



Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE BIOMEDICHE

FISIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E CLINICA DELLE FUNZIONI
INTEGRATE DEL SISTEMA NERVOSO
CICLO XXVII

COORDINATORE Prof. Silvano Capitani

**STUDIO ANATOMO-FUNZIONALE INTEGRATO
DELLA SOSTANZA BIANCA CEREBRALE
E COMPUTAZIONE DI UN ATLANTE FUNZIONALE
SOTTOCORTICALE**

Settore Scientifico Disciplinare MED/26

Dottorando

Dott. Silvio Sarubbo

Tutore

Prof. Enrico Granieri

Co-Tutore

Prof. Hugues Duffau

Anni 2012/2014

INDICE

PREMESSA STORICA	1
INTRODUZIONE ALLO STUDIO	5
SCOPI DELLO STUDIO	9
MATERIALI E METODI	10
Dissezione.....	10
Trattografia.....	10
Stimolazione elettrica diretta cortico-sottocorticale	12
Computazione Atlante Funzionale Sottocorticale	14
RISULTATI	18
Decorso e relazioni anatomiche della radiazione ottica	19
Anatomia topografica regionale del carrefour temporo-parieto-occipitale	21
Atlante funzionale sottocorticale	23
Atlante di resecabilità chirurgica cortico-sottocorticale	26
DISCUSSIONE	28
Anatomia della sostanza bianca ed implicazioni chirurgiche.....	28
Resecabilità chirurgica	33
Atlante funzionale sottocorticale	35
CONCLUSIONI.....	41
FIGURE.....	43
TABELLE	62
BIBLIOGRAFIA	72
APPENDICE PUBBLICAZIONI ED ABSTRACT INERENTI.....	79
RINGRAZIAMENTI	82

Questo lavoro è dedicato alla mia famiglia.

*A Benedetta che è stata al mio fianco con il sorriso
in questa lunga avventura e spero lo sia in tutte quelle che verranno.*

*A Pietro Zeno, il piccolo essere
che mi ha insegnato in poco tempo le cose più importanti di questa vita
ed il mistero più grande di questa scienza.
Diventerà grande, ogni piccolo evento ne scolpirà la mente
e la renderà unica e indistinguibile,
il segreto più nascosto di uno strumento ancora incompreso.*

Per il tempo, il ricordo, la passione e l'amore...

Pa-pà

PREMESSA STORICA

Nel corso degli ultimi 100 anni la concezione funzionale del sistema nervoso centrale ha subito notevoli metamorfosi, cambi di direzioni e velocità, spesso influenzati dall'avanzamento tecnico e tecnologico ma anche e soprattutto da soluzioni di quesiti anatomici strutturali che hanno modificato l'interpretazione stessa delle evidenze funzionali e cliniche.

Dai primi del '900 fino a metà dello stesso secolo gli unici strumenti per l'interpretazione funzionale del sistema nervoso centrale nell'uomo sono stati la clinica e l'osservazione macro- e microscopica *post mortem*. L'anatomia strutturale, riguardante le superfici corticali (anatomia e principali differenze istologiche) ed i principali fasci di connessione della sostanza bianca cerebrale erano infatti sufficientemente note da diversi anni, o secoli in alcuni casi. Diversi Autori (Vesalius, Fabrica, Book VII, 1543; Christopher Wren, Cerebri Anatome, 1664; Willis, De Anima Brutorum, 1672; Burdach, vom Baue und Leben des Gehirns, 1820)(Figura 1) fin dalla seconda metà del II millennio avevano infatti descritto con meticolosità strutture anatomiche della sostanza bianca con lavori di dettaglio tecnico difficilmente superabile ancora oggi.

