



Primo corso di perfezionamento:
Neurologia Cognitiva

 International School
of Neurological Sciences
Sezione di Neuro-oncologia, Epilessia e Nutrizione



International School University
ISOLA SAN SERVOLO - VENEZIA

27/28
Aprile 2018



STUDIO NEUROPSICOLOGICO PREOPERATORIO, CONTROLLO INTRAOPERATORIO E FOLLOW UP POST CHIRURGICO

Marco Ciavarro, PhD

I.R.C.C.S. NEUROMED, U.O.C. Neurochirurgia;

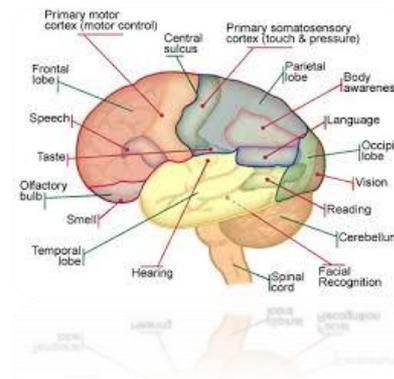
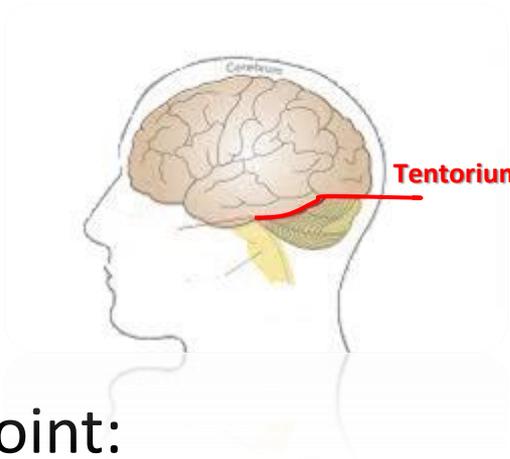
Dipartimento di Neuroscienze «*Giampaolo Cantore*» Pozzilli (IS)

marcociavarro@gmail.com

La chirurgia dei tumori cerebrali primitivi

I **gliomi** sono i tumori intrassiali primitivi più frequenti nell'adulto.

Presentano caratteristiche **infiltrative** e sono localizzati prevalentemente a livello **sovratentoriale** ($\approx 80\%$); nel 25% dei casi coinvolgono **strutture critiche e aree eloquenti**.



Cognition and brain tumours

'Cognition' refers to the conscious mental processes that our brain is responsible for. These include thinking, understanding, learning, attention/concentration, problem solving, planning and making decisions.

The physical presence of a tumour in the brain can affect the way your brain works, causing problems with (impairing) the functions it controls. This is known as 'cognitive impairment'.

The location of your tumour, the treatments you have and the unique way your own body works will play a part in whether, and how severely, your cognition is affected.

In this fact sheet:

- What is 'cognitive impairment'?
- Types of cognitive impairment
- Factors affecting cognitive impairment
- Coping strategies
- Answers to some common questions you may have about cognitive difficulties

- End-point:
 - Allungamento della sopravvivenza
 - Aumento del periodo libero da malattia
 - **Qualità della vita**
 - **Preservazione delle funzioni cognitive**

Tumori endocranici primitivi: incidenza, clinica e fattori prognostici

REVIEW

The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary

David N. Louis¹ · Arie Perry² · Guido Reifenberger^{3,4} · Andreas von Deimling^{4,5} · Dominique Figarella-Branger⁶ · Webster K. Cavenee⁷ · Hiroko Ohgaki⁸ · Otmar D. Wiestler⁹ · Paul Kleihues¹⁰ · David W. Ellison¹¹

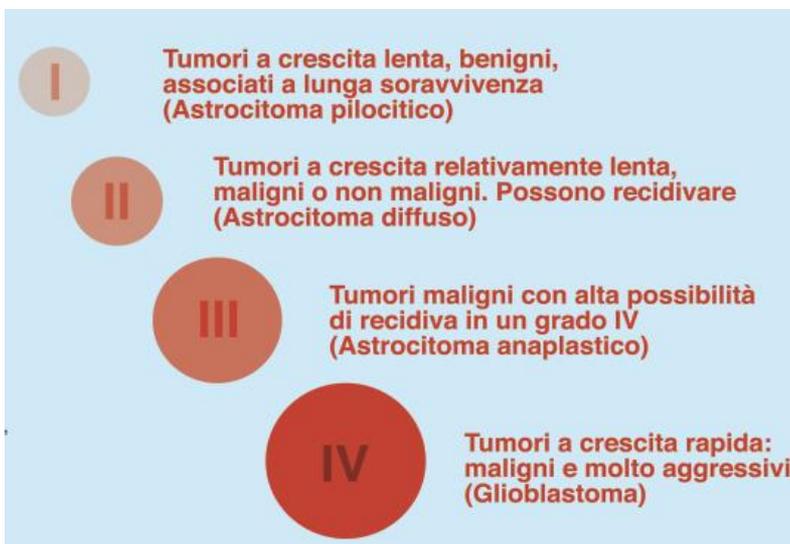


Aiom
Associazione Italiana di Neurologia Medica

Linee guida

NEOPLASIE CEREBRALI

Edizione 2017
Aggiornato 27 ottobre 2017



Astrocitoma grado I e II	4%
Oligodendroglioma grado II	4%
Astrocitoma anaplastico grado III	35%
Glioblastoma multiforme grado IV	50%
Oligoastrocitoma anaplastico grado III	4%
Oligodendroglioma anaplastico grado III	2%
Ependimoma, ependimoma anaplastico, etc.	Rari

Tumori endocranici primitivi: incidenza, clinica e fattori prognostici

- Età di insorgenza o manifestazione:
 - Gliomi di basso grado (tra i 18 e i 40 anni);
 - Tumori astrocitari più aggressivi (tra i 40 e i 70 anni).

Tra il 60 e il 75% presenta crisi epilettiche all'esordio

Handb Clin Neurol. 2016 ; 134: 267–285. doi:10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5.

Epilepsy and brain tumors

DARIO J. ENGLOT^{1,2}, **EDWARD F. CHANG**^{1,2}, and **CHARLES J. VECHT**^{3,*}

¹UCSF Comprehensive Epilepsy Center, University of California San Francisco, San Francisco, California, USA

²Department of Neurological Surgery, University of California San Francisco, San Francisco, California, USA

Gliomi: fattori prognostici

- Fattori prognostici sfavorevoli:
 - Dimensione del tumore;
 - Tumori che infiltrano entrambi gli emisferi cerebrali;
 - Deficit neurologici;
 - Presa di contrasto irregolare alla RMN cerebrale;
 - Età > 40 anni.
- Fattori che possono influenzare significativamente la prognosi:
 - **Caratteristiche istopatologiche e molecolari**;
 - Tumor location;
 - **Estensione del residuo tumorale.**

Gliomi: il trattamento chirurgico

J Neurosurg 117:204–211, 2012

Extent of tumor removal and molecular markers in cerebral glioblastoma: a combined prognostic factors study in a surgical series of 105 patients

Clinical article

MAURIZIO SALVATI, M.D.,¹ ANGELO PICCHIERRI, M.D.,² MANOLO PICCIRILLI, M.D.,²
GIACOMA MARIA FLORIANA BRUNETTO, M.D.,² ALESSANDRO D'ELIA, M.D.,²
SPARTACO ARTIZZU, M.D.,² FRANCESCA SANTORO, M.D.,³ ANTONIETTA ARCELLA, M.D.,¹
FELICE GIANGASPERO, M.D.,¹ ALESSANDRO FRATI, M.D.,¹ LUCA SIMIONE, M.Sc.,⁴
AND ANTONIO SANTORO, M.D.²

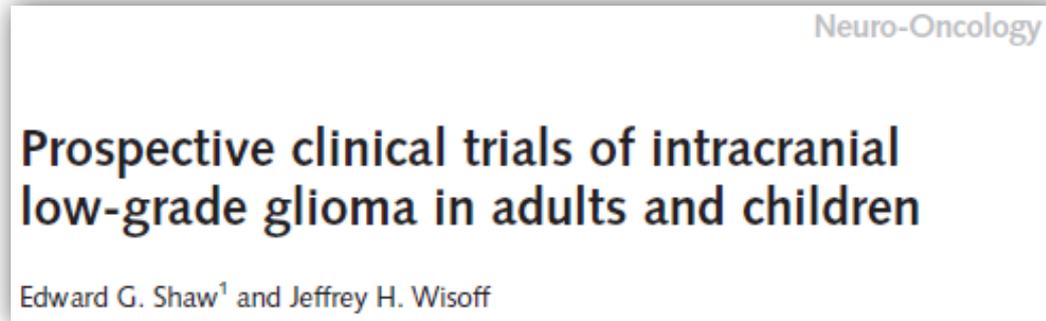
TABLE 1: Multiple regression analysis results with the dependent variable as survival for 105 patients with glioblastomas*

Factor	β	t	p Value
surgical removal	-0.6254	-12.6149	<0.001
YKL-40	-0.3867	-7.2785	<0.001
MGMT	-0.1705	-3.2537	<0.01

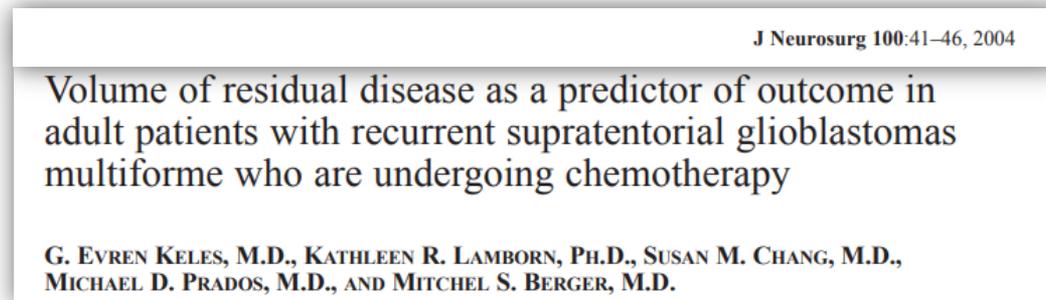
* $R^2 = 0.7662$; adjusted $R^2 = 0.7593$; $F(df) = 110,3 (3,101)$.

**L'ASPORTAZIONE CHIRURGICA RISPETTO AI
MARKERS MOLECOLARI RESTA L'INDICATORE
DI OUTCOME DI MAGGIORE RILEVANZA**

Gliomi: efficacia della chirurgia



La mediana di sopravvivenza aumenta nei pazienti con asportazione radicale rispetto ai pazienti con una rimozione parziale



- Residual < 10 cm³ → Recurrence 14.8% & Progression after 50 months
- Residual > 10 cm³ → Recurrence 46.2% & Progression after 30 months

Gliomi: efficacia della chirurgia

- Miglior outcome nelle asportazioni totali o sub totali rispetto alle asportazioni parziali
- **Controllo delle crisi nei gliomi di basso grado (>90%);**

Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas

EDWARD F. CHANG, M.D.,¹ MATTHEW B. POTTS, M.D.,¹ G. EVREN KELES, M.D.,¹
KATHLEEN R. LAMBORN, PH.D.,^{1,2} SUSAN M. CHANG, M.D.,^{1,2} NICHOLAS M. BARBARO, M.D.,¹
AND MITCHEL S. BERGER, M.D.^{1,2}

“[...] > 90 % of these patients are seizures free or have meaningful improvement»

Survival Rates and Patterns of Care for Patients Diagnosed with Supratentorial Low-Grade Gliomas

Data from the SEER Program, 1973–2001

Elizabeth B. Claus, Ph.D., M.A.^{1,2}
Peter M. Black, M.D., Ph.D.²

BACKGROUND. Detailed population-based estimates of long-term survival as well as patterns of care for patients with low-grade gliomas examined by age at diagnosis, gender, and race have not been widely available.

METHODS. Time to death was examined among 2099 individuals diagnosed with a supratentorial low-grade glioma and reported to the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program of the National Cancer Institute from 1973–2001 using Kaplan-Meier estimation. A Cox proportional hazards model was used to assess the effect of age at diagnosis, race, gender, histology, anatomic location within the brain, first course of treatment, and year of diagnosis upon this risk.

“[...] surgical treatment was associated with increased survival“

GLIOMA EXTENT OF RESECTION AND ITS IMPACT ON PATIENT OUTCOME

Neurosurgery 62:753–766, 2008 | SANAI AND BERGER

“[...] more extensive surgical resection is associated with longer life expectancy for both low- and high grade gliomas.]“

Tumori endocranici primitivi: indicazione alla chirurgia

Low-Grade Gliomas

When and How to Treat

Sacit Bulent Omay, MD^a, Joseph M. Piepmeier, MD^a,
Jonathan P.S. Knisely, MD^{b,*}

I gliomi di basso grado presentano caratteristiche che differiscono solo in parte da quelle dei gliomi di alto grado

Il basso ma costante tasso di crescita rende il **trattamento chirurgico precoce** l'orientamento sempre più seguito tra i neurochirurghi



Identifying clinical risk in low grade gliomas and appropriate treatment strategies, with special emphasis on the role of surgery

Sébastien Boissonneau & Hugues Duffau

<http://dx.doi.org/10.1080/14737140.2017.1342537>

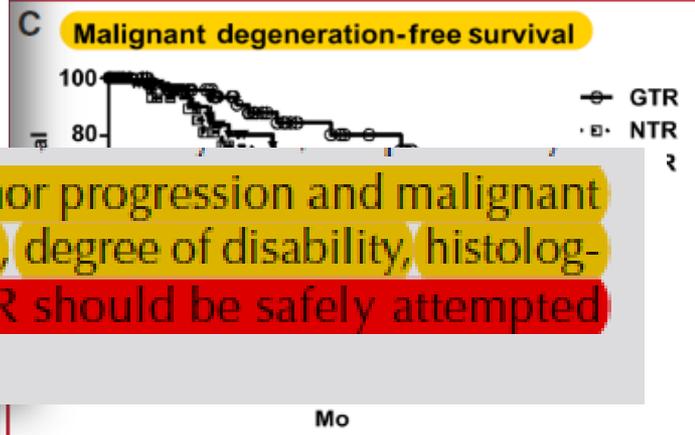
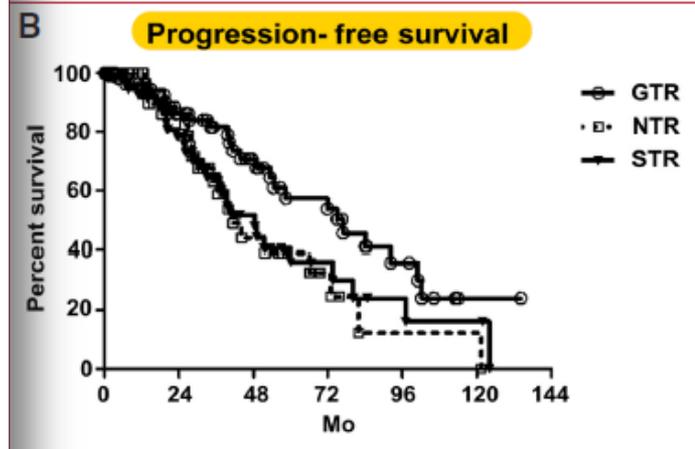
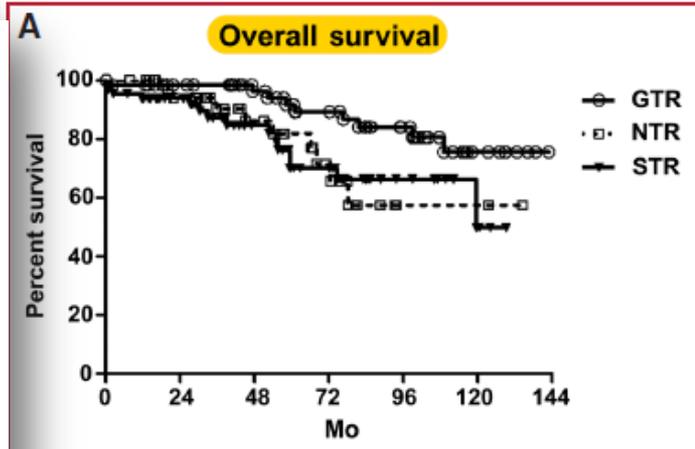
EXTENT OF SURGICAL RESECTION IS INDEPENDENTLY ASSOCIATED WITH SURVIVAL IN PATIENTS WITH HEMISPHERIC INFILTRATING LOW-GRADE GLIOMAS

OBJECTIVE: It remains unknown whether the extent of surgical resection affects survival or disease progression in patients with supratentorial low-grade gliomas.

