 anni; Scolarità 5 anni			
TEST	P.G.	P.C.	P.E.
MMSE	30	30	Normale
Token test	31	31,75	3
Denom di figure	69/80		normale
Digit Span	n.d.		
Fluenze fonemiche	22	30	3
Fluenza semantica	16	19	4
Test di Stroop			
Tempo	18,5	7,25	4
Errori	0	0	4
Test di Weigl	6	7	2

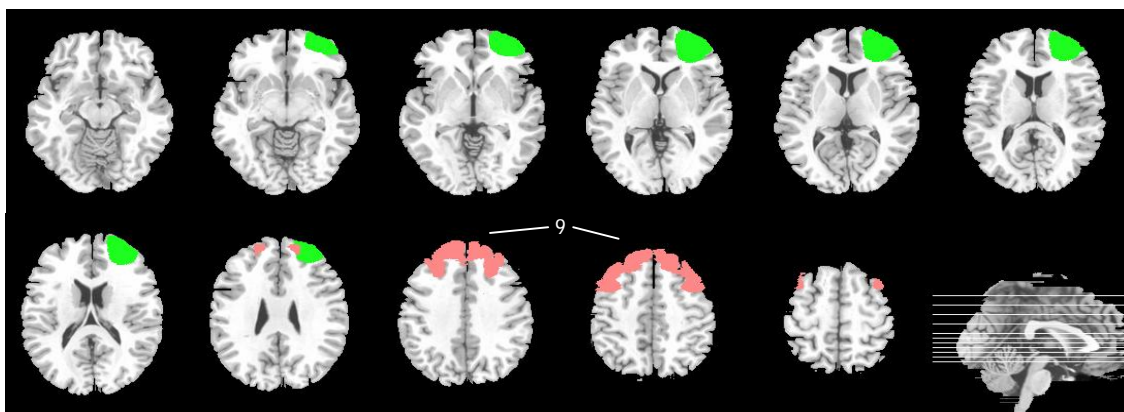


Fig. A-4: rappresentazione in MRICro della lesione del soggetto F04 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Ictus	A	B	-50 a -16	+35 a +68	-13 a +26

Paz. F05			
Femmina; Età 31 anni; Scolarità 8 anni			
TEST	P.G.	P.C.	P.E.
MMSE	30	30	Normale
Token test	35	33,75	4
Denom di figure	81/82		98,8%
Digit Span	6	5,75	4
Fluenze fonemiche	24	25	2
Fluenza semantica	15	15,5	3
Test di Stroop			
Tempo	13	21,75	3
Errori	0	0	4
Test di Weigl	9	7,75	3

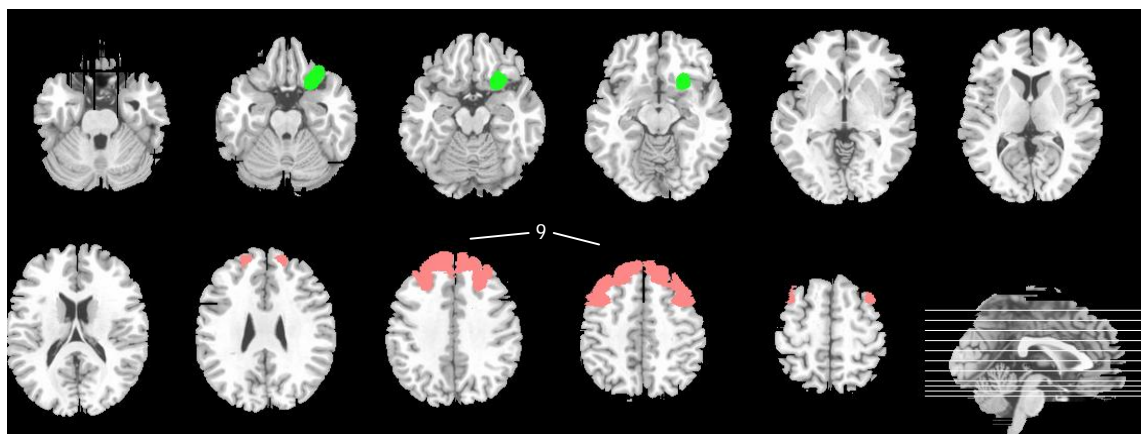
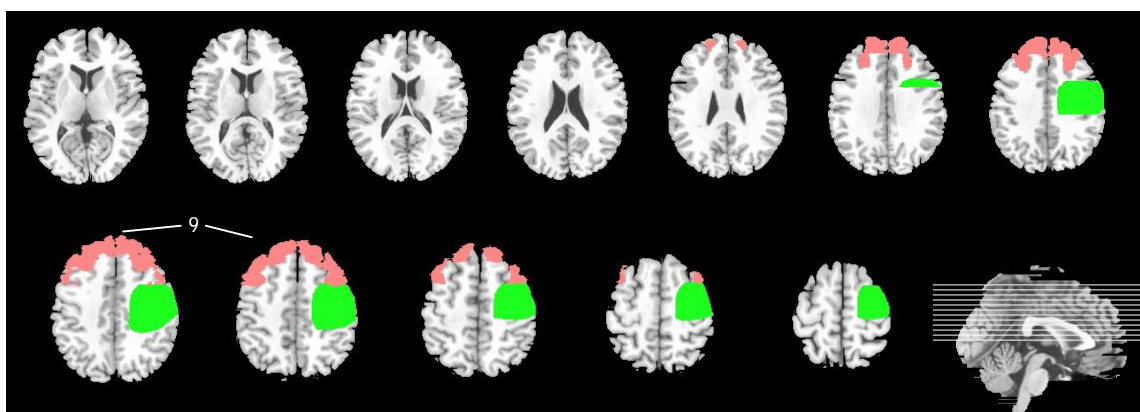