L'interpretazione funzionale del più complesso mosaico anatomico del corpo umano, non poteva però che essere desunta dalla sintomatologia deficitaria di alcuni pazienti che è stata in quei decenni sempre messa in correlazione con lesioni, più o meno estese, di diverse aree corticali. La corteccia cerebrale, per una questione concettuale, ha rappresentato a quei tempi e per molte decadi a venire il *core* essenziale della elaborazione funzionale, in quanto identificata come centro primo di partenza e di arrivo di tutte le fibre nervose. Joseph Gall (1758–1828) fu di certo il padre della scuola frenologica e fece del concetto di “localizionismo”, in altre parole della divisione della corteccia in aree (“organi”) segmentate, ben divise, distinguibili, di diverse dimensioni ed ognuna dedicata a singole funzioni cerebrali (Figura 2), la pietra angolare di una filosofia di pensiero che andò anche oltre le prime ipotesi neuroscientifiche e che sconfinò ampiamente nel XX secolo. Alla base di questa interpretazione del cervello vi era anche una classificazione delle fibre della sostanza bianca in ascendenti e discendenti, verso e dalla corteccia cerebrale, che rappresenta la prima classificazione su un criterio anatomico di connessione della sostanza bianca cerebrale.

Sebbene questa scuola di pensiero sia oggi considerata estremamente obsoleta e la sua semplicità (o semplificabilità) sia stato oggetto di derive che in alcuni casi poco hanno avuto a che fare con la scienza, prestigiosi studiosi e neurologi dell'epoca tra i quali Jean-Baptiste Bouillaud (1796–1881), Pierre Paul Broca (1824–1880) e Jean Martin Charcot (1825–1893) sposarono questa dottrina e su queste basi elaborarono modelli funzionali che sono entrati e rimasti nelle scuole di medicina di tutto il mondo almeno fino alla fine dello scorso millennio in diverse forme e dopo molteplici rielaborazioni. Il modello di afasia espressiva di Pierre Paul Broca ad esempio fu descritto per la prima volta nel 1863 dopo il riscontro clinico di quella che fu successivamente catalogata come afasia espressiva (caratterizzata da una buona comprensione del linguaggio scritto e parlato e da una impossibilità di produzione verbale, in assenza di ulteriori disturbi delle funzioni neurologiche superiori) correlata al quadro autoptico di un giovane paziente di 21 anni, il Sig. Leborgne seguito presso L'Ospedale Bicetre e passato alla storia come "Tan-Tan". L'autopsia sul cervello del paziente dimostrò una lesione della porzione posteriore del giro frontale inferiore, che convinse Broca e colleghi per molti anni che il "centro" della produzione verbale fosse localizzato appunto nell'area che da lui prese il nome (Area di Broca), localizzata nel terzo posteriore del giro frontale inferiore (IFG). È oggi ormai consolidato la nozione che i cosiddetti "territori di Broca" costituiscono un'area corticale di elaborazione linguistica, ma sicuramente per diverse sottomodalità che riguardano il planning motorio, così come l'elaborazione fonemica, semantica e sintattica, in quanto regione di terminazione e di integrazione di diversi fasci eloquenti coinvolti con diverse specializzazioni in un *network* decisamente più ampio e distribuito, come quello linguistico. Le osservazioni di Broca non sono per questa ragione da considerarsi obsolete o inutili ma semplicemente incomplete, in quanto mancanti di una visione più ampia ed integrata di uno dei circuiti funzionali cerebrali che oggi conosciamo come ampiamente più distribuito e plastico.

Negli stessi anni, Theodore Meynert (1833–92), psichiatra e neuroanatomista di scuola austriaca, produsse una delle più importanti rivoluzioni anatomo-strutturali nello studio della sostanza bianca cerebrale umana. Egli, infatti, classificò per la prima volta le fibre della sostanza bianca in fasci associativi (in grado di connettere cortecce anche estremamente distanti di uno stesso emisfero cerebrale), di proiezione (ascendenti e discendenti, come tratto piramidale e fasci talamo corticali) e di connessione interemisferica (come il corpo calloso). Queste evidenze anatomiche costituirono il *background* strutturale ideale per la corrente "associazionista" che quasi subito si

oppose alla interpretazione funzionale di Gall e colleghi. Pierre Flourens (1794–1867) e tutti gli altri prestigiosi interpreti di questa scuola di pensiero tra cui Carl Wernicke (1848-1905), Joseph Jules Dejerine (1849-1917), Ludwig Lichtheim (1845-1928) cominciarono ad ipotizzare un'organizzazione più complessa, una specie di *network* linguistico embrionale in cui il frutto della funzione neurologica sarebbe stato legato ad una elaborazione in serie dell'informazione veicolata da fasci di associazione in diversi territori corticali (Lichtheim, 1885; Wernicke, 1874). Il modello della cosiddetta afasia di conduzione (o di Wernicke) o di quello dell'alesia pura di Dejerine (Dejerine, 1906), sono due esempi di un'intuizione anatomo-funzionale straordinaria ma anche prova, delle contraddizioni concettuali intrinseche ad entrambi questi modelli e della mancanza di una visione ancora più complessa ed integrata delle funzioni cerebrali superiori (Figura 3).