METHODS: We conducted a retrospective cohort study (n = 170) between 1996 and 2007 at a single institution to determine whether increasing extent of surgical resection was associated with improved progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). Surgical resection of gliomas defined as gross total resection (GTR) (complete resection of the preoperative fluid-attenuated inversion recovery signal abnormality), near total resection (NTR) (<3-mm thin residual fluid-attenuated inversion recovery signal abnormality around the rim of the resection cavity only), or subtotal resection (STR) (residual nodular fluid-attenuated inversion recovery signal abnormality) based on magnetic resonance imaging performed less than 48 hours after surgery. Our main outcome measures were OS, PFS, and malignant degeneration-free survival (conversion to high-grade glioma).

RESULTS: One hundred thirty-two primary and 38 revision resections were performed for low-grade astrocytomas (n = 93) or oligodendrogliomas (n = 77). GTR, NTR, and STR were achieved in 65 (38%), 39 (23%), and 66 (39%) cases, respectively. GTR versus STR was independently associated with increased OS (hazard ratio, 0.36; 95% confidence interval, 0.16–0.84; *P* = 0.017) and PFS (HR, 0.56; 95% confidence interval, 0.32–0.98; *P* = 0.043) and a trend of increased malignant degeneration-free survival (hazard ratio, 0.46; 95% confidence interval, 0.20–1.03; *P* = 0.060). NTR versus STR was not independently associated with improved OS, PFS, or malignant degeneration-free survival. Five-year OS after GTR, NTR, and STR was 95, 80, 70%, respectively, and 10-year OS was 76, 57, and 49%, respectively. After GTR, NTR, and STR, median time

CONCLUSION: GTR was associated with a delay in tumor progression and malignant degeneration as well as improved OS independent of age, degree of disability, histological subtype, or revision versus primary resection. GTR should be safely attempted when not limited by eloquent cortex.



Fattori da considerare nel determinare l'operabilità dei tumori cerebrali

“Main variables significantly associated with incomplete glioma tumor resection...”

Ion-Floris et al., 2006

Fattori legati al
“Paziente”

Operabilità del paziente

Fattori legati al
“Tumore”

Operabilità del tumore

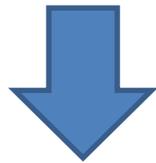
...“It is more important to know what kind of patient has the disease than what kind of disease the patient has”...

William Osler 1887

La pianificazione preoperatoria: il ruolo del neuropsicologo

“Paziente”

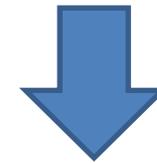
Valutazione della
funzionalità
neurocognitiva



Neuropsicologia
Clinica

“Tumore”

Indagini strumentali con
tecniche di Brain
Mapping



Neuropsicologia
Cognitiva/Sperimentale

Chirurgia dei tumori endocranici nell'adulto: il ruolo del neuropsicologo

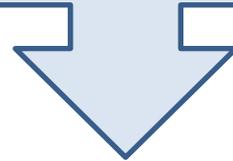
- **Studio neuropsicologico pre-operatorio**
 - Test psicometrici standardizzati
 - Brain mapping
- Verifica intra-operatoria
 - Monitoraggio neuropsicologico in Awake surgery
- Follow-up post chirurgico
 - Valutazione neuropsicologica post operatoria e di follow up

La valutazione neuropsicologica clinica

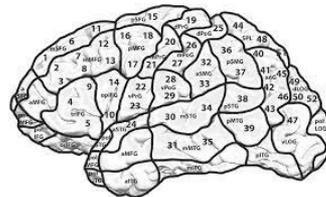
Esame vis-à-vis....



Si basa sul metodo scientifico e si caratterizza per l'utilizzo di **test standardizzati** in cui procedure e stimoli sono definiti e comparabili a dei valori normativi



Consente di effettuare una **stima quantitativa** del deficit cognitivo/comportamentale correlato con il funzionamento di specifiche regioni cerebrali



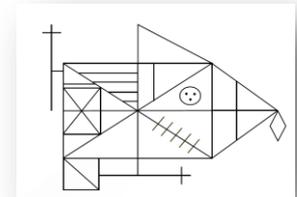
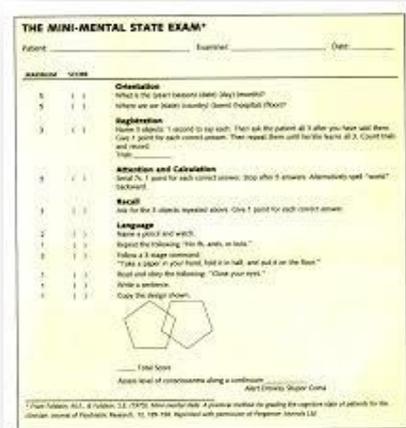
L'esame neuropsicologico: livelli di valutazione

Colloquio & Test di screening:

- Brevi batterie di test per uno studio globale
- Permettono di tracciare un iniziale profilo cognitivo del paziente

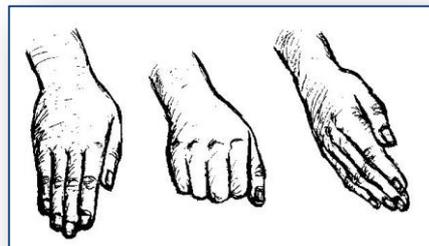
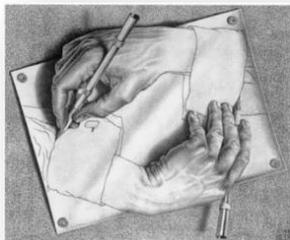
Test abilità specifici:

- Studio di **singole abilità cognitive**
- Consentono di analizzare in maniera dettagliata il profilo cognitivo del paziente



Valutazione clinico-neuropsicologica di screening

Test di Screening neuropsicologico e Batterie Composite	Frontal Assessment Battery (F.A.B)
	Montreal Cognitive Assessment Battery (MoCA)/Mini Mental State Examination (MMSE)
	Esame Neuropsicologico Breve (ENB2)
Scale funzionali	Sf36; Scale per ansia e depressione
Test di dominanza manuale e di performance	Test di forza massima dell'arto superiore
	Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971)
	Test di destrezza manuale (Nine Hole Peg Test); Test computerizzati di velocità psicomotoria



Valutazione clinico-neuropsicologica di approfondimento

- ☒ Memoria
- ☒ Attenzione e concentrazione
- ☒ Capacità di programmazione e funzioni esecutive
- ☒ Linguaggio
- ☒ Abilità visuo-spaziali
- ☒ Abilità prassiche
- ☒ Ragionamento logico
- ☒ Elaborazione di numeri e di calcolo

Valutazione di approfondimento

Funzione	Test	Abilità
MEMORIA	Span di cubi	MBT spaziale
	Rievocazione di figura complessa (figura di Rey)	MLT spaziale
	Digit span diretto/inverso	MBT verbale
	Rey Auditory Verbal Learning Test	MBT & MLT verbale (Apprendimento e consolidamento)
	Memoria di Prosa	
ABILITÀ VISUO SPAZIALI & PRASSICO COSTRUTTIVE	Figure sovrapposte	Esplorazione spaziale
	Copia di disegni	Abilità prassico costruttive
	Copia di figura complessa (figura di Rey)	
	Prove prassiche	Prassia ideomotoria
ATTENZIONE	Test di Stroop	Velocità psicomotoria e attenzione selettiva
	Trail-Making Test	
RAGIONAMENTO LOGICO E FUNZIONI ESECUTIVE	Test delle stime cognitive	Capacità di stima e astrazione
	Weigl test	
	Matrici progressive di Raven	Ragionamento logico deduttivo
	Test della torre di Londra	
LINGUAGGIO	Test dei gettoni	Comprensione
	Fluenza verbale (fonemica – Catoriale)	Accesso e recupero lessicale
	Denominazione	Produzione

Scopi dell'assessment neuropsicologico

Delineare il **profilo cognitivo-comportamentale**, in termini di funzioni cognitive compromesse e risparmiate, e del livello della gravità della compromissione;



Pianificazione ed esecuzione
studi di brain mapping



Scelta della migliore
strategia chirurgica
(awake surgery?)



Valutazione gli **esiti**
dell'intervento
neurochirurgico

Chirurgia dei tumori endocranici nell'adulto: il ruolo del neuropsicologo

- **Studio neuropsicologico pre-operatorio**
 - Test psicometrici standardizzati
 - Brain mapping corticale e sottocorticale
- Verifica intra-operatoria
 - Monitoraggio neuropsicologico in Awake surgery
- Follow-up post chirurgico
 - Valutazione neuropsicologica post operatoria e di follow up

Tecniche di «Brain mapping» **prechirurgico**

Stimolazione
Approccio Causativo

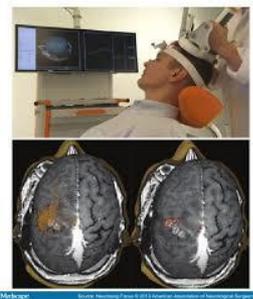
Registrazione
Approccio Correlazionale

Non invasive

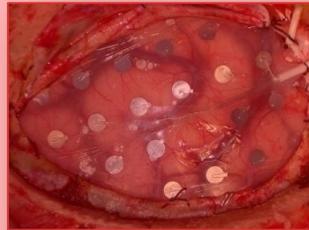
Invasive

Non invasive

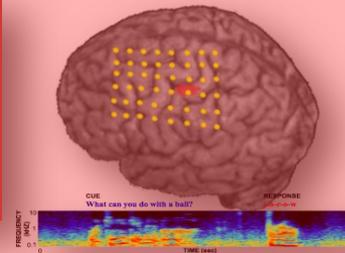
Stimolazione
Magnetica Transcranica



Subdural
stimulation



ECoG
recording



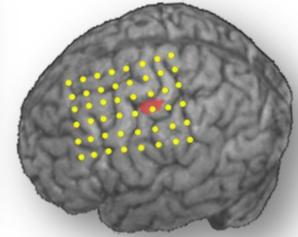
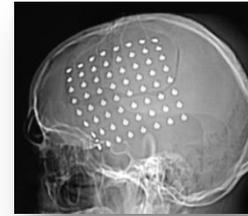
RM funzionale &
Trattografia



Tecniche **invasive**: mapping preoperatorio con **elettrodi subdurali (ECoG)**

VANTAGGI

- Mappaggio corticale di stimolazione e di registrazione approfondito (ripetibilità);
- Confortevole per il paziente ed il chirurgo;
- Controllo ottimale delle crisi comiziali.



LIMITI

- Doppia procedura chirurgica;
- Rischi infettivi aumentati
- Mapping superficiale (no solchi)
- Limite risoluzione spaziale per il mapping corticale
- NO mapping sottocorticale

Metodologie di «Brain mapping» prechirurgico

Dirette

Indirette

Non invasive

Invasive

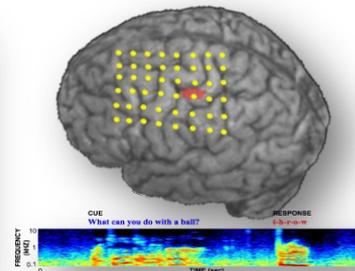
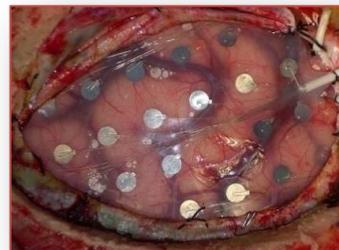
Non invasive

Stimolazione
Magnetica Transcranica

ECoG
stimulation

ECoG
recording

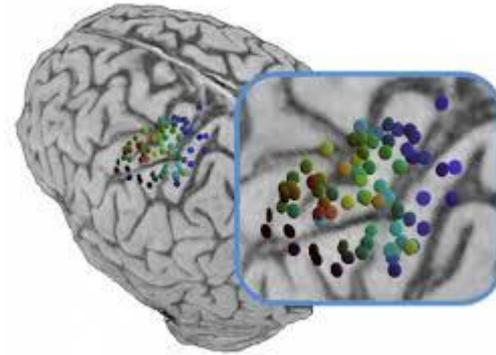
RM funzionale &
Trattografia



Tecniche **non invasive**: mapping preoperatorio con **Stimolazione Magnetica Transcranica**

VANTAGGI

- Mappaggio corticale approfondito (ripetibilità);
- Risoluzione spaziale;
- Confort per il paziente;



LIMITI

- Disponibilità (lo stimolatore deve essere dotato di neuronavigatore);
- **No mapping sottocorticale;**
- **Controindicazione per stimolazioni ripetitive in pazienti con storia di crisi epilettiche.**



Metodologie di «Brain mapping» prechirurgico

Stimolazione
Dirette

Registrazione
Indirette

Non invasive

Invasive

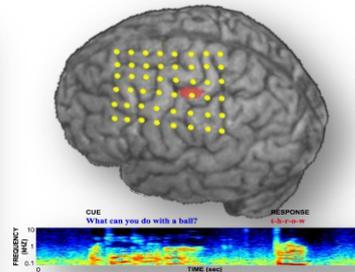
Non invasive

Stimolazione
Magnetica Transcranica

ECoG
stimulation

ECoG
recording

RM funzionale &
Trattografia



Tecniche **non invasive**: mapping preoperatorio con la **Risonanza Magnetica funzionale e Trattografia**

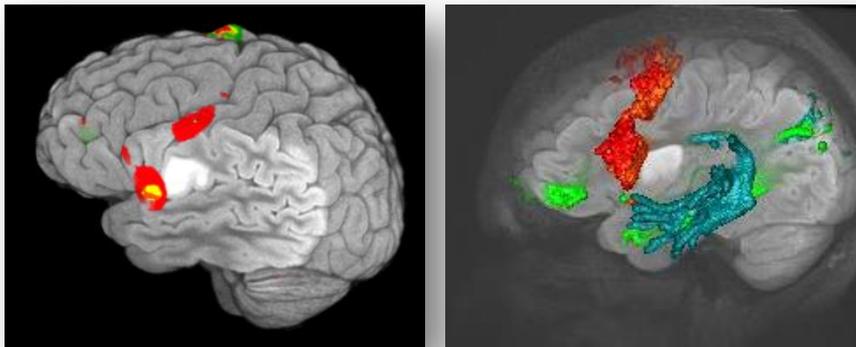
VANTAGGI

- Disponibilità (anche 1.5T);
- Ripetibilità ;
- **Alta risoluzione spaziale;**
- Mapping **corticale (fMRI)** e della **sostanza bianca sottocorticale (Trattografia)**.



LIMITI

- Risoluzione temporale;
- Operatore dipendente:
 - **fMRI: analisi «probabilistiche» (metodo della sottrazione cognitiva);**
 - **DTI: definizione ROI per la ricostruzione dei fasci di sostanza bianca.**



fMRI e chirurgia dei tumori cerebrali in area critica: accuratezza

SENSIBILITÀ

SPECIFICITÀ

LITERATURE REVIEW

Carlo Giussani, MD
Clinica Neurochirurgica,
Dip. di Neuroscienze e Tecnologie
Biomediche,
Università degli Studi di
Milano-Bicocca,
Ospedale San Gerardo del Tintori,
Monza, Italy, and
Institut National de la Santé et de la
Recherche Médicale,
Unité 825,
Hôpital Purpan,
Toulouse, France

**Frank-Emmanuel Roux, MD,
PhD**
Institut National de la Santé et de la
Recherche Médicale,
Unité 825,
Hôpital Purpan,
Toulouse, France

Jeffrey Ojemann, MD
Department of Neurological Surgery,
Children's Hospital and Regional
Medical Center,
University of Washington School
of Medicine,
Seattle, Washington

Erik Pietro Sganzerla, MD
Clinica Neurochirurgica,
Dip. di Neuroscienze e Tecnologie
Biomediche,
Università degli Studi di
Milano-Bicocca,
Ospedale San Gerardo del Tintori,
Monza, Italy

David Pirillo, MD
Clinica Neurochirurgica,
Dip. di Neuroscienze e Tecnologie
Biomediche,
Università degli Studi di
Milano-Bicocca,
Ospedale San Gerardo del Tintori,
Monza, Italy

Costanza Papagno, MD
Neuropsicologia del Linguaggio,
Dipartimento di Psicologia,
Università degli Studi di
Milano-Bicocca

Is Preoperative Functional Magnetic Resonance Imaging Reliable for Language Areas Mapping in Brain Tumor Surgery? Review of Language Functional Magnetic Resonance Imaging and Direct Cortical Stimulation Correlation Studies

OBJECTIVE: Language functional magnetic resonance imaging (fMRI) has been used extensively in the past decade for both clinical and research purposes. Its integration in the preoperative imaging assessment of brain lesions involving eloquent areas is progressively more diffused in neurosurgical practice. Nevertheless, the reliability of language fMRI is unclear. To understand the reliability of preoperative language fMRI in patients operated on for brain tumors, the surgical studies that compared language fMRI with direct cortical stimulation (DCS) were reviewed.