Fig. A-5: rappresentazione in MRicro della lesione del soggetto F05 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	B	A	-40 a -19	+9 a +33	-24 a -9

Paz. F06				
Maschio; Età 47 anni; Scolarità 8 anni				
TEST	P.G.	P.c.	P.E.	
MMSE	30	30	normale	
Token test	32,5	31,5	2	
Denom di figure	75/82		91,4%	
Digit Span	6	6	4	
Fluenze fonemiche	32	34	4	
Fluenza semantica	11	12,5	2	
Test di Stroop				
Tempo	22,5	22	3	
Errori	2	1,75	2	
Test di Weigl	9	8	2	

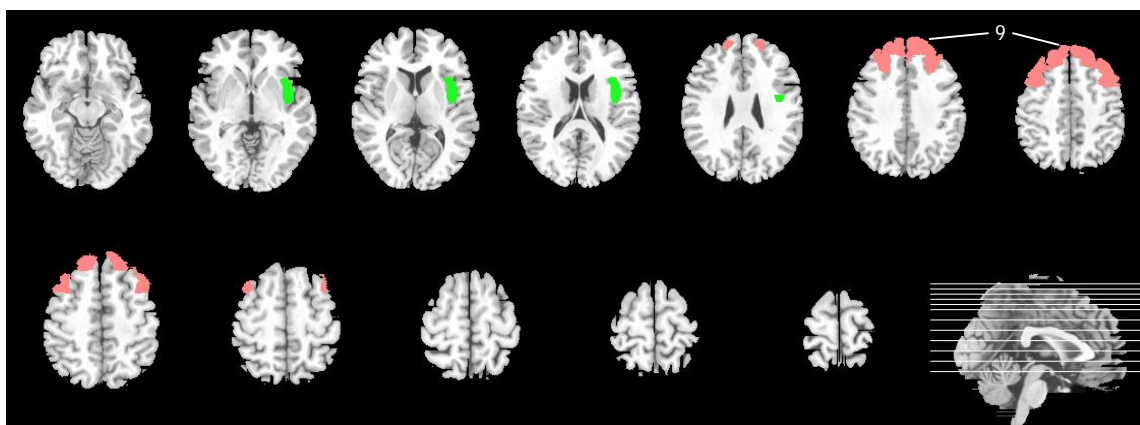


**Fig. A-6:** rappresentazione in MRICro della lesione del soggetto F06 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	B	A	-65 a -16	-34 a +17	+29 a +62



Paz. F08				
Femmina; Età 75 anni; Scolarità 8 anni				
TEST	P.G.	P.c.	P.E.	
MMSE	29	30	normale	
Token test	34	34,25	4	
Denom di figure	69/80		normale	
Digit Span	n.d.			
Fluenze fonemiche	22	27	3	
Fluenza semantica	12	15,5	3	
Test di Stroop				
Tempo	41,5	31,5	2	
Errori	0	0	4	
Test di Weigl	10	10,25	3	



**Fig. A-7:** rappresentazione in MRICro della lesione del soggetto F08 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	B	A	-61 a -1	-37 a +71	-11 a 68

Paz. F11				
Maschio; Età 22 anni; Scolarità 12 anni				
TEST	P.G.	P.C.	P.E.	
MMSE	30	30		normale
Token test	35,5	33		4
Denom di figure	n.d.			
Digit Span	n.d.			
Fluenze fonemiche	35	29		3
Fluenza semantica	20	18		4
Test di Stroop				
Tempo	15	30,75		2
Errori	0	0		4
Test di Weigl	13	10,25		3