Da questi decenni di ipotesi ed osservazioni e dal progressivo maturare di più solidi studi di neurofisiologia animale ed umana scaturì quello che può essere senza dubbio considerato la base teorica delle neuroscienze moderne. L'autore fu Norman Geschwind (1926-1984) che nel 1965 pubblicò in due parti (Geschwind 1965 a, b) il frutto dei suoi studi sulle cosiddette "sindromi da disconnessione" (Figura 4) con il quale fornì per la prima volta una visione più ampia, sebbene non ancora completa, di *network* cerebrali distribuiti, paralleli e connessi da fibre associative su larga scala ed in cui identificò una serie di corrispondenze con i più moderni studi anatomici, funzionali e clinico-comportamentali del tempo. Da questo manifesto nacque una vera e propria scuola, quella "odologica" arrivata fino alle neuroscienze più moderne e integrata e rifinita in oltre 40 anni con studi di neurofisiologia sempre più complessi e rigorosi, come quelli di Mesulam (1990) e Damasio (1981 e 1984) che aggiunsero essenziali dettagli e chiarimenti concettuali e fisiologici.

A partire dal terzo millennio e già negli ultimi anni novanta, si assisterà ad un notevole cambio di passo nel mondo delle neuroscienze che ha provocato una rivoluzione tecnologica e metodologica con l'avvento dell'*imaging* avanzato (ed in particolare di trattografia, risonanza magnetica funzionale e magneto-encefalografia), il ritrovato interesse per gli studi di dissezione anatomica, la pubblicazione di più solidi studi di stimolazione diretta cerebrale cortico-sottocorticale *in vivo* (integrata a batterie di test neuropsicologici sempre più complete), fino agli studi di connettività che hanno sancito l'ingresso nella cosiddetta era del *connectome*. La *review* di Marco Catani e Dominique ffytche pubblicata nel 2005 su *Brain* (Catani e ffytche, 2005) segna un ultimo piccolo

passo evolutivistico nel modello “odologico”, che viene trascinato verso la cosiddetta “odotopia”. In questo modello si prende in considerazione il network come costituito da diverse popolazioni neurali, specializzate in diverse modalità di sotto-elaborazione, distribuite in territori corticali spesso anche notevolmente distanti e connesse tra di loro da fibre di connessione brevi (come le *U-fibers*) o lunghe che connettono il *network* in modo parallelo, consentendo una continua integrazione funzionale. Questo modello rappresenta una sintesi tra le esperienze precedenti, ammettendo per la prima volta che entrambi, la perdita di connessione (fibre) ed il danno alle popolazioni neurali corticali, possano provocare un sintomo neurologico e che questo non debba necessariamente essere una perdita di funzione (deficit) ma anche un'iperfunzione (come nel caso della sintomatologia allucinatoria), entrambi effetti legati allo sbilanciamento nell'equilibrio di complessi *network* integrati (Figura 5).

Le due più grandi innovazioni portate dall'*imaging*, ovvero gli studi di risonanza funzionale e *resting state* (fMRI e RS, rispettivamente) e di ricostruzione traggografica (DTI), hanno contribuito a questo ulteriore passo avanti concettuale. In particolare, la possibilità di analisi deterministica e probabilistica della connettività strutturale *in vivo* consentite dalla DTI, hanno spalancato nuovi orizzonti nella conoscenza della connettività strutturale ed hanno, allo stesso tempo, contribuito a rinnovare l'interesse per gli studi di dissezione anatomica necessari a confermare i dati traggografici o a produrre ipotesi anatomiche da confermare *in vivo* e su larga scala con gli studi di diffusione. Tali crescenti evidenze anatomiche e l'applicazione di modelli matematici sempre più fini, presi in prestito in molti casi dagli studi epidemiologici, hanno aperto la strada ad un nuovo metodo di studio dell'organizzazione cerebrale, basato sulla suddivisione delle diverse aree corticali e sottocorticali del cervello umano in differenti livelli gerarchici (*nodes, spokes, hubs, clubs, rich clubs*, ecc.) a seconda del proprio potenziale di connettività a breve e lungo raggio, e ci hanno catapultato direttamente nell'era del *connectome* (Sporns, 2014).