METHODS: Articles comparing language fMRI with DCS of language areas were reviewed with attention to the lesion pathology, the magnetic field, the language tasks used pre- and intraoperatively, and the validation modalities adopted to establish the reliability of language fMRI. We tried to explore the effectiveness of language fMRI in gliomas.

RESULTS: Nine language brain mapping studies compared the findings of fMRI with those of DCS. The studies are not homogeneous for tumor types, magnetic fields, pre- and intraoperative language tasks, intraoperative matching criteria, and results. **Sensitivity** and **specificity** were calculated in 5 studies (respectively ranging from 59% to 100% and from 0% to 97%).

CONCLUSION: The contradictory results of these studies do not allow consideration of language fMRI as an alternative tool to DCS in brain lesions located in language areas, especially in gliomas because of the pattern of growth of these tumors. However, language fMRI conducted with high magnet fields is a promising brain mapping tool that must be validated by DCS in methodological robust studies.

KEY WORDS: Direct cortical stimulation, Functional magnetic resonance imaging

Neurosurgery 66:113-120, 2010

DOI: 10.1227/01.NEU.0000360392.15450.C9

www.neurosurgery-online.com

In summary, the studies published on the agreement between fMRI of language areas and DCS could be synthesized as follows (Table 1):

- Different language tasks have been used to perform fMRI and the different teams performing DCS did not always apply the same language tasks used during the functional neuroimaging tests.
- Different magnets (1.5–3 T), software, and analysis paradigms were used in the studies.
- Different intraoperative techniques were used to determine and validate the concordance of the 2 brain mapping methods.
- Different lesions (HGGs, LGGs, vascular lesions, epilepsy surgery lesions) underwent fMRI and DCS without determining whether the tumors' pathological and biological features can modify the fMRI findings.

fMRI e chirurgia dei tumori cerebrali in area critica: accuratezza

1. Preparazione esame (grado di collaborazione e difficoltà dei compiti);
2. Monitoraggio in tempo reale della performance;
3. Esecuzione di almeno due task per funzione.

SPECIFICITÀ

SENSIBILITÀ

Setting di stimolazione e di controllo delle risposte

Scanner room (3T)



Control room operator



Video

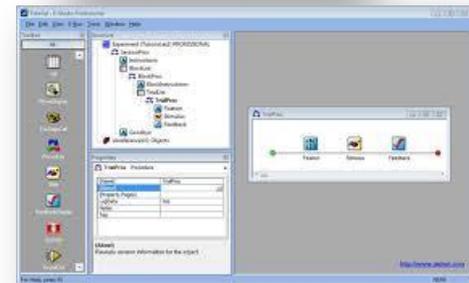


Eye Tracking

Audio

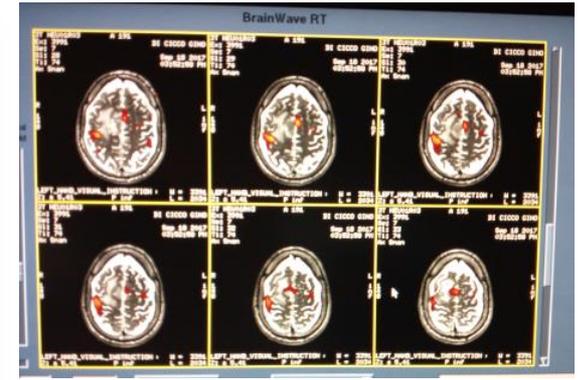


Controllo risposte



Software di **analisi on-line** delle immagini

BrainwavePA



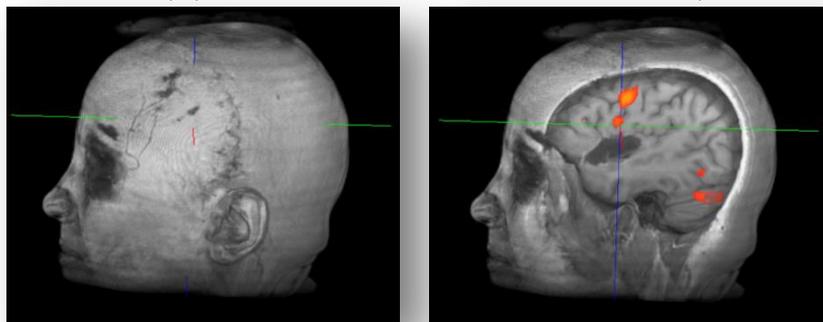
Mapping area motoria della mano

Mapping area di "Wernicke"

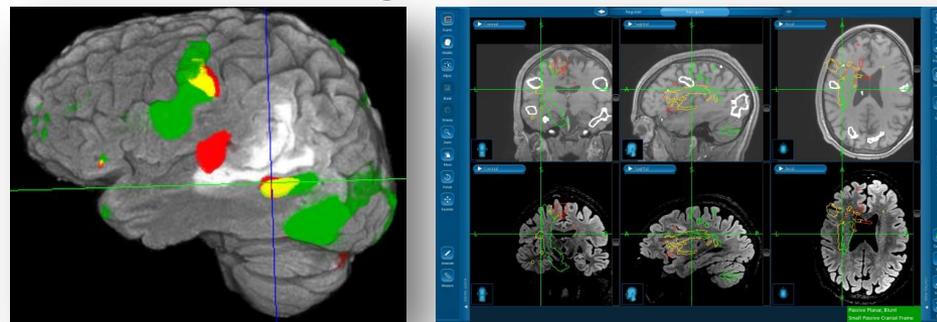


Elaborazione immagini e creazione di mappe 3D

Mappe 3D con e senza scalpo



Navigazione ROI fMRI



Pianificazione approccio chirurgico ottimale:

- Microchirurgia mirata;
- Craniotomie piccole...

Guida per il mapping intraoperatorio DCS:

- Ricostruzioni 3D con mappe di attivazione;
- Mappe funzionali per la neuronavigazione.

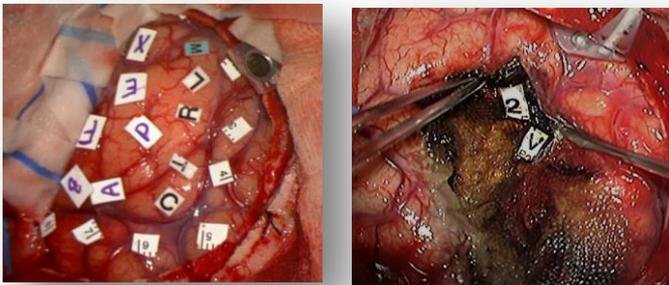
Chirurgia dei tumori endocranici nell'adulto: il ruolo del neuropsicologo

- Studio neuropsicologico pre-operatorio
 - Test psicometrici standardizzati
 - Brain mapping corticale e sottocorticale
- **Verifica intra-operatoria**
 - Monitoraggio neuropsicologico in Awake Surgery
- Follow-up post chirurgico
 - Valutazione neuropsicologica post operatoria e di follow up

Brain mapping intraoperatorio (Awake surgery)

VANTAGGI

- Possibilità di mapping di aree corticali (superficiali e profonde) e della sostanza bianca sottocorticale;



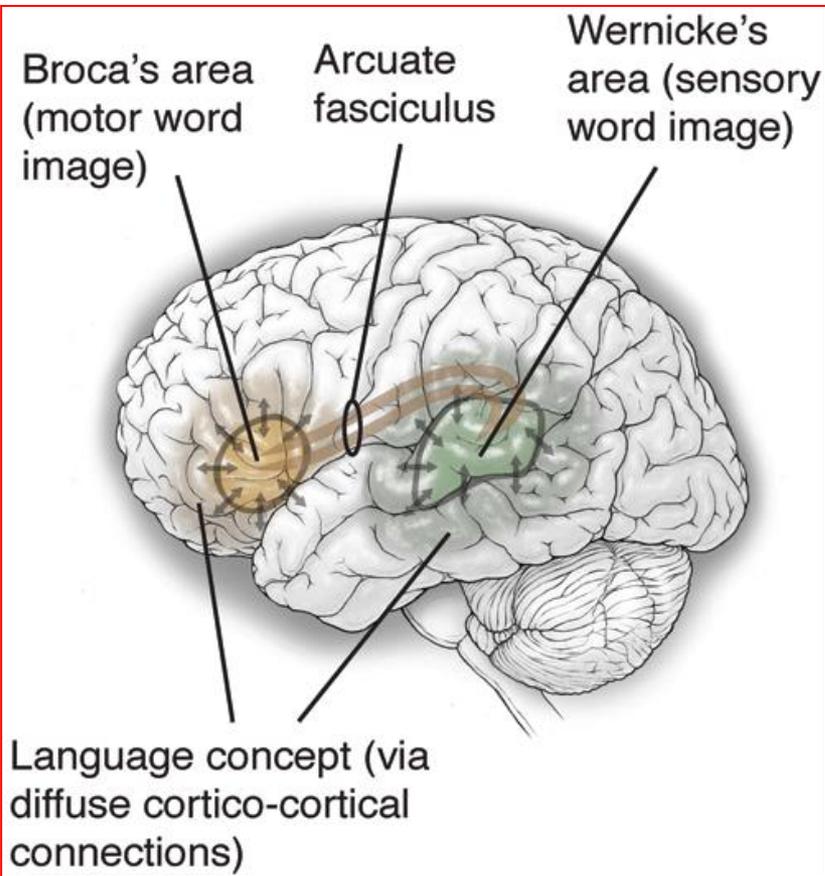
- Monitoraggio continuo delle funzioni cognitive durante l'asportazione.



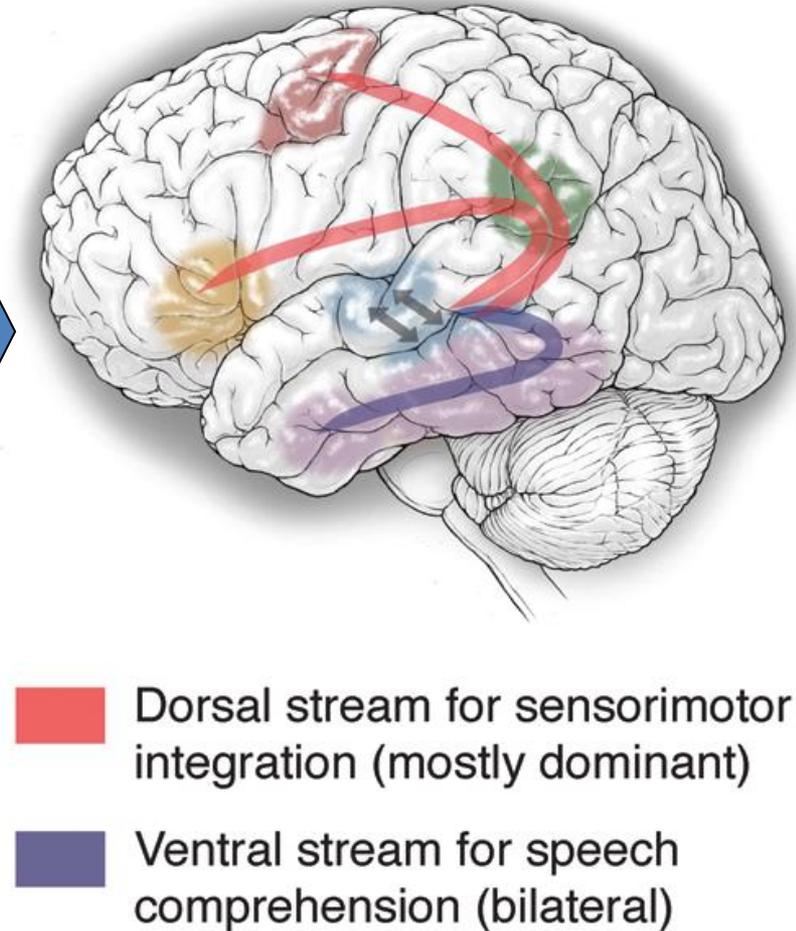
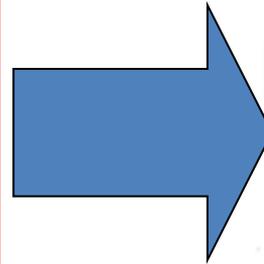
LIMITI

- Idoneità psicologica;
- Integrità di base della funzione da monitorare;
- Tumor location (posizione chirurgica);
- Impegno logistico.

Monitoraggio funzioni linguistiche

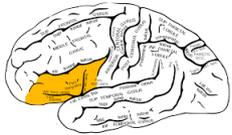
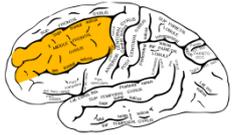
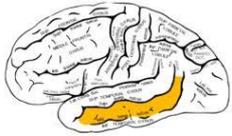
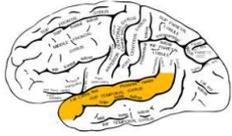
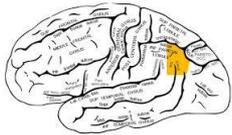


Classical model of language organization in the left hemisphere



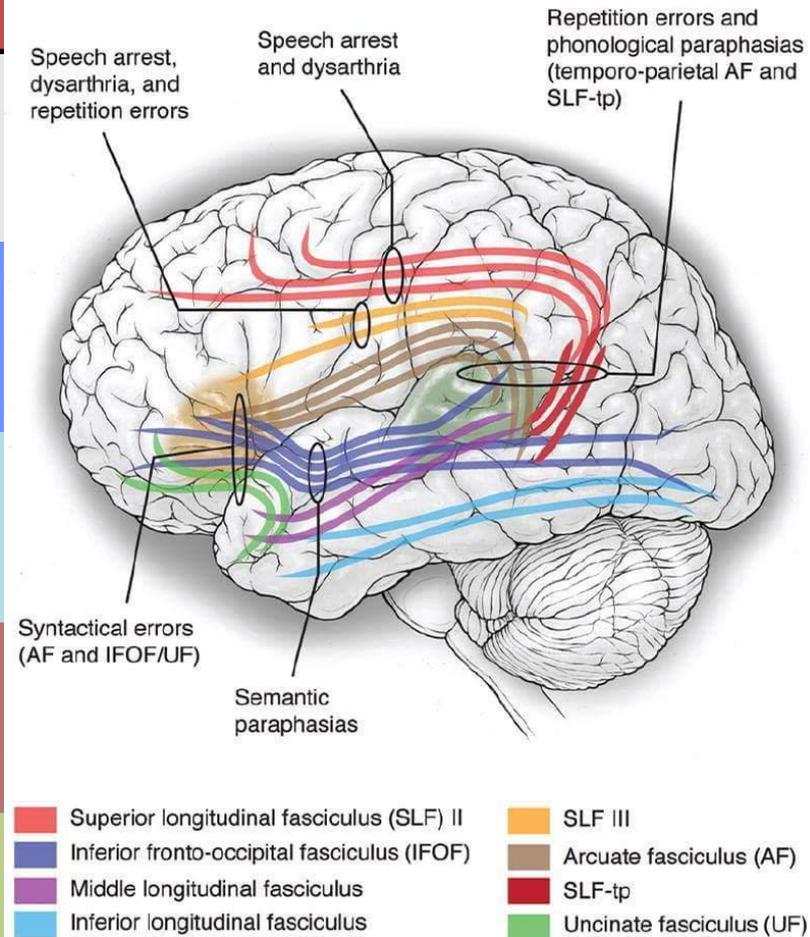
Dual stream model of language

Piano di monitoraggio per il mapping di aree corticali

		<u>CORTICAL REGION</u>	Task	Function
LEFT FRONTO-TEMPORAL		Inferior frontal gyrus (IFG) 	Conta numerica; Denominazione di oggetti; Generazione di verbi; Fluenza verbale	Processi articolatori/sintattici
		Posterior midfrontal gyrus (pIFG) 	Denominazione di oggetti/azioni; Giudizi semantici	Denominazione
		Middle temporal gyrus (mITG) 	Denominazione di oggetti (animati/inanimati); Giudizi semantici	Interfaccia lessicale
LEFT TEMPORO-PARIETAL		Posterior superior temporal gyrus 	Denominazione; Giudizi semantici	Comprensione uditiva; semantica
		Supramarginal gyrus 	Giudizi semantici; Completamento di frasi; Lettura	Lettura, memoria verbale/semantica
		Angular gyrus 	Lettura; scrittura; calcolo; Denominazione su comprensione	Associazione semantica

Piano di monitoraggio per il mapping di aree sotto-corticali

<u>SUBCORTICAL</u> <u>PATWAYS</u>	Task	Function
Subcallosal fascicle	Fluenza verbale; completamento di frasi	Iniziativa motoria verbale
Inferior fronto occipital fascicle (IFOF)	Giudizi semantici; lettura;	Semantica; lettura
Inferior longitudinal fascicle (ILF)	Completamento di frasi	Lettura; fonologico/semantico
Superior Longitudinal Fascicle (AF)	Ripetizione parole, non parole, frasi	Processi articolatori/fonologici
Uncinate Fasciculus	Ripetizione di fonemi, parole e frasi;	Abilità motoria articolatoria



Alterazioni dell'eloquio

- **Livello fonologico:** omissioni, aggiunte, sostituzioni, trasposizioni, duplicazioni di fonemi; neologismi fonemici.
- **Livello semantico:** anomie, latenze anomiche, circonlocuzioni, parafasie semantiche.
- **Livello sintattico:** agrammatismo (struttura lessicale semplificata, linguaggio telegrafico); paragrammatismo (errori di concordanza, sostituzione di parole grammaticali).