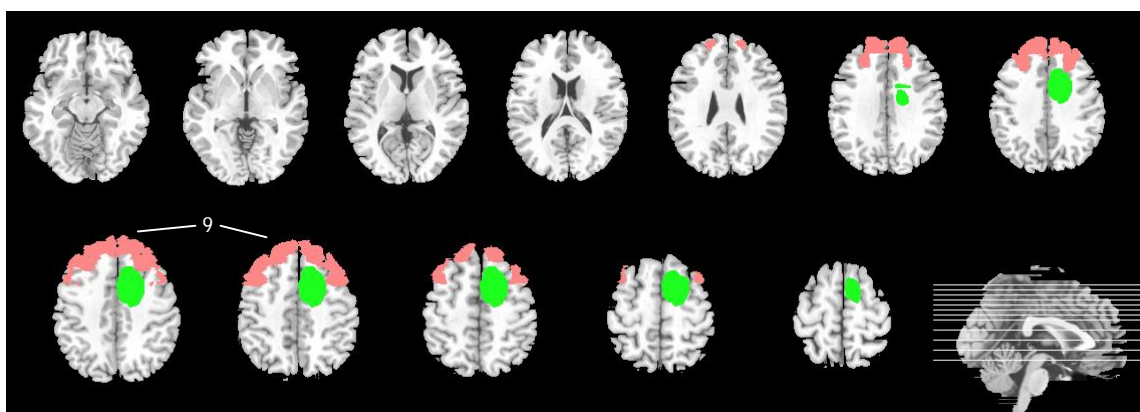


Fig. A-8: rappresentazione in MRicro della lesione del soggetto F11 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	B	A	-29 a -2	-13 a +29	+27 a +66

Paz. F12				
Femmina; Età 34 anni; Scolarità 13 anni				
TEST	P.G.	P.C.	P.E.	
MMSE	29	28,75	normale	
Token test	33,5	31	2	
Denom di figure	82/82		100%	
Digit Span	4	3,5	1	
Fluenze fonemiche	24	19	1	
Fluenza semantica	12	10,5	1	
Test di Stroop				
Tempo	32	40,75	0	
Errori	2	3,25	1	
Test di Weigl	12	9,25	3	

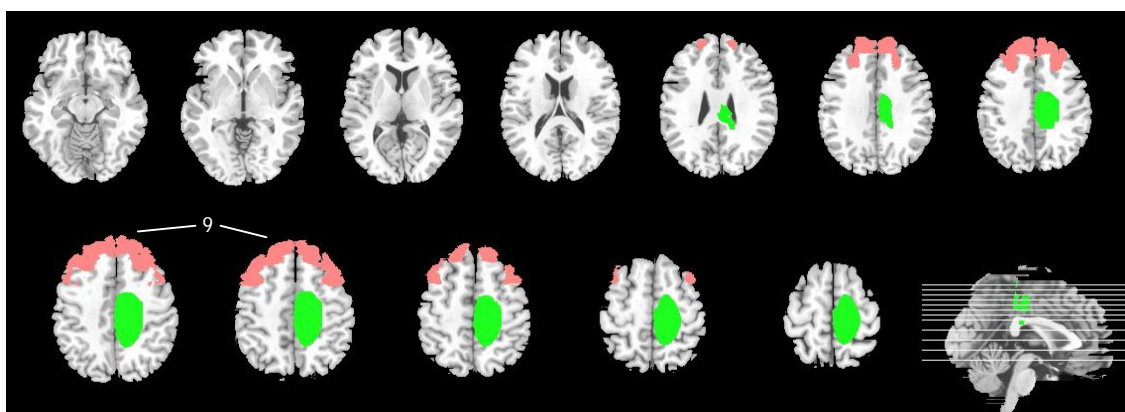


Fig. A-9: rappresentazione in MRICro della lesione del soggetto F12 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	A	B	-29 a -1	-50 a +2	+25 a +75

Paz. F15				
Maschio; Età 73 anni; Scolarità 18 anni				
TEST	P.G.	P.C.	P.E.	
MMSE	26	25,9	normale	
Token test	36	36	4	
Denom di figure	80/80		normale	
Digit Span	6	5,5	4	
Fluenze fonemiche	14	10	0	
Fluenza semantica	10	9,5	1	
Test di Stroop				
Tempo	30	21,75	1	
Errori	0	0	4	
Test di Weigl	12	10,25	3	