INTRODUZIONE ALLO STUDIO

Nel contesto neuroscientifico appena descritto appare evidente come la possibilità di integrare dati strutturali, ovvero di pura anatomia, con quelli funzionali (sia che provengano dall'*imaging* che dalla stimolazione diretta elettrica intraoperatoria che magnetica transcranica) diventi un aspetto essenziale.

La trattografia (DTI) è stata la prima metodica che ha consentito la ricostruzione dei fasci di sostanza bianca del cervello umano *in vivo*. Le prime affascinanti ricostruzioni dei fasci peri-silviani del linguaggio [fascicolo arcuato, componenti indirette anteriore e posteriore del fascicolo longitudinale superiore (AF ed SLF rispettivamente)](Catani et al, 2002; Catani et al, 2005) o la ricostruzione e classificazione del SLF di Mori (Mori et al 2005), hanno prodotto un ritrovato entusiasmo nello studio dell'anatomia pura. Tuttavia dai primi anni del 2000 ad oggi sono emersi due ordini problemi relativi agli studi di DTI. In primo luogo le limitazioni tecniche intrinseche alla metodica di ricostruzione che hanno reso necessario lo sviluppo di algoritmi di ricostruzione deterministica sempre più sofisticati (FACT, *interpolated streamline*, *tensorline*, ecc.) ed ancora oggi in continuo aggiornamento e nuove modalità di tracciamento, al fine di ridurre i potenziali artefatti e risolvere alcuni problemi di risoluzione, ed in particolare quelli relativi ai punti di *kissing* (maggiore contatto) e *crossing* (incrocio) delle fibre appartenenti a differenti fascicoli, specialmente nelle aree di maggiore densità dove la metodica fatica a ricostruire in modo affidabile le diverse direzioni di fibre adiacenti. L'aumento delle direzioni di acquisizione delle sequenze di diffusione, il miglioramento delle metodiche di *post processing* e lo sviluppo di algoritmi di ricostruzione sempre più sofisticati e di differenti metodiche di ricostruzione (*spherical deconvolution*, *Q-ball*, ecc.) hanno nettamente migliorato il potenziale di risoluzione e di specificità di questa metodica sul versante deterministico ed in particolare al livello di analisi individuale. Inoltre, lo sviluppo delle metodiche probabilistiche ha migliorato l'affidabilità dei risultati di DTI soprattutto negli studi di popolazione su larga scala, sebbene queste informazioni siano il frutto di una media della probabilità di connessione e non una fedele ricostruzione anatomica al livello individuale. Questo primo aspetto, relativo alle limitazioni tecniche, è in realtà probabilmente quello meno significativo, considerata la velocità dell'evoluzione tecnologica e la quantità di ricerca in questo settore che consentirà sicuramente il superamento in tempi non troppo lunghi di ognuna di queste sfide metodologiche.

La seconda e più importante limitazione riguardante la DTI ed in particolare quella deterministica, riguarda invece l'estrema sensibilità di questa tecnica che richiede, per l'ottenimento di risultati affidabili, notevoli competenze anatomiche considerati i metodi di tracciamento odierni che sono sostanzialmente basati sulla discriminazione di diverse *region of interest* (ROI) lungo il decorso di ogni singolo fascio.

Per tutti questi motivi nel corso degli ultimi dieci anni sono tornati di estremo interesse anche i lavori di dissezione macroscopica *post mortem* della sostanza bianca, particolarmente con la tecnica di Klingler (Klingler, 1935; Klingler, 1960). Questa metodica che prende il nome dall'anatomista svizzero vissuto tra il 1888 e il 1963 che la mise a punto è basata sul fissaggio in formalina e sul successivo congelamento di emisferi od encefali interi e garantisce un'eccezionale visibilità dei fasci di sostanza bianca, per effetto del distanziamento delle singole fibre dovuto alla formazione di cristalli di formalina nel corso del congelamento e per il fatto che garantisce la rimozione non traumatica della sostanza grigia tra i diversi giri. Inoltre, il mantenimento della grigia al livello dell'apice dei giri corticali secondo la cosiddetta *cortex sparing technique* permette di identificare le porzioni più terminali dei principali fasci di sostanza bianca nelle regioni corticali di interesse. I dati prodotti dalla dissezione hanno consentito di confermare e rifinire diverse evidenze DTI, ma anche di mettere in luce novità anatomiche nella classica concezione di decorso e soprattutto di terminazione di alcuni fasci di sostanza bianca.