Alterazioni dell'eloquio rilevabili durante il mapping con stimolazione diretta

- ✓ **Anomie**: mancata produzione di unità lessicale con o senza circonlocuzione
- ✓ **Anartrie**: (aprassie articolatorie) : difficoltà articolatorie, eloquio scandito, disprosodia, sindrome dell'accento straniero
- ✓ **Disartrie**: ridotta intellegibilità; eloquio impastato, disfonia; anomalie del ritmo e/ del volume
- ✓ **Errori sintattici** o di combinazione di strutture e suffissi necessari a combinare parole in frasi;
- ✓ **Errori fonologici** nella produzione di singole parole (ex TAVOLO)
 - errori di trasposizione di fonemi (TALOVO); di sostituzione (MAVOLO); di inserzione (TRAVOLO); di omissione (AVOLO);
- ✓ **Errori semantici** con produzione di parole che contengono una “somiglianza” di significato con la parola voluta (ex: SEDIA al posto di TAVOLO)
- ✓ **Conduites d'approche**: tentata correzione spontanea (ex: penna = pesta...penta, etc)
- ✓ **Circonlocuzioni**: difficoltà nel reperimento di una parola a causa di anomia può comportare la sostituzione della parola che si intende produrre con una frase che descrive l'oggetto da denominare o la sua funzione

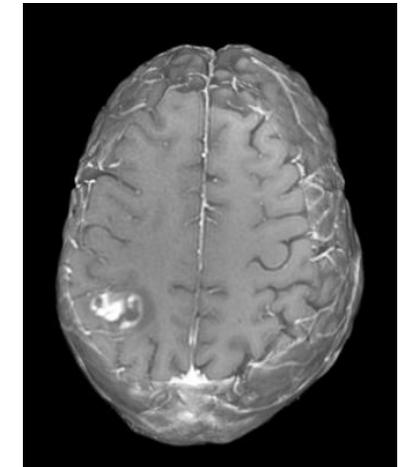
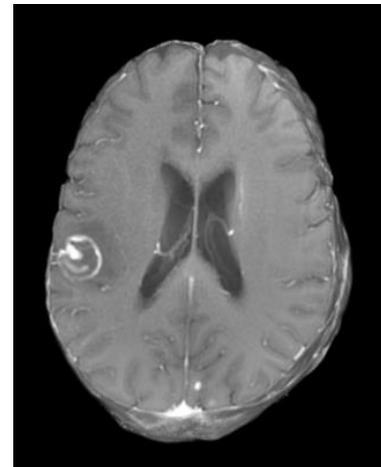
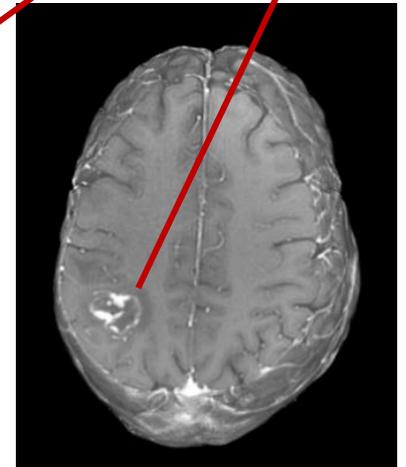
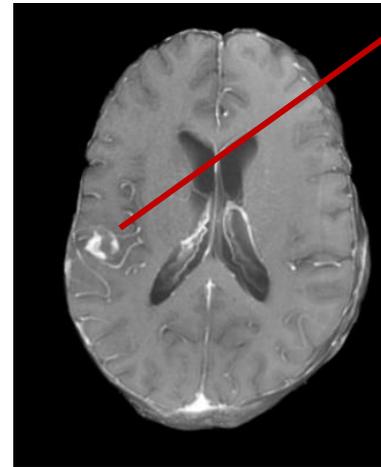
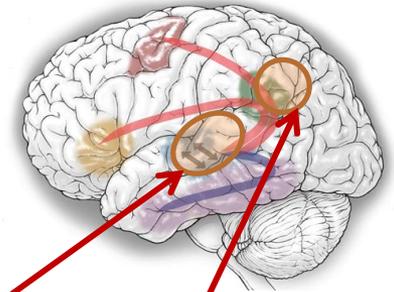
Casi clinici

Lo studio di brain mapping con risonanza può contribuire a determinare la scelta della migliore strategia chirurgica??

Studio pre chirurgico in pazienti **mancini o ambidestri** con lesioni in aree critiche per le funzioni linguistiche

Caso clinico (1)

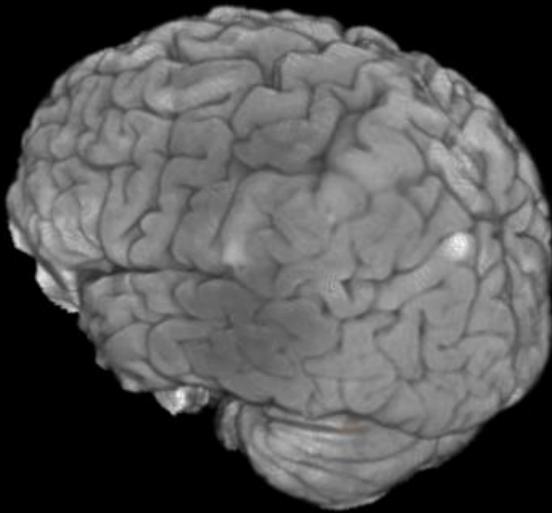
- M, P.M, 57 anni,
Diplomato Operaio
- **Mancino (corretto).**



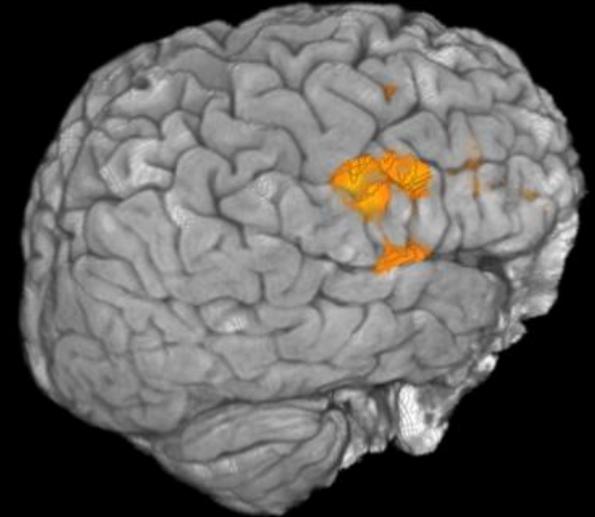
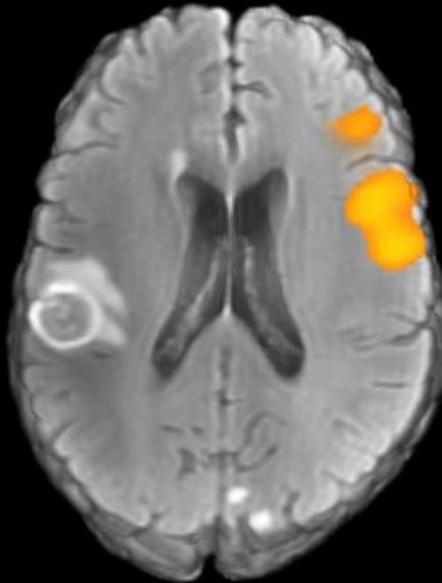
Awake?

Mapping pre-chirurgico per studio della specializzazione emisferica in pz mancino

Dominanza emisferica destra



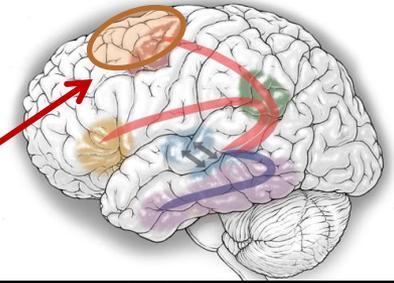
LEFT



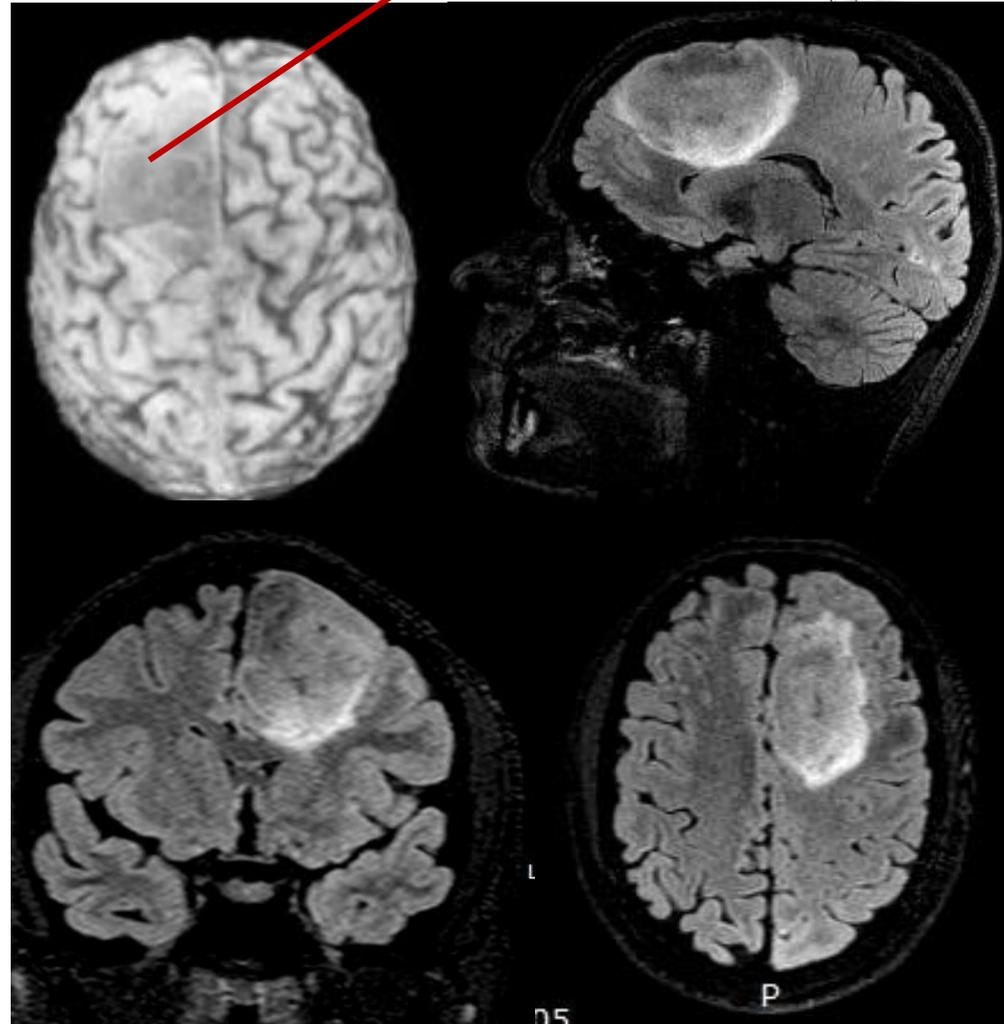
RIGHT



Caso clinico (2)



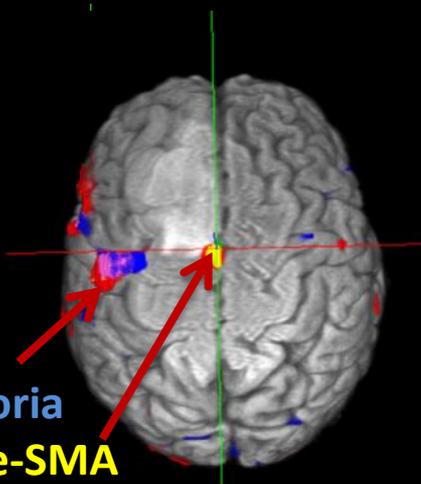
- M, 20 anni, Studente universitario
- Crisi generalizzata
- EON: nei limiti.
Mancino.
- Valutazione neuropsicologica: deficit di apprendimento e di rievocazione di materiale verbale. Funzionalità esecutiva nei limiti della norma



Mapping pre-chirurgico per studio della specializzazione emisferica in pz mancino

Verb generation; Lettura e Comprensione; Generazione di liste di parole
Overlapping

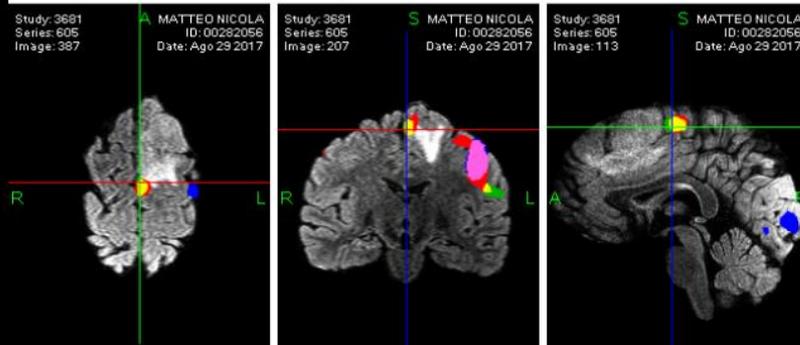
Area critiche per la
chirurgia = premotoria
dorsale (PMd) & pre-SMA