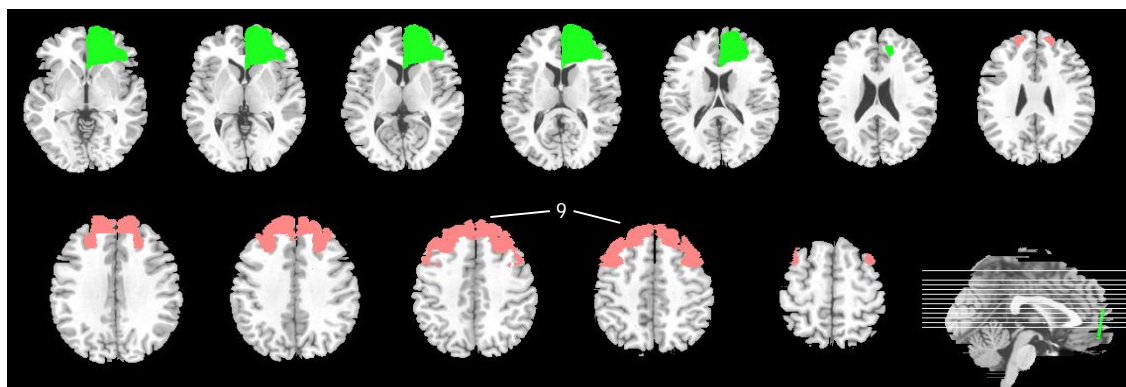


Fig. A-10: rappresentazione in MRIcro della lesione del soggetto F15 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	A	B	-48 a -1	+19 a +72	-17 a +18

Paz. F18				
Maschio; Età 28 anni; Scolarità 13 anni				
TEST	P.G.	P.C.	P.E.	
MMSE	30	30	normale	
Token test	36	36	4	
Denom di figure	80/80		normale	
Digit Span	6	5,5	4	
Fluenze fonemiche	53	47	4	
Fluenza semantica	23	21	4	
Test di Stroop				
Tempo	7	18	4	
Errori	0	0	4	
Test di Weigl	15	15	4	

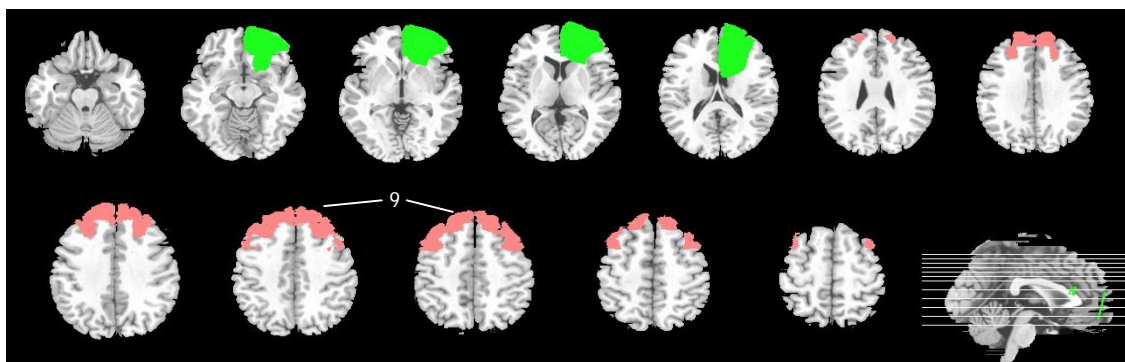


Fig. A-11: rappresentazione in MRIcro della lesione del soggetto F18 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	B	A	-53 a -1	+4 a +76	-22 a +20

Paz. F21			
Femmina; Età 60 anni; Scolarità 12 anni			
TEST	P.G.	P.C.	P.E.
MMSE	30	30	Normale
Token test	32	30,25	2
Denom di figure	76/80		normale
Digit Span	n.d.		
Fluenze fonemiche	30	29	3
Fluenza semantica	10	10,5	1
Test di Stroop			
Tempo	16,1	13,1	4
Errori	0	0	4
Test di Weigl	13	11	4