Anche in questo caso, come precedentemente precisato riguardo la DTI, limitazione comune rimane la natura di questa metodica utile solo allo studio strutturale puro della sostanza bianca non potendo evidentemente produrre alcuna informazione funzionale sul coinvolgimento dei fasci identificati nei diversi *network* oggetto di studio.

Dal punto di vista funzionale, invece, non vi è dubbio che la risonanza magnetica funzionale (fMRI), abbia prodotto nell'ultimo ventennio un enorme quantitativo di dati negli ultimi 20 anni. Le limitazioni di questa metodica sono ormai ben note e relative in particolare all'elevato potere di sensibilità che rende la specificità dei dati estremamente dipendente dal *task* con cui vengono acquisiti, dal *post processing* e dalle soglie statistiche stabilite oltre a necessitare di una particolare attenzione nella co-registrazione dei dati per l'ottenimento di dati topograficamente affidabili (Haxby et al, 2014). La tecnica di resting-state (RS-fMRI) ha sicuramente migliorato alcuni di questi aspetti e, soprattutto, ha trasformato la metodica in un valido strumento per gli studi di connettività, di cui si è accennato in precedenza. L'integrazione dei dati funzionali

prodotti dalla RS-fMRI e di quelli di connessione strutturale (DTI) tra le diverse attivazioni individuate permettono, infatti, di ipotizzare l'organizzazione anatomica di un *network*, pur non essendo comunque in grado di fornire un reale dato sul ruolo delle fibre che connettono le diverse aree corticali o sottocorticali.

Pur con queste limitazioni il ruolo dell'*imaging* strutturale e funzionale nel chiarimento il funzionamento del sistema nervoso centrale (CNS) è stato sicuramente essenziale ed ha avuto ed avrà di certo uno sviluppo crescente considerato il principale vantaggio di queste metodiche, ossia la scarsa o del tutto nulla invasività che ne ha consentito l'applicazione anche su popolazioni molto ampie di soggetti sani.

Nonostante questa precisazione, dai primi anni del 2000 sono cresciute molte le evidenze provenienti dai dati funzionali relativi alla stimolazione elettrica diretta (DES) cortico-sottocorticale intraoperatoria, particolarmente utilizzata nel corso di resezione chirurgica di lesione gliali di basso grado [particolarmente nei gradi II della classificazione World Health Organization (WHO)], con paziente sveglio e monitoraggio neuropsicologico e clinico intraoperatorio. La limitazione principale di questa metodica, rispetto a tutte le altre elencate in precedenza, riguarda ovviamente la sua invasività e l'impiego su una popolazione non sana. Riguardo la prima è necessario precisare che la DES con il monitoraggio intraoperatorio, sebbene invasiva, è una metodica consolidata ed indispensabile per una resezione quanto più sicura possibile di queste lesioni, che hanno la caratteristica peculiare di invadere più frequentemente territori corticali eloquenti e diffondere lungo la sostanza bianca che come illustrato in precedenza ha un ruolo cruciale quanto la corteccia nel funzionamento del *network*. Riguardo la seconda limitazione, ovvero la popolazione di soggetti non sani, è necessario precisare che la maggior parte dei pazienti affetti da lesioni gliali di basso grado (LGG, grado II WHO) non presenta al momento della diagnosi alcun deficit neurologico e nell'80% dei pazienti il sintomo di esordio è una crisi epilettica (Mandonnet et al, 2014). La sfida principale, che ha reso per diverse decadi queste lesioni non operabili fino alla trasformazione anaplastica, scaturisce proprio dalla caratteristica di mantenere in molti casi la funzionalità del tessuto corticale e sottocorticale invaso e di indurre nel tempo una notevole plasticità (Duffau, 2014). L'utilizzo della DES durante l'esecuzione da parte dei pazienti dei diversi compiti, selezionati a seconda della funzione che si pensa possa essere danneggiata durante resezione in considerazione dei territori corticali e dei fasci invasi dal tumore, consente di studiare l'assetto funzionale individuale *real time* e di modellare la resezione in