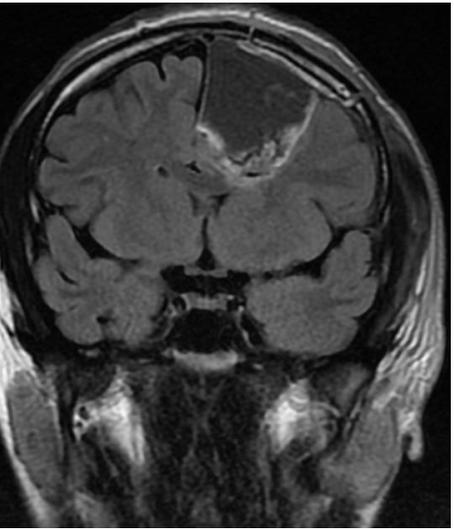
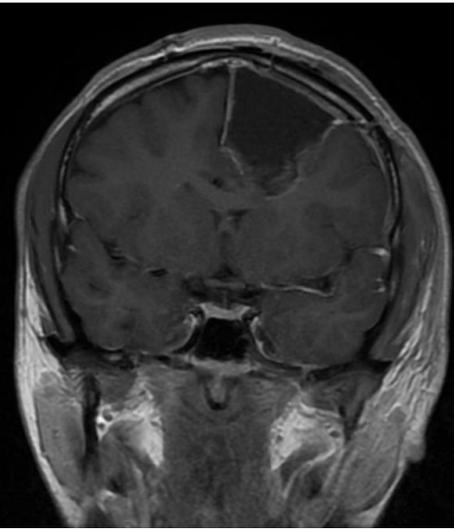
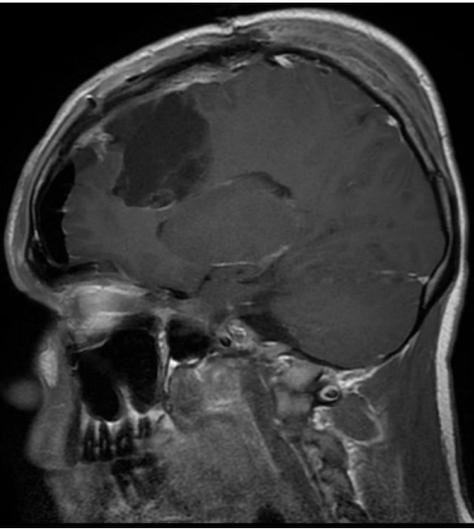
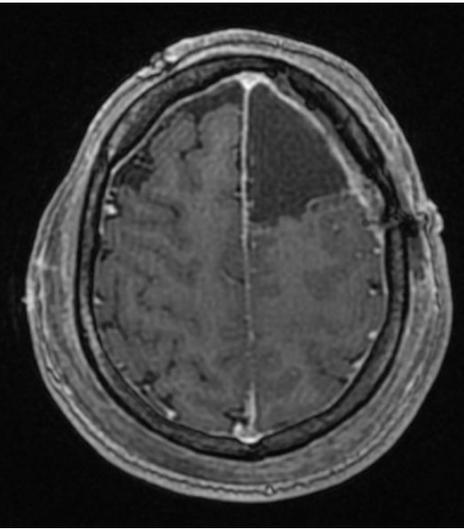
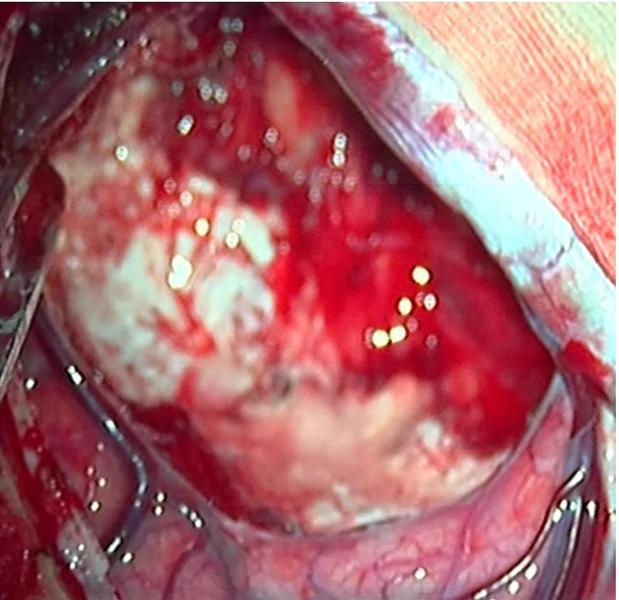
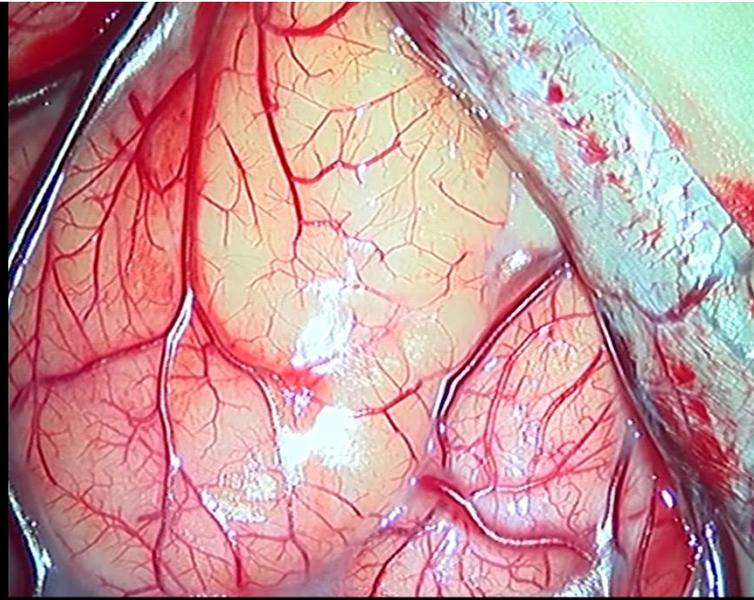
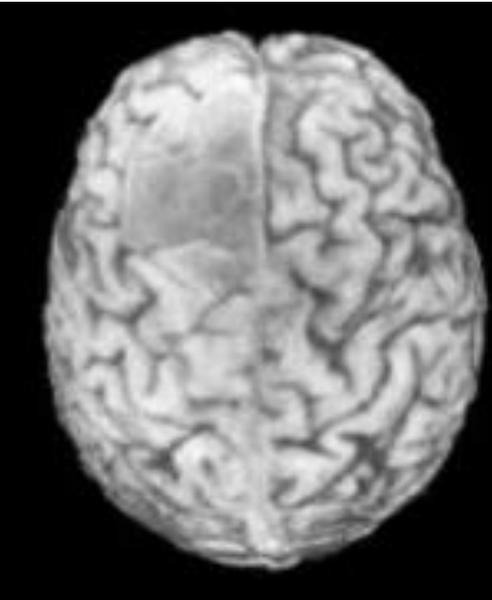


Indicazioni all'Awake Surgery

- Idoneità psicologica = SI
- Posizione chirurgica = NO
- Rischi per il linguaggio = LIMITATI

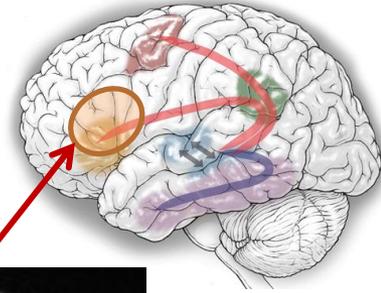
Composite Activation Map



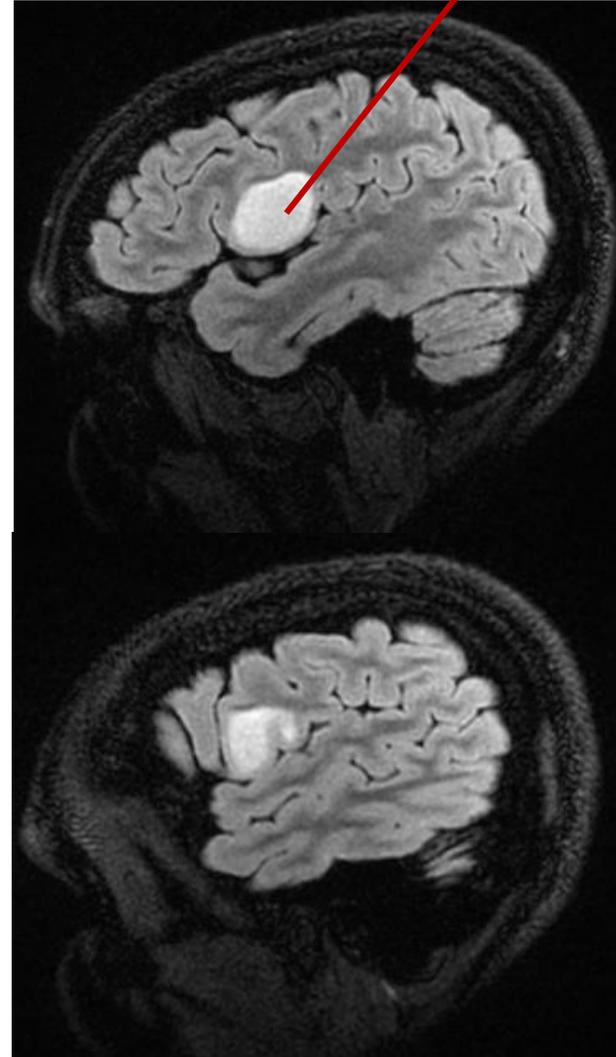


Astrocitoma diffuso (grado II WHO)
IDH1 non mutato ATRX mutato

Caso clinico (2)



- F, 28 anni, Giornalista per nota emittente televisiva
- Episodio di disorientamento spazio-temporale e vertigini
- EON: nei limiti.
Ambidestra.
- Valutazione neuropsicologica: nella norma

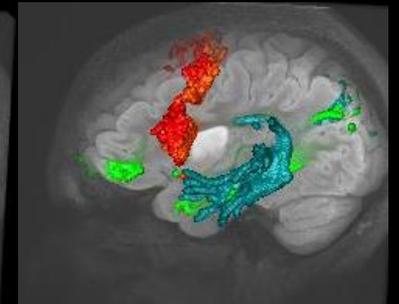
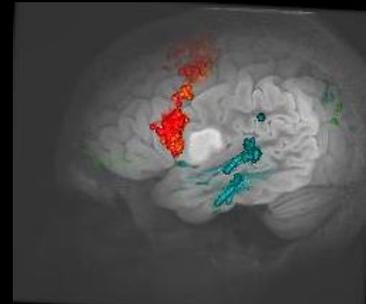
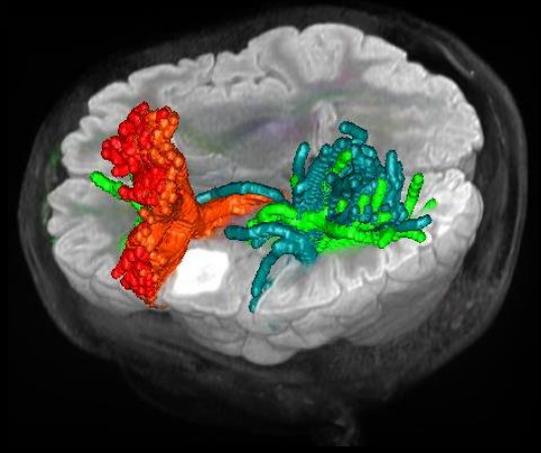
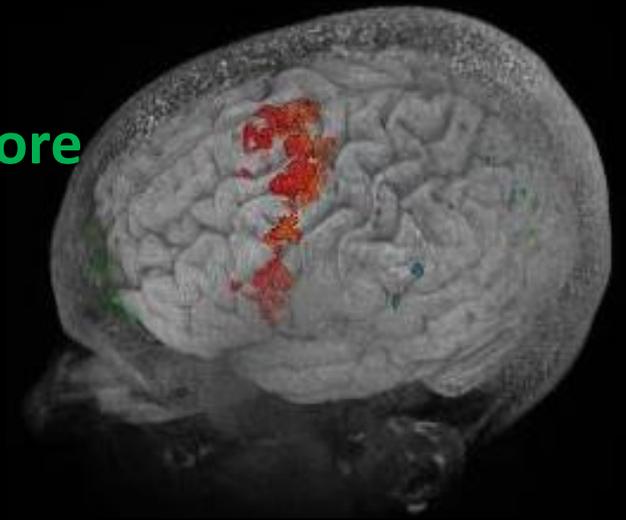
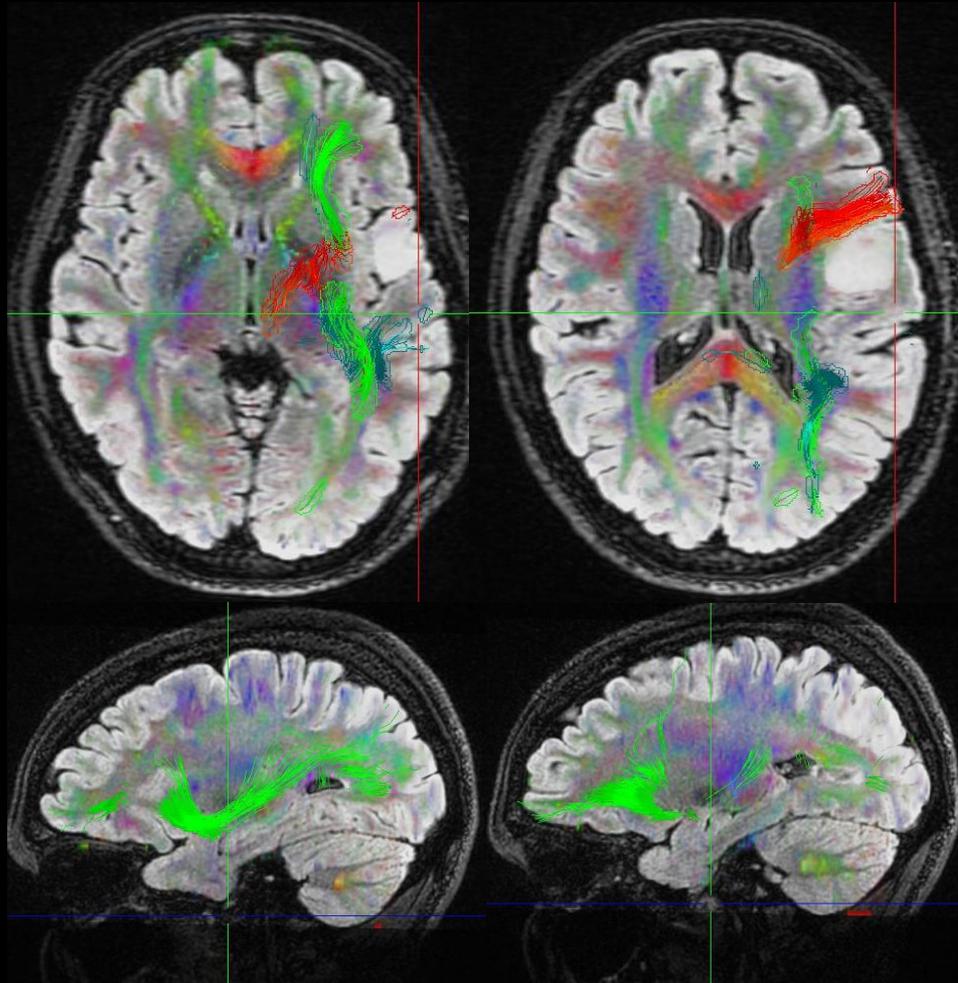


Trattografia

Arcuato

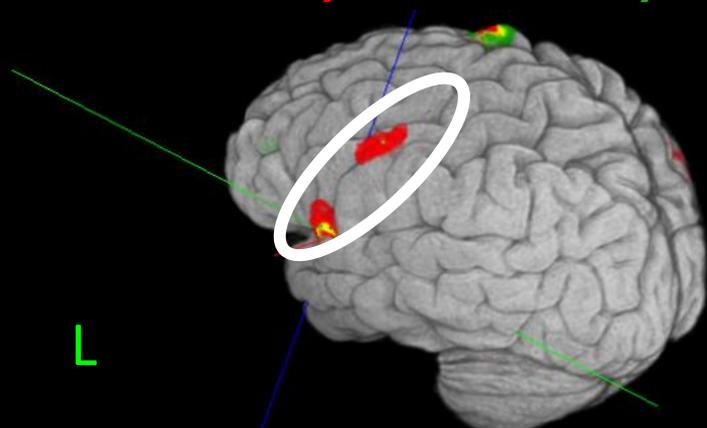
Fronto occipitale inferiore

Fascicolo subcalloso

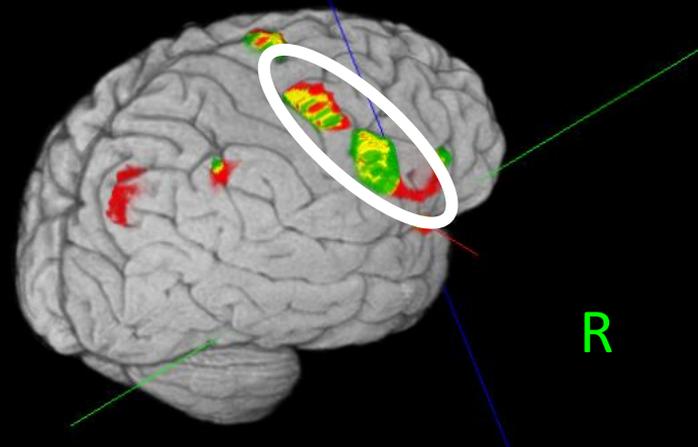


Mapping in paziente ambidestro con tumore in area di Broca

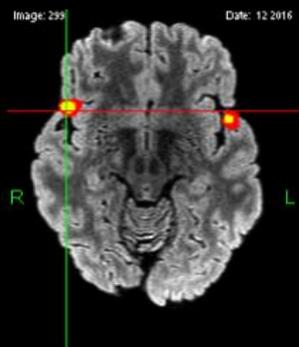
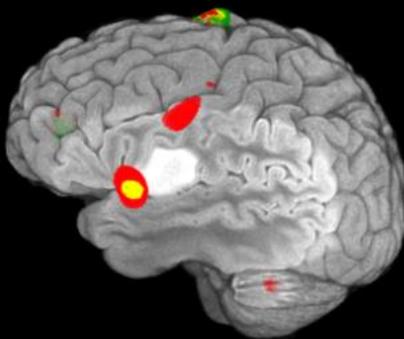
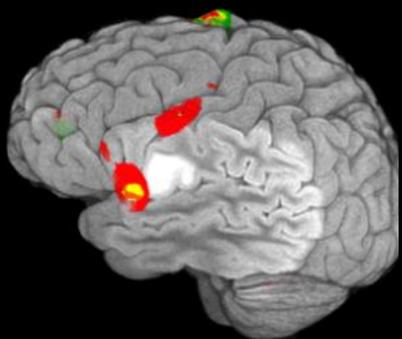
1) **Fluenza** 2) **Verb Generation**; **Overlapping**



Left < Right!!