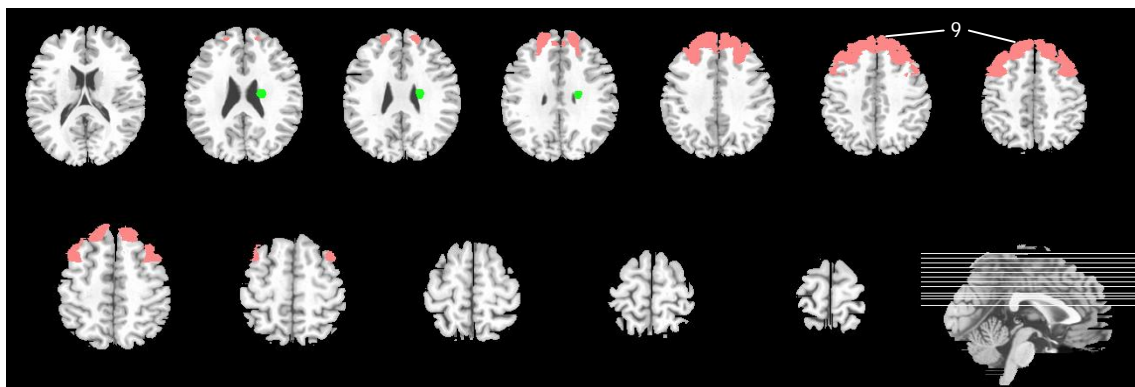


Fig. A-12: rappresentazione in MRIcro della lesione del soggetto F21 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Ictus	B	A	-27 a -17	-17 a -5	+23 a +30

Paz. F22				
Maschio; Età 70 anni; Scolarità 8 anni				
TEST	P.G.	P.C.	P.E.	
MMSE	29	30	normale	
Token test	34	34	4	
Denom di figure	n.d.			
Digit Span	n.d.			
Fluenze fonemiche	31	36	4	
Fluenza semantica	15	18	4	
Test di Stroop				
Tempo	23,5	13,5	4	
Errori	0	0	4	
Test di Weigl	13	13	4	

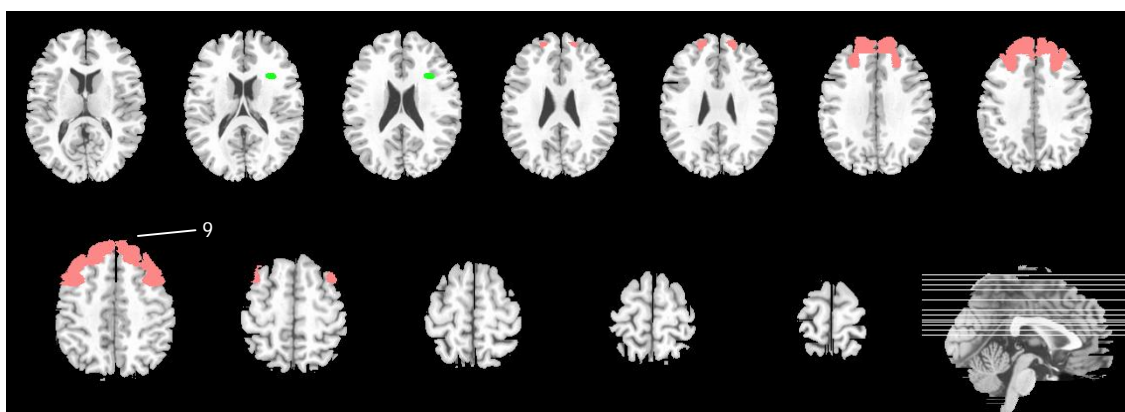


Fig. A-13: rappresentazione in MRIcro della lesione del soggetto F22 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Ictus	B	A	-38 a -27	+16 a +21	+15 a +22

Paz. F25				
Maschio; Età 60 anni; Scolarità 8 anni				
TEST	P.G.	P.C.	P.E.	
MMSE	30	30	normale	
Token test	35	34,5	4	
Denom di figure	46/48		95,83%	
Digit Span	4	4	1	
Fluenze fonemiche	42	50	4	
Fluenza semantica	14	17	3	
Test di Stroop				
Tempo	31,5	26,25	3	
Errori	0	0	4	
Test di Weigl	7	6,5	1	