rapporto non solo ai limiti oncologici ma anche a quelli funzionali, al fine di migliorare non solo la sopravvivenza di questi pazienti ma anche la qualità delle loro vite. La diffusione della metodica in tutto il mondo, soprattutto nel corso degli ultimi 15 anni, ha prodotto l'inevitabile conseguenza di ottenere dati funzionali diretti, in casistiche ormai relativamente ampie, non solo riguardo le cortecce ma soprattutto riguardo la sostanza bianca.

Alcuni dei vantaggi dei dati di DES riguardano, infatti, la loro elevatissima sensibilità e specificità della risposta funzionale evocata nel corso di uno specifico *task* oltre al potenziale di localizzazione del dato intraoperatorio, che può essere esportato ormai anche con tecniche automatiche in associazione ai comuni neuronavigatori per uso intraoperatorio (sia con le sole sequenze morfologiche sia con le sequenze DTI integrate). Ma l'elemento che per ora rende la DES una occasione unica per lo studio funzionale cerebrale è proprio la possibilità unica, rispetto a tutte le altre metodiche di *imaging* a disposizione, di ottenere con enorme specificità dati che riguardano il ruolo funzionale delle fibre della sostanza bianca.

È interessante rilevare come nessuna delle moderne metodiche elencate possa essere considerata nettamente superiore all'altra per una serie di motivazioni, alcune delle quali sono state riportate, ma anche in considerazione del fatto che l'*assessment* neurofunzionale del cervello è estremamente variabile. Questa variabilità è dovuta all'enorme potenziale di plasticità di questo organo che, come ormai dimostrato, è in grado di riorganizzarsi e di rimodellare il proprio network in risposta ad una serie di fattori fisiologici, patologici, iatrogeni ed ambientali e che proprio per questa presenta una organizzazione gravata da una variabilità intraindividuale (nel corso della vita di ogni persona) ed interindividuale non prevedibile. Da queste osservazioni non può che scaturire la considerazione che solo un'integrazione delle metodiche in oggetto, le più affidabili e riproducibili quantomeno, possa produrre delle evidenze che siano il più vicine possibile alla reale organizzazione di quello che potremmo definire un *common functional brain*.

SCOPI DELLO STUDIO

Considerata l'enorme importanza della connettività nelle moderne ipotesi di organizzazione delle funzioni cerebrali e considerate le capacità di elaborazione dell'*imaging* trattografico, di dissezione anatomica con metodica di Klingler e di ottenimento di dati di DES cortico-sottocorticale in corso di intervento neurochirurgico del nostro Gruppo, abbiamo concentrato la nostra attenzione sulla integrazione di tutte queste metodiche allo scopo di:

- 1) definire decorso e terminazioni dei principali fasci della sostanza bianca cerebrale;
- 2) produrre dati di anatomia topografica che includano i rapporti di decorso e posizione reciproca dei diversi fasci associativi, di proiezione e connessione, allo scopo di rifinire le strategie di approccio chirurgico alle lesioni intrassiali in diversi contesti topografici;
- 3) computare il primo atlante funzionale della sostanza bianca cerebrale umana con i dati prodotti dalla stimolazione elettrica diretta (DES) in corso di intervento chirurgico in condizioni di veglia con monitoraggio neuropsicologico e mappaggio cortico-sottocorticale, al fine di ottenere delle mappe di distribuzione funzionale e di reseccabilità della sostanza bianca e di chiarire il ruolo di alcuni dei principali fasci.

MATERIALI E METODI

Dissezione

Le dissezioni per questo lavoro di tesi e per i lavori scientifici pubblicati nel corso di questo percorso di Dottorato sono state eseguite fino al giugno 2013 presso la sala settoria dell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Anna" di Ferrara, con autorizzazione del Comitato Etico della Provincia di Ferrara e, dal settembre 2013 ad oggi, presso l'U.O. di Anatomia Patologica dell'Ospedale "S. Chiara" di Trento, nell'ambito del progetto del Laboratorio per lo studio della connettività cerebrale strutturale e funzionale (SFC Lab - Trento), approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) di Trento.