Attivazioni significative contigue alla lesione
in **area di Broca**

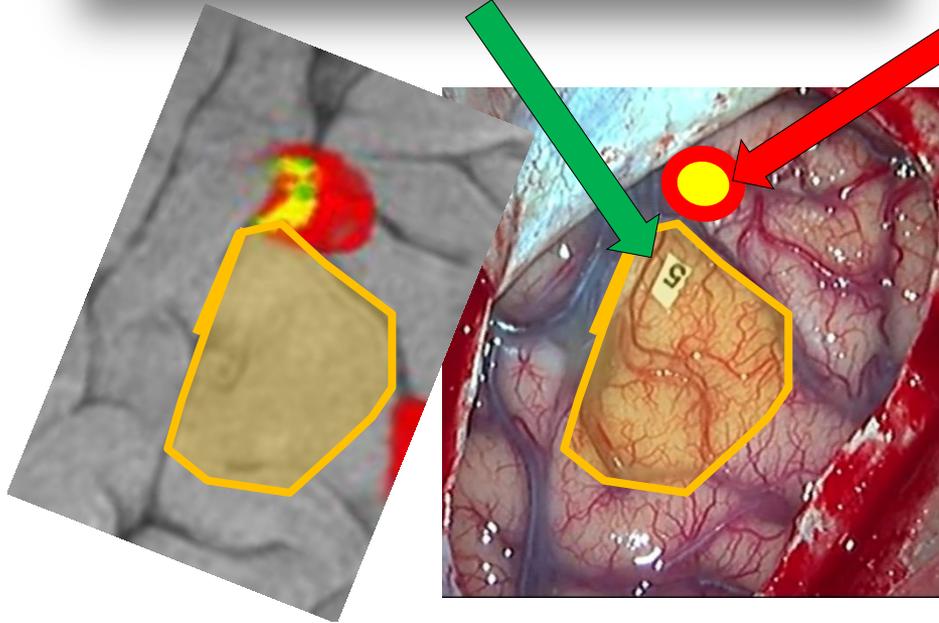


Indicazioni all'**Awake**
Surgery

- Idoneità psicologica = **SI**
- Posizione chirurgica = **SI**
- Rischi per il linguaggio = **???**

Monitoraggio intraoperatorio

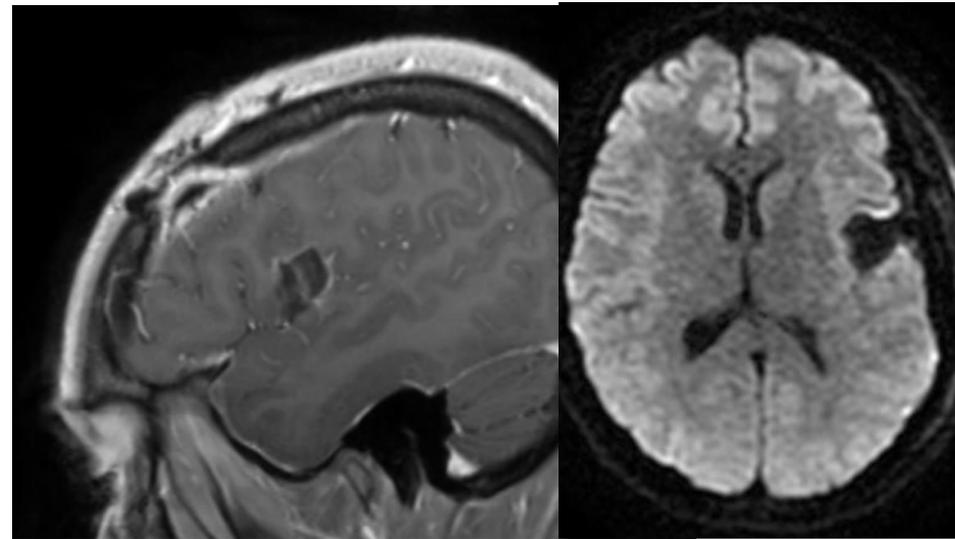
Stim 4mA



Immediato post-op



Dimissione (V giornata)



Esame istologico: Astrocitoma diffuso, grado II WHO, IDH 1 mutato

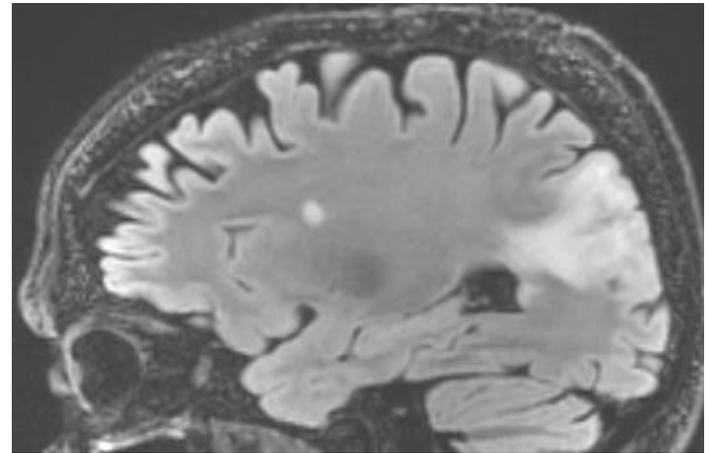
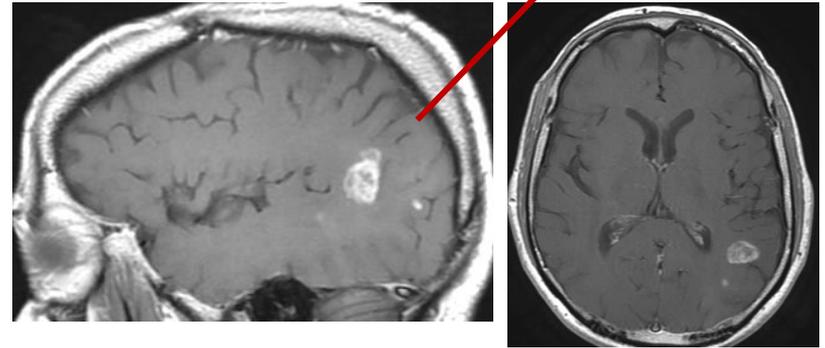
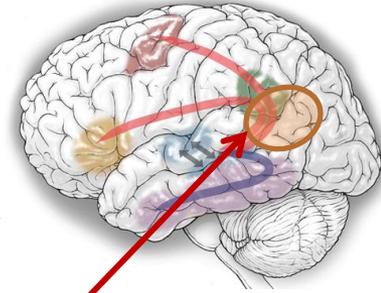
Casi clinici

Lo studio di brain mapping con fMRI e DTI può contribuire a gestire la strategia di mapping intraoperatorio??

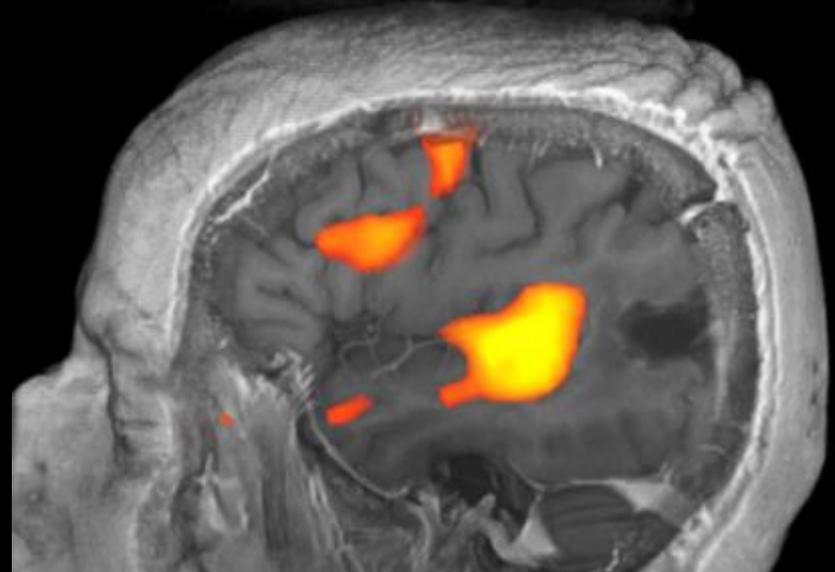
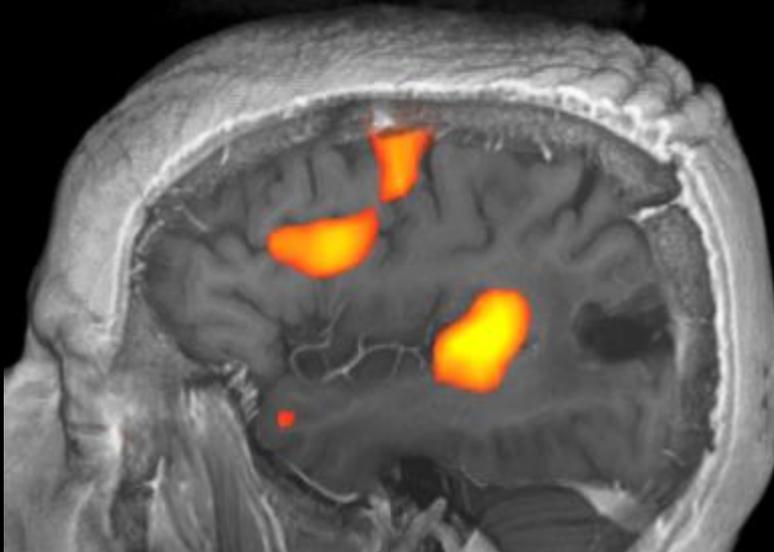
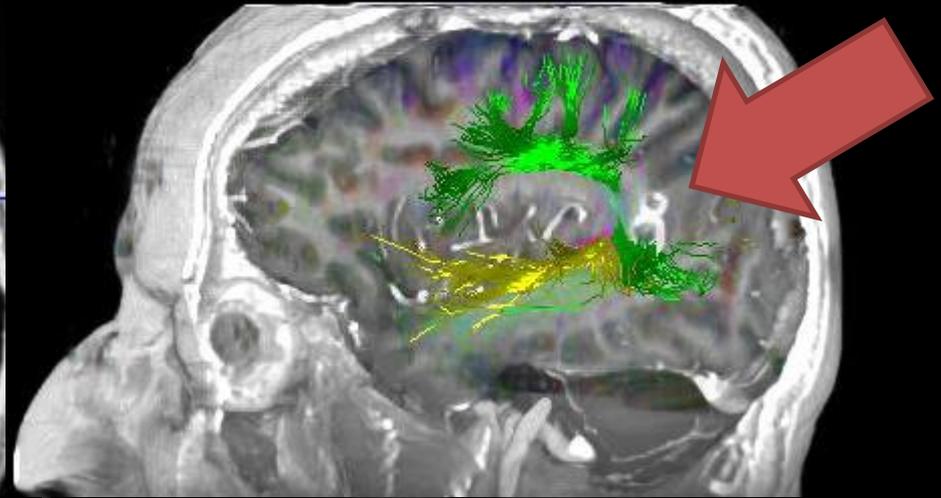
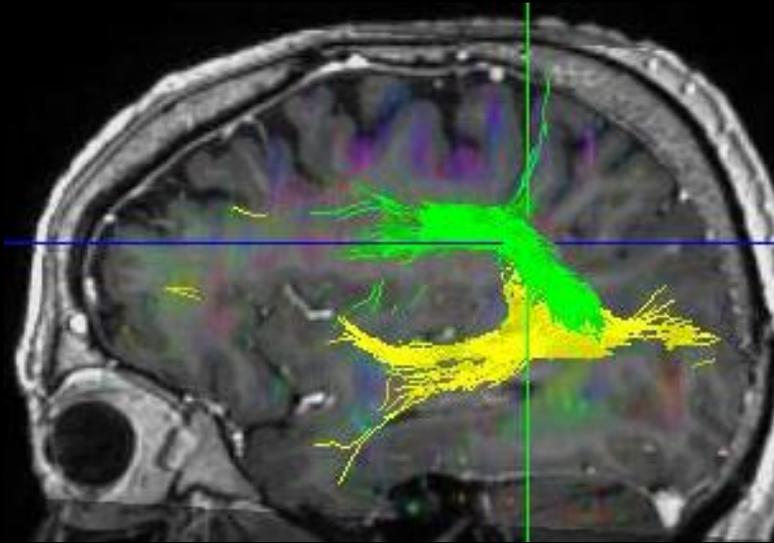
Studio pre chirurgico e monitoraggio intraoperatorio in pazienti con lesioni in **aree critiche per la comprensione** del linguaggio

Caso clinico (4)