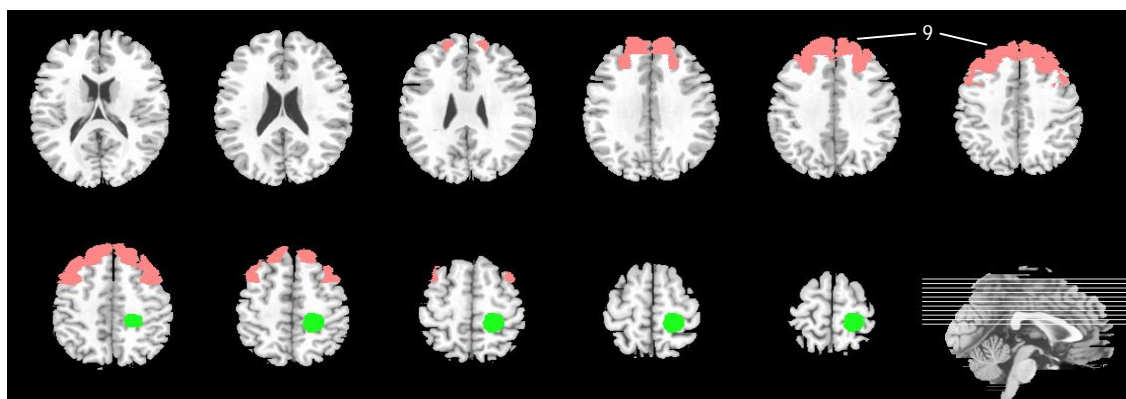


Fig. A-14: rappresentazione in MRIcro della lesione del soggetto F25 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	A	B	-33 a -12	-44 a -23	+46 a +78



## APPENDICE 3

Soggetti del gruppo Gr9+ con compromissione dell'area 9sx

Paz. F07				
Maschio; Età 47 anni; Scolarità 8 anni				
TEST	P.G.	P.c.	P.E.	
MMSE	30	30	normale	
Token test	29	28	1	
Denom di figure	45/48		93,75%	
Digit Span	5	5	3	
Fluenze fonemiche	10	12	0	
Fluenza semantica	10	11,5	1	
Test di Stroop				
Tempo	30,5	30	2	
Errori	3	2,75	2	
Test di Weigl	12	11	4	

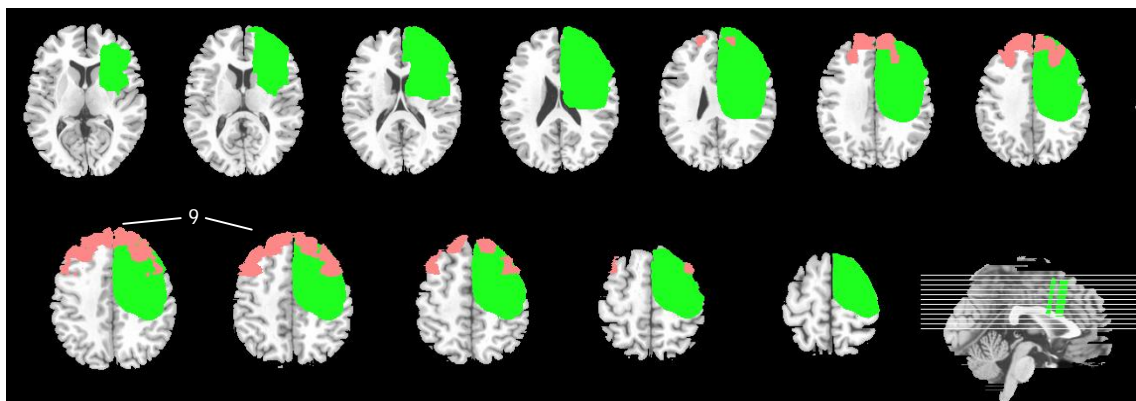


Fig. B-1: rappresentazione in MRIcro della lesione del soggetto F07 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	B	A	-61 a -1	-37 a +71	-11 a 68

Paz. F10				
Maschio; Età 19 anni; Scolarità 13 anni				
TEST	P.G.	P.c.	P.E.	
MMSE	30	30		normale
Token test	33,5	31		2
Denom di figure	80/82			97,5%
Digit Span	5	4,5		2
Fluenze fonemiche	31	25		2
Fluenza semantica	14	11,5		1
Test di Stroop				
Tempo	8	23,75		3
Errori	0	0		4
Test di Weigl	7	4,25		0

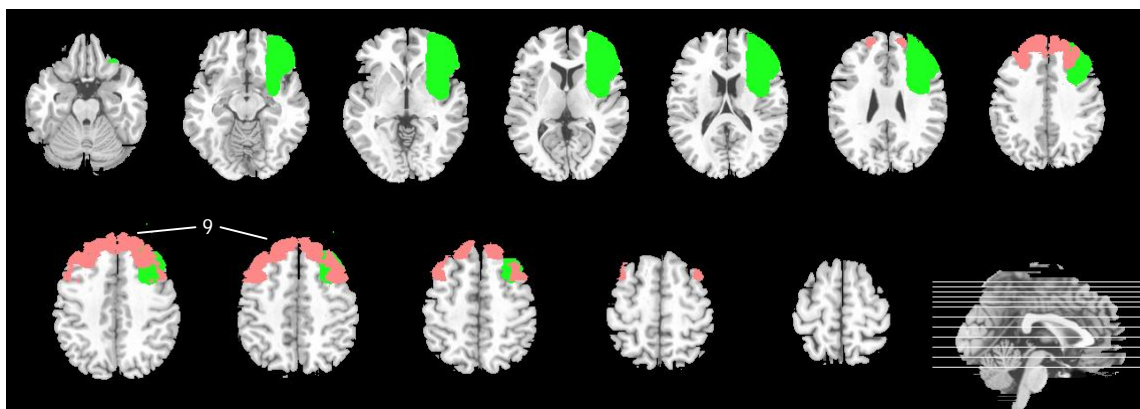


Fig. B-2: rappresentazione in MRICro della lesione del soggetto F10 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	A	B	-61 a -23	-9 a +65	-22 a +46