La preparazione prevede un approccio modificato alla tecnica di Klingler, sviluppato da nostro Gruppo. Dopo il prelievo degli encefali, comprensivi della membrana aracnoideale e dei maggiori vasi, si è proceduto all'iniezione carotidea con soluzione di formalina al 10%. I preparati sono stati successivamente lasciati in formalina per 40 giorni e successivamente congelati a -20° per un periodo minimo di 20 giorni. Nel corso della dissezioni procedendo in profondità per strati di sostanza bianca, dalla superficie laterale a quella mesiale, i preparati sono andati incontro a processi di congelamento e scongelamento ripetuti, al fine di favorire la penetrazione della formalina nelle fibre più profonde. La dissezione è stata eseguita con spatole di legno, *tag* colorati per marcare i diversi fascicoli e ferri microchirurgici (pinze, forbici e spatole). Per la dissezione è stata impiegata, come riportato nelle pubblicazioni scaturite da questo studio, la *cortex sparing technique*, al fine di poter identificare i territori di terminazioni dei principali fasci di sostanza bianca al tipo delle cortecce di interesse (De Benedictis et al, 2012; De Benedictis et al 2014; Sarubbo et al, 2013 a e b; Sarubbo et al 2015). In alcuni emisferi, infine, sono state pre-marcati i territori corticali di interesse per lo studio delle terminazioni con colori di china (rosso, blu e verde).

Trattografia

Le sequenze di diffusione per trattografia a 60 direzioni sono state acquisite presso la Radiologia dell'Ospedale "S. Chiara" di Trento, su Risonanza Magnetica a 1,5 T (GE Healthcare, US) con bobina ad 8 canali. Le sequenze del tipo *single-shot multislice spin echo planar* sono state acquisite con i seguenti parametri: *40 slices; slice thickness: 2.4 mm; matrix 256 x 256; TR: 10 000; TE: 92.7; flip angle: 90*. Una *pipeline* automatica e

dedicata è stata sviluppata dall'Autore per la *eddy current correction* (ECC), *EPI correction*, co-registrazione delle sequenze T1 e diffusione, *brain extraction* (BET) con gli appositi software della FMRIB Software Library (FSL; <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>). La computazione della trattografia, previa importazione manuale della specifica tavola dei gradienti, è stata eseguita con Diffusion Toolkit 0.6.1 ed il tracciamento con TrackVis 0.5.1 (<http://trackvis.org>). In tutti i casi è stato utilizzato il protocollo di ricostruzione FACT con angolo massimo di 35°.

Per il tracciamento è stata utilizzata la metodica classica con ROI di inclusione ed esclusione ed anche una metodica di nuova generazione denominata *stem based approach*, messa a punto dall'Autore in collaborazione con Laurent Petit e Jan Hau del *Groupe d'Imagerie Neurofunktionelle* (GIN) dell'Università di Bordeaux, come descritto in due lavori presentati al Meeting annuale della *Organization for Human Brain Mapping* (OHBM) ad Amburgo (Germania) nel giugno 2014 (*conference papers*: Hau et al, 2014 a; Hau et al, 2014 b). Tale metodica è stata sviluppata applicando i principi di esposizione delle fibre lunghe nella dissezione su preparato anatomico secondo Klingler, ovvero la rimozione delle fibre più superficiali per strati in modo ordinato o la creazione di finestre di interesse anatomico, con il vantaggio però in DTI di poter reinserire queste porzioni di sostanza bianca dopo aver esposto e ricostruito nel dettaglio il fascio di interesse. Lo *stem based approach* prevede l'individuazione diretta dello *stem* di ogni fascio, ossia della porzione lungo il suo decorso in cui le fibre sono in assoluto più compatte e raccolte, come illustrato dal nostro Gruppo per il fascicolo fronto-occipitale inferiore (IFOF)(Sarubbo et al, 2013). Dopo esclusione automatica delle fibre brevi (*U-fibers*) con procedura dedicata e sviluppata dai colleghi del GIN di Bordeaux ed allineamento alla RM dei soggetti in esame delle ROI dell'atlante corticale della John Hopkins University (JHU), si è proceduto alla creazione di "finestre" corticali mirate dello spessore delle ROI dell'atlante, in aree soprastanti il passaggio degli *stem* dei principali fasci, escludendo dalla ricostruzione trattografica tracciamento la sostanza bianca che le interseca (ROI *filter: no part*). Identificati direttamente i punti di maggiore compattezza delle fibre si è proceduta al disegno di una ROI specifica e ritagliata su ogni singolo *stem*, alla ricostruzione del fascio ed al completamento della procedura re-includendo (ROI *filter: any part*) la eventuale sostanza bianca che interseca la ROI corticale precedentemente esclusa, al fine di evitare la perdita di possibili terminazioni del fascio anche in questa regione.