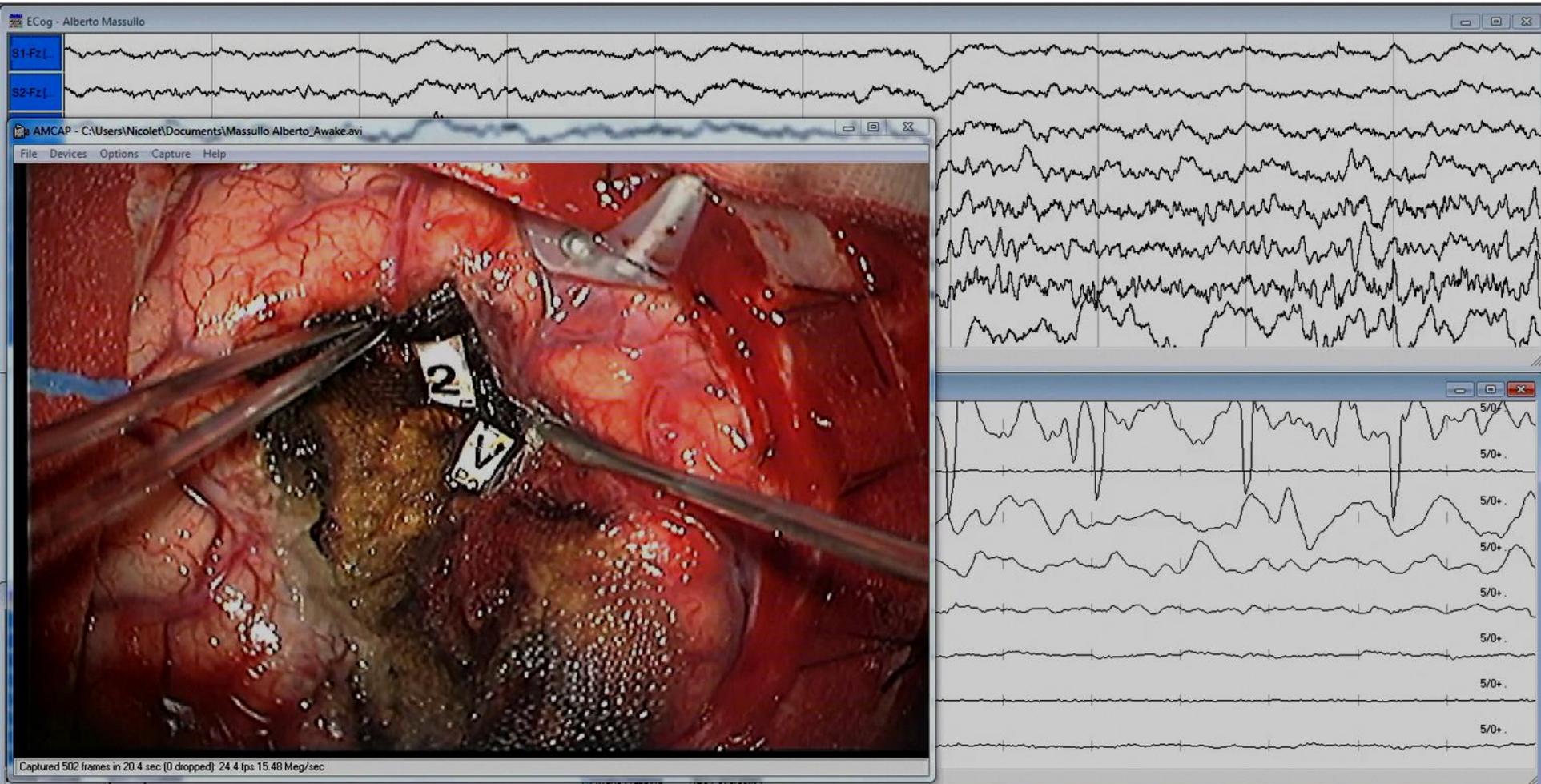
- M, M.A., 49 anni,
Destrimane
- Impiegato di servizio
pubblico
- Esordio con afasia sensoriale
- Valutazione
neuropsicologica: lievi
deficit alle **prove di
comprensione** di narrative
(test DCPT- Test di
comprensione e produzione
di narrative).

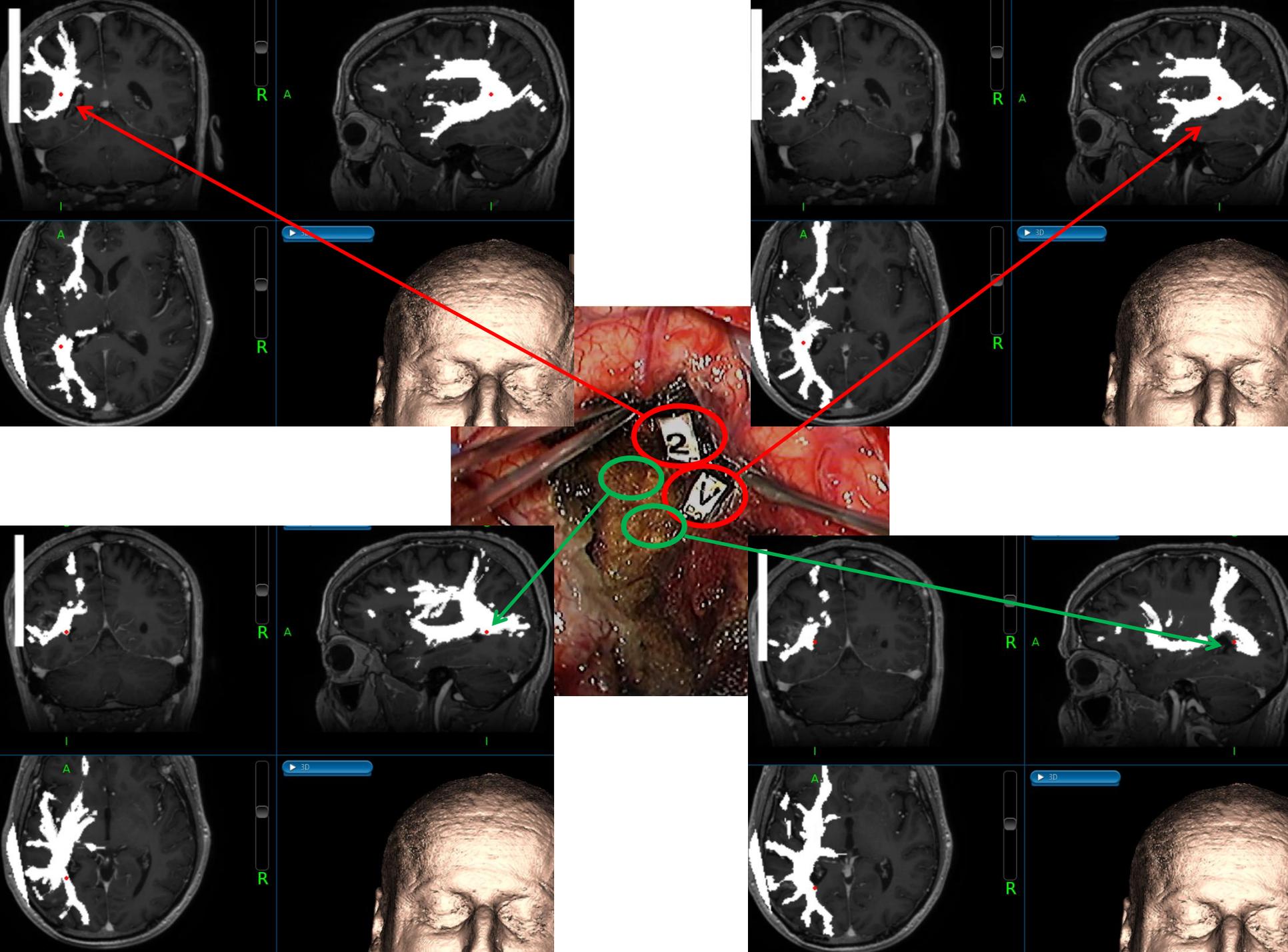


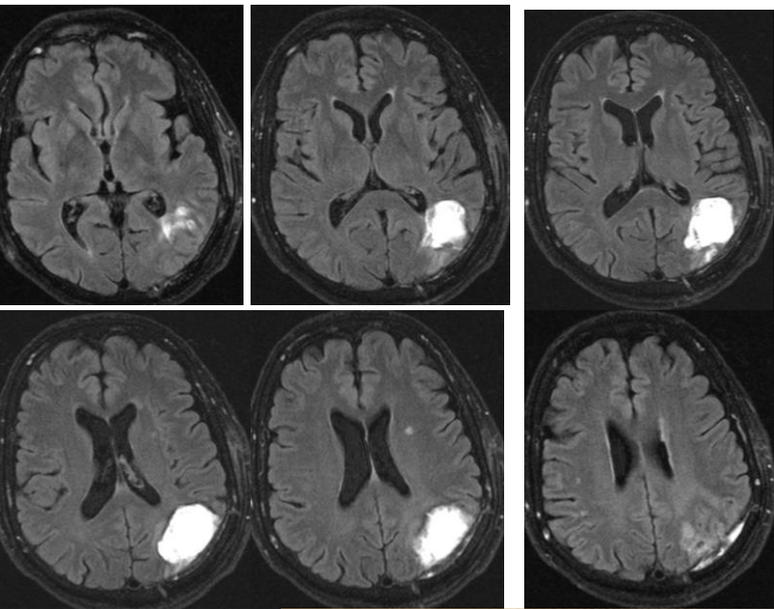
MAPPING FUNZIONALE PRE-CHIRURGICO DEL LINGUAGGIO: COMPRENSIONE



La stimolazione sottocorticale in bipolare a 60 Hz, 1 ms di durata, evoca risposte positive (**parafasie fonemiche e anomia**) alla soglia di 5 mA, nei punti indicati con “2” e “V”







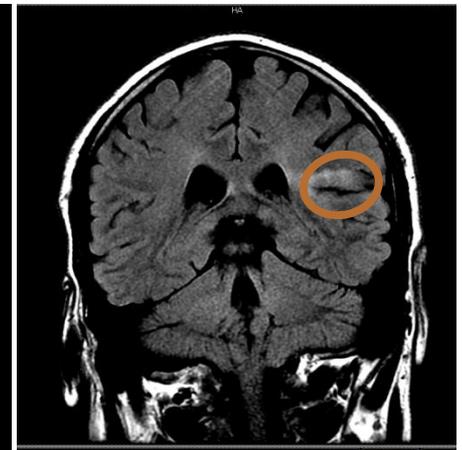
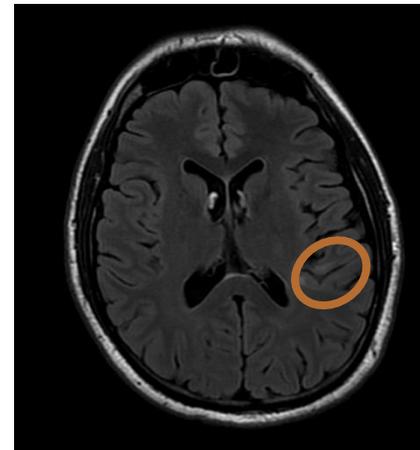
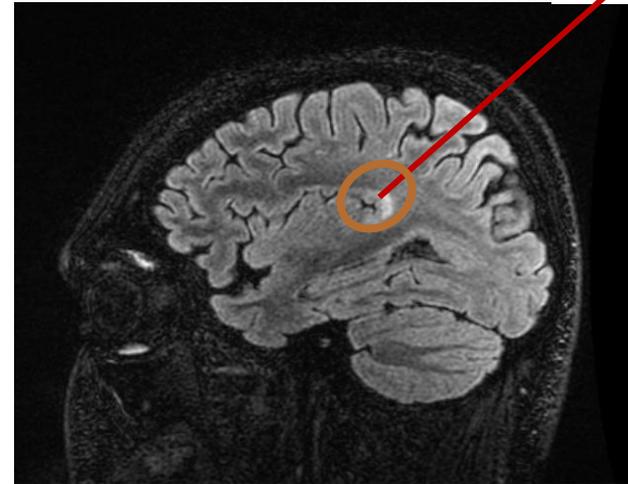
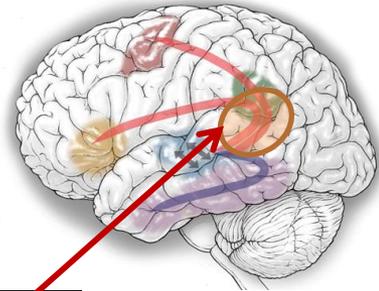
Oligodendroglioma anaplastico (grado III, WHO)

IDH1 mutato. ATRX non mutato.

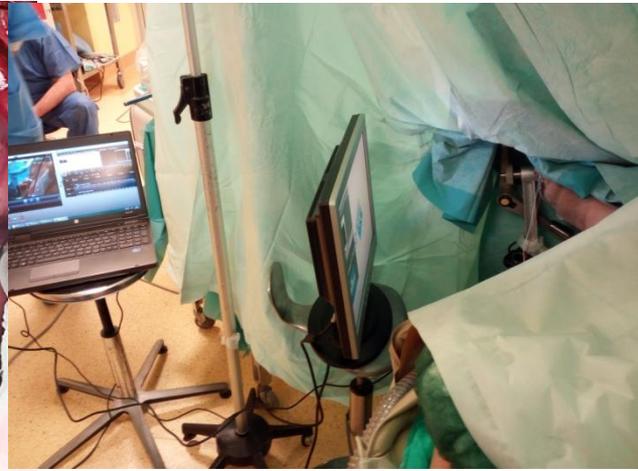
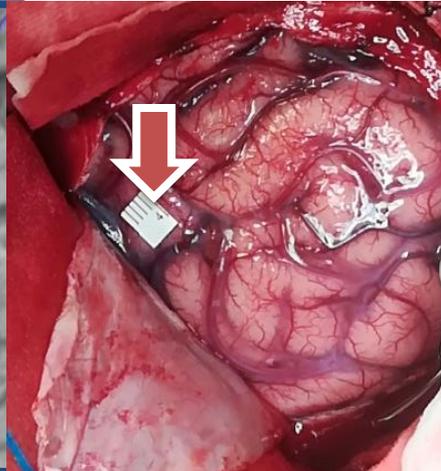
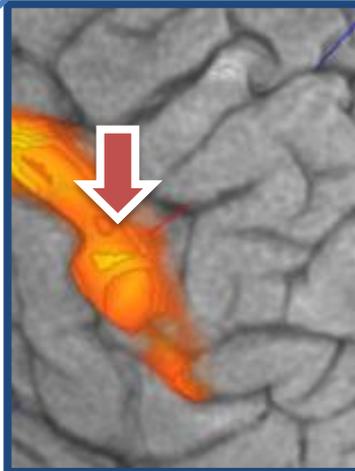
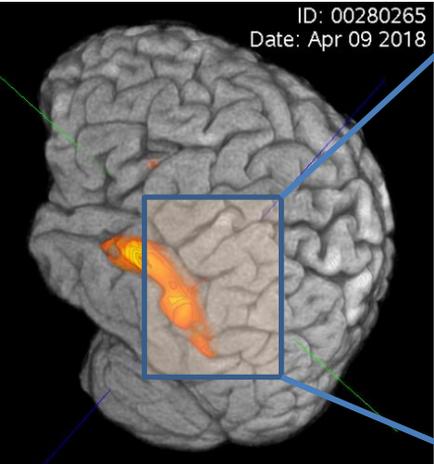
LOH 1p (no codelezione). MGMT Metilato

Caso clinico (5)

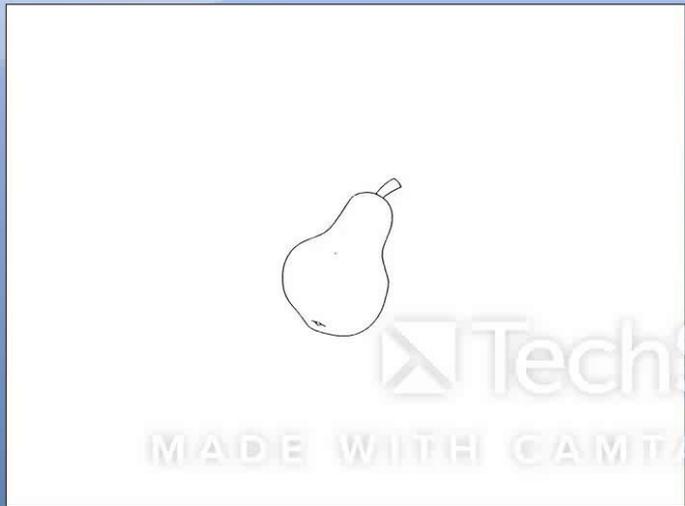
- M, CC.S., M, 27 anni, impiegato in azienda di famiglia
- **Epilessia farmacoresistente**
- Crisi diurne e notturne con irrigidimento arto inferiore dx e dispercezione uditiva.
- EEG: Alterazioni elettriche aspecifiche (lenti theta/delta di aspetto angolare) e specifiche (P e PP-OL) ad espressione fronto – centro – parietale sx.