Paz. F13				
Maschio; Età 69 anni; Scolarità 13 anni				
TEST	P.G.	P.C.	P.E.	
MMSE	29	28,86	normale	
Token test	28,5	26,75	1	
Denom di figure	71/80		normale	
Digit Span	n.d.			
Fluenze fonemiche	19	18	1	
Fluenza semantica	11	12	1	
Test di Stroop				
Tempo	n.d.			
Errori	n.d.			
Test di Weigl	6	4,5	1	

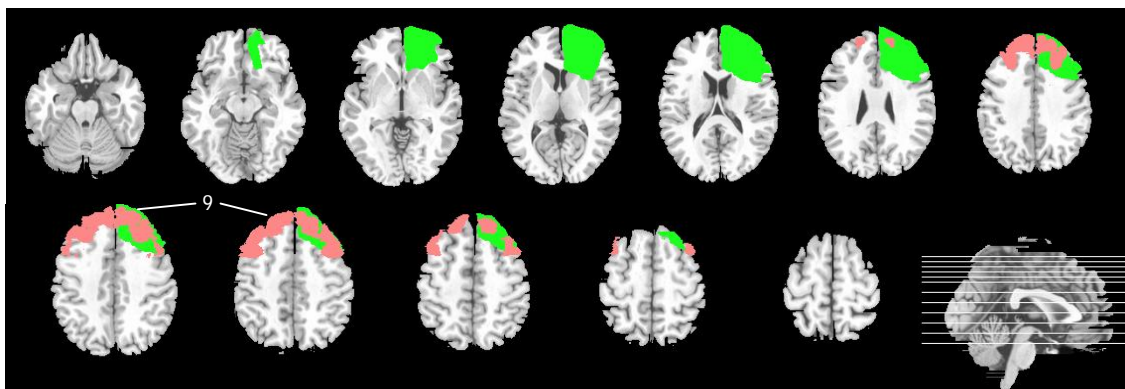


Fig. B-3: rappresentazione in MRIcro della lesione del soggetto F13 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	A	B	-61 a -4	+13 a +75	-17 a +51

Paz. F19				
Maschio; Età 73 anni; Scolarità 5 anni				
TEST	P.G.	P.c.	P.E.	
MMSE	29	30	normale	
Token test	30	31	2	
Denom di figure	80/80		normale	
Digit Span	n.d.			
Fluenze fonemiche	19	28	3	
Fluenza semantica	15	20	4	
Test di Stroop				
Tempo	25	11,25	4	
Errori	0	0	4	
Test di Weigl	9	10,25	3	

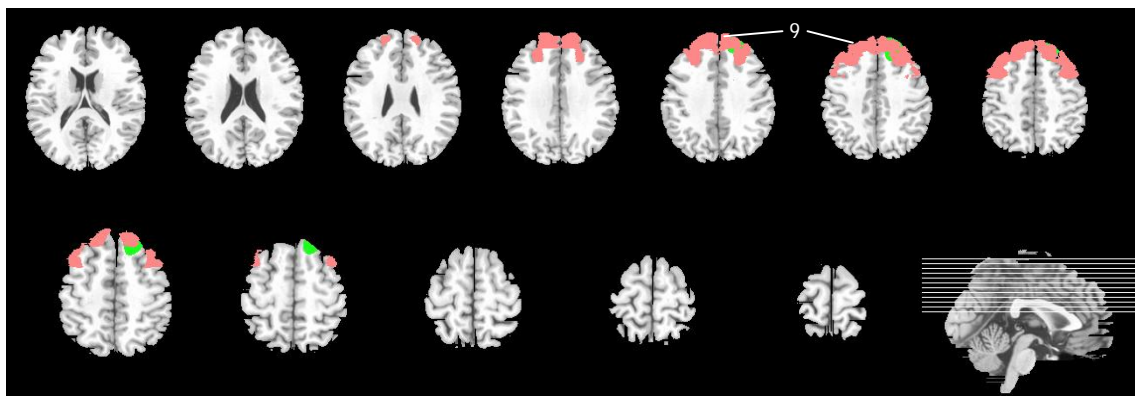


Fig. B-4: rappresentazione in MRIcro della lesione del soggetto F19 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	B	A	-34 a -10	+21 a +56	+ 26 a +58