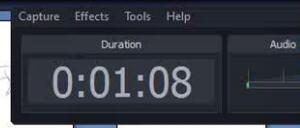
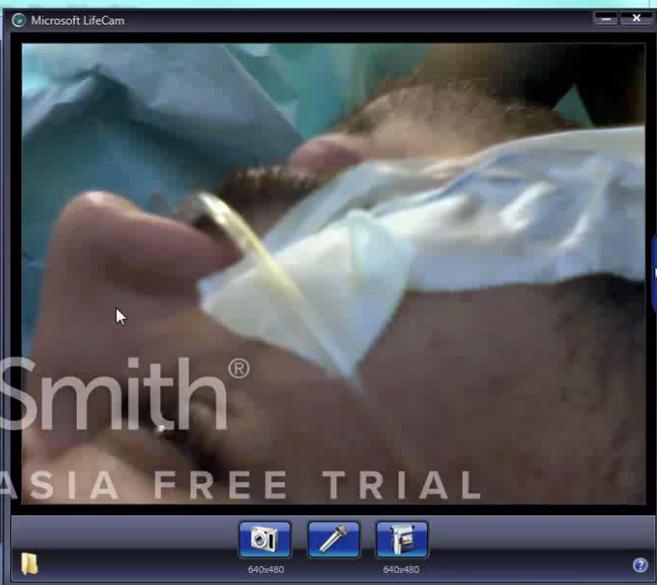
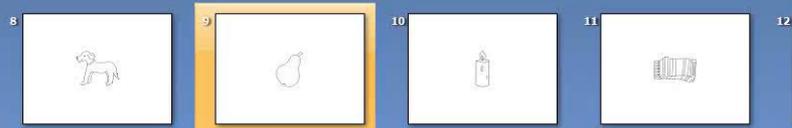
ID: 00280265
Date: Apr 09 2018



Visualizzazione relatore di PowerPoint - [deno 80 - mod [modalità compatibilità]]



Diapositiva: 9 di 80 Durata: 00:34 13:24



Valutazioni post operatorie

I giornata



II giornata



IV giornata



XII giornata



Esame Istologico: Displasia corticale focale tipo IIA (sec ILAE 2010)

Take home message (1)

- **LESIONI CHE TRADIZIONALMENTE VENIVANO CONSIDERATE NON OPERABILI PER IL COINVOLGIMENTO DELLE AREE ELOQUENTI, SONO ORA OPERABILI GRAZIE ALLE METODICHE DI BRAIN MAPPING E AL MONITORAGGIO INTRAOPERATORIO DELLE FUNZIONI.**
- **IN TAL MODO, LE METODICHE DI BRAIN MAPPING HANNO CONSENTITO UNA ESTENSIONE DELLA INDICAZIONE CHIRURGICA ALLE LESIONI COINVOLGENTI LE AREE CRITICHE**

OJEMANN G, 1989

BERGER MS, 1994

SAWAYA R, 1999

DUFFAU H, 2001

Take home message (2)

- L'indicazione all'Awake Surgery può essere stabilita solo in seguito ad accurata valutazione dello **status cognitivo - comportamentale** del paziente e dell'esito degli studi di **brain mapping**;



NON tutti i pazienti sono idonei a questo tipo di procedura e NON sempre è indispensabile per il buon esito dell'intervento.

Take home message (3)

- L'affidabilità degli studi di brain mapping con **risonanza funzionale** migliora sensibilmente se si eseguono:
 - una corretta pianificazione e il monitoraggio on line della performance;
 - **un'analisi dei dati condotta dal clinico esperto che ha conoscenze dei processi fisiologici alla base del fenomeno studiato.**

Presurgical Language fMRI: Mapping of Six Critical Regions

Christopher F. Benjamin ,^{1,2,*} Patricia D. Walshaw,³ Kayleigh Hale,⁴
William D. Gaillard,⁵ Leslie C. Baxter,⁶ Madison M. Berl,⁵
Monika Polczynska,^{3,7} Stephanie Noble,⁸ Rafeed Alkawadri,¹
Lawrence J. Hirsch,¹ R. Todd Constable,⁸ and Susan Y. Bookheimer³

*“[...] These data provide initial validation of a novel, **clinician-based approach** to localizing language cortex. They also demonstrate **clinical fMRI is superior when analyzed by an experienced clinician**”*

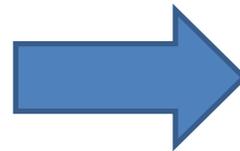
*“[...] ... and it is possible for **clinicians such as neuropsychologists** with the above **knowledge of the language system** and a detailed **knowledge of fMRI** to reliably identify them”*

Tra presente e futuro..

Affidabilità degli studi di **mapping preoperatorio** in pazienti che presentano **deficit del linguaggio**

Disturbo dell'eloquio = difficoltà nell'esecuzione dei task

Dubbia affidabilità dei risultati fMRI task related?



Brain mapping con Resting State Functional Connectivity

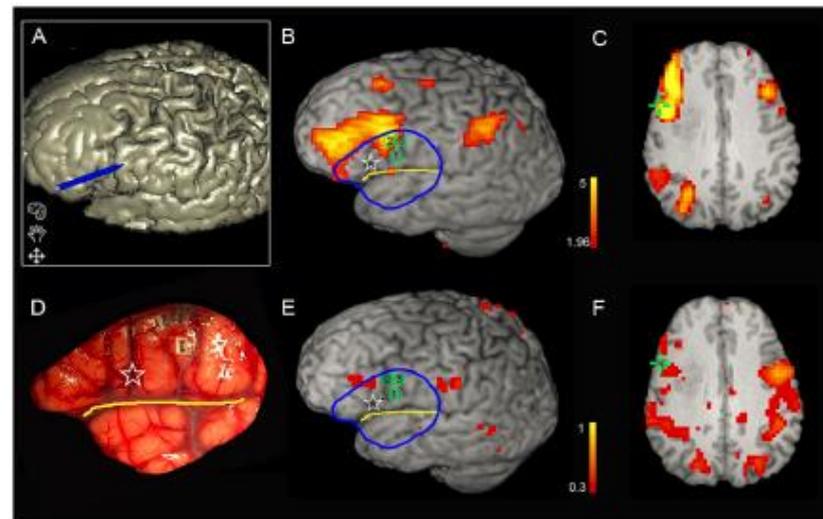
SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

An automated method for identifying an independent component analysis-based language-related resting-state network in brain tumor subjects for surgical planning

Junfeng Lu¹, Han Zhang², N.U. Farrukh Hameed¹, Jie Zhang¹, Shiwen Yuan¹, Tianming Qiu¹, Dinggang Shen^{2,3} & Jinsong Wu¹

16 November 2016
9 October 2017
online: 23 October 2017

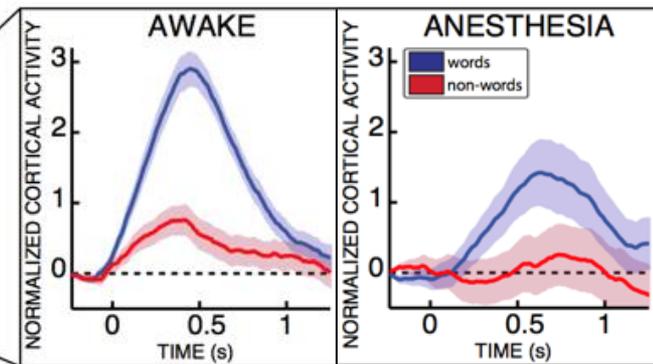
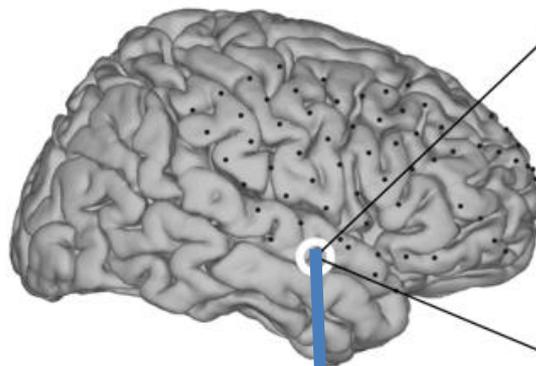


Tra presente e futuro..

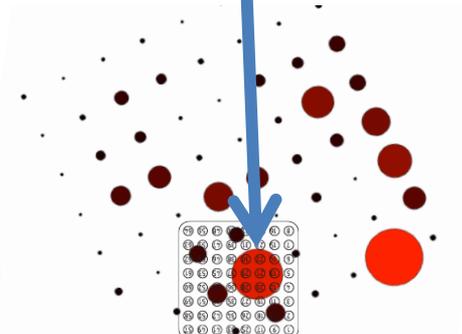
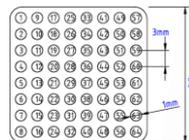
Affidabilità degli studi di **mapping intraoperatorio** in pazienti che presentano deficit del linguaggio

Disturbo dell'eloquio = **scarsa attendibilità** del dato di mapping con stimolazione

Mapping con **ECoG** → analisi del segnale **in tempo reale**



Miniaturizzazione delle grid per un mapping della zona eloquente



Preliminary results CortiQ PRO
G.Tech Medical Engineering

Chirurgia dei tumori endocranici nell'adulto: il ruolo del neuropsicologo

- Studio neuropsicologico pre-operatorio
 - Test psicometrici standardizzati
 - Brain mapping corticale e sottocorticale
- Verifica intra-operatoria
 - Monitoraggio neuropsicologico in Awake Surgery
- **Follow-up post chirurgico**
 - Valutazione neuropsicologica post operatoria e di follow up

Valutazione neuropsicologica post-operatoria e di follow up

1. **Valutazione entro le 24 ore post operatorie:** vigilanza, orientamento, comprensione/esecuzione di ordini semplici, linguaggio, disartria, inattenzione;
2. **Valutazione pre dimissione:** batterie muldidominio e versioni parallele di test dominio specifico per eventuale indicazione alla riabilitazione;
3. **Valutazioni di follow up (1/3 – 6 mesi 12 mesi):** esame clinico neuropsicologico e psicometrico approfondito.

La diagnosi istologica....

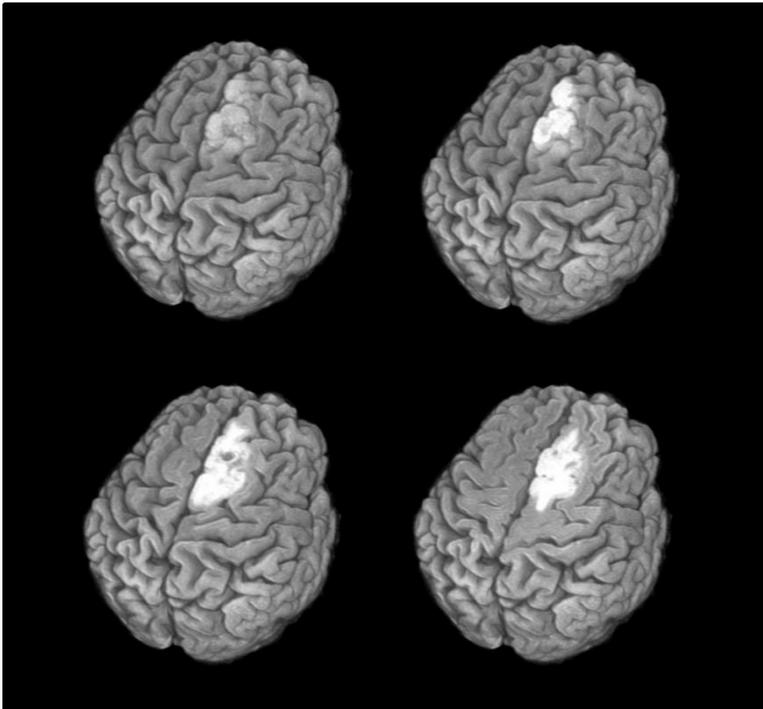
....il paziente vive nella speranza fino al momento della diagnosi



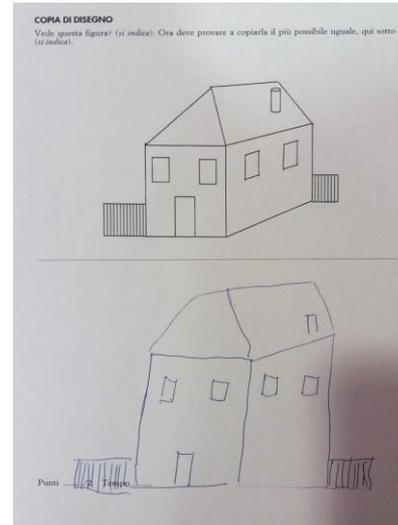
adattato da Br Med J 1998

Caso clinico

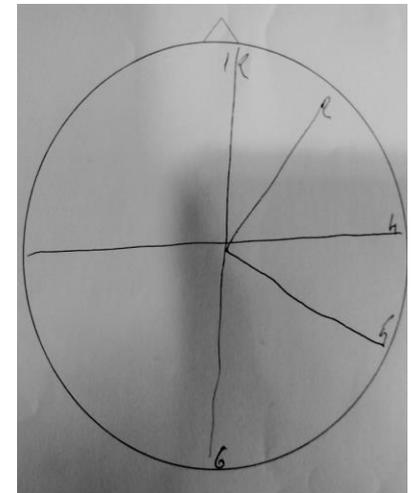
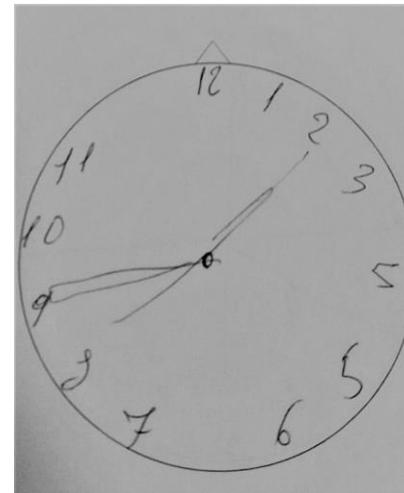
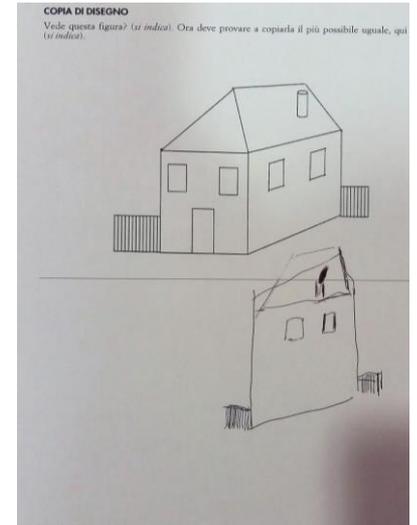
- M, C.M., M, 71 anni, 8 anni di scolarità, falegname in pensione
- Glioma frontale pre-rolandico destro



PRE

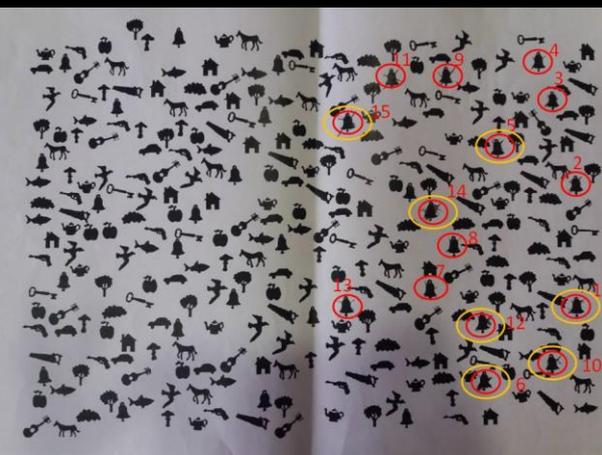


POST III GIORNATA

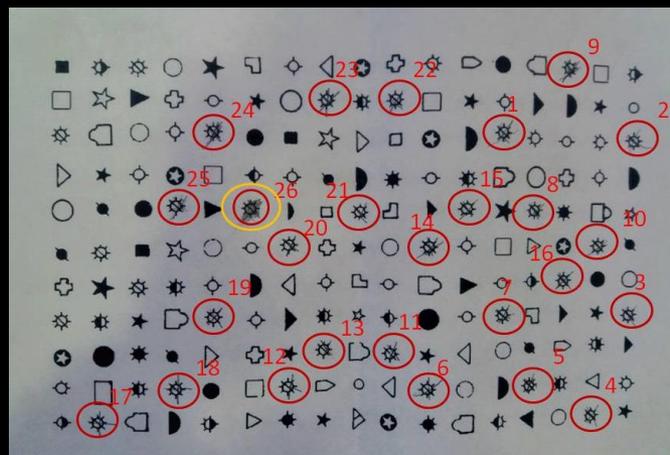


Test dominio specifico per la valutazione del neglect

POST IV giornata



POST IX Giornata



FOLLOW-UP 1 MESE





Grazie per l'attenzione