Paz. F28				
Maschio; Età 41 anni; Scolarità 23 anni				
TEST	P.G.	P.C.	P.E.	
MMSE	30	30	normale	
Token test	36	36	4	
Denom di figure	81/82		98,78%	
Digit Span	9	8,25	4	
Fluenze fonemiche	43	34	4	
Fluenza semantica	24	21	4	
Test di Stroop				
Tempo	19,5	27,5	2	
Errori	1	2,25	2	
Test di Weigl	12	8,5	2	

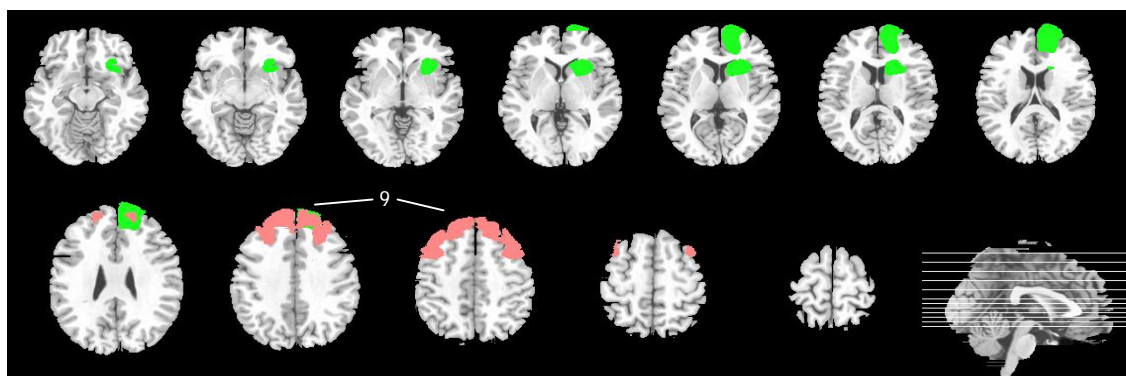


Fig. B-5: rappresentazione in MRIcro della lesione del soggetto F28 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	B	A	-39 a -3	+36 a +71	-14 a +36

Paz. F29			
Maschio; Età 59 anni; Scolarità 13 anni			
TEST	P.G.	P.C.	P.E.
MMSE	28	27,49	normale
Token test	35	33,25	4
Denom di figure	n.d.		
Digit Span	n.d.		
Fluenze fonemiche	8	6	0
Fluenza semantica	17	17	3
Test di Stroop			
Tempo	67	64	0
Errori	0	0	4
Test di Weigl	12	10	3

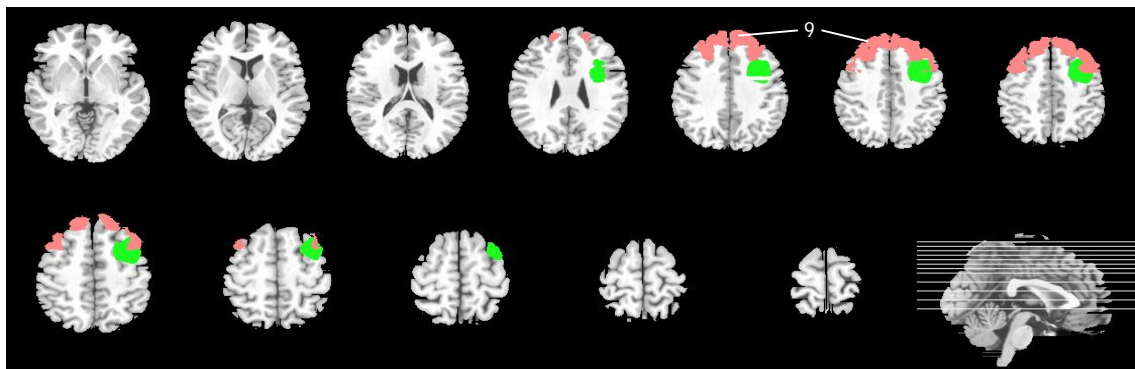


Fig. B-6: rappresentazione in MRIcro della lesione del soggetto F29 (verde) e dell'area 9 di Brodmann (rosa). In tabella B sono riportate le coordinate secondo Talairach.

Eziologia	Ordine liste		Sede della lesione (Coordinate secondo Talairach)		
	LsS	LcS	x	y	z
Neoplasia	A	B	Da -18 a -44	Da -4 a +27	Da +20 a +59