Stimolazione elettrica diretta cortico-sottocorticale

I dati di stimolazione elettrica cortico-sottocorticale riportati in questo lavoro di tesi e nelle pubblicazioni che ne sono scaturite negli ultimi tre anni sono stati raccolti nel corso di intervento neurochirurgico per l'asportazione di lesioni gliali primitive cerebrali presso l'Ospedale "S. Chiara" di Trento e l'Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Anna" di Ferrara, personalmente dall'Autore del lavoro. Tutti i dati di DES raccolti per l'Atlante funzionale sottocorticale sono stati, invece, raccolti interamente e personalmente dal Prof. H. Duffau (co-tutore di questo progetto di tesi) presso il Dipartimento di Neurochirurgia dell'Ospedale Universitario Gui de Chauliac di Montpellier (Francia) e sono parte della sua serie personale di interventi di asportazione di lesioni gliali di basso grado (WHO II) in area critica con risveglio intraoperatorio, monitoraggio clinico e neuropsicologico e mappaggio elettrico cortico-sottocorticale diretto.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esteso *assessment* neuropsicologico preoperatorio ed a specifici test per uso intraoperatorio a seconda della sede e della estensione della lesione, dei fasci di sostanza bianca e delle aree corticali interessate della lesione tumorale e, quindi, dal mappaggio cortico-sottocorticale diretto, come diffusamente descritto da Hugues Duffau (Duffau et al, 2005; Duffau et al, 2008; Duffau, 2009) sul modello delle esperienze di Ojemann e Berger (Ojemann et al, 1989; Berger et al, 1990).

I pazienti sono stati sottoposti ad intervento di craniotomia in condizioni di veglia con risveglio intraoperatorio (tecnica *asleep-awake-asleep*) e *total intravenous anaesthesia* (TIVA) con infusione di Remifentanil e Propofol. Tutti i pazienti sono stati operati in posizione *park-bench* sul fianco opposto all'emisfero interessato dalla lesione cerebrale. Dopo il posizionamento della maschera laringea e l'induzione dell'anestesia generale si è proceduto alla fase di apertura chirurgica. Alla esposizione della dura madre si è proceduto alla sospensione della infusione dei farmaci ed al progressivo risveglio del paziente. Ottenuto un buon grado di collaborazione è iniziata la fase di mappaggio corticale con l'individuazione della soglia di stimolazione individuale che è stata sempre individuata mediante evocazione di un franco *speech arrest* durante compito di conta (serie da 0 a 10) dopo stimolazione della *ventral pre-motor cortex* (VPMC) od evocazione di risposta motoria o sensitiva alla stimolazione delle aree motoria o sensitive primarie. La soglia media di stimolazione utilizzata nella serie è stata di 2.8 mA. In tutti i casi è stato utilizzata una stimolazione bipolare (elettrodo 5mm-spaced)

con corrente bifasica (frequenza 60 Hz; durata del singolo impulso 1 ms; ampiezza tra 1 e 4 mA).

Nel corso del mappaggio intra-operatorio, nel quale sono stato eseguiti tutti i test necessari al monitoraggio delle funzioni eloquenti in relazione alla sede del tumore ed all'esito della testistica neuropsicologica pre-operatoria, ogni sito eloquente corticale e/o sottocorticale è stato marcato con *tag* numerici. Le risposte motorie positive (contrazione muscolare in risposta alla stimolazione delle aree motorie primarie o delle fibre del tratto piramidale) sono state riportate direttamente dal paziente alla neuropsicologa, così come quelle sensitive (dovute alle stimolazione delle aree sensitive primarie o delle fibre talamo-corticali ascendenti). Le risposte motorie negative (arresto del movimento) sono state monitorate con *task* motorio complesso eseguito dai pazienti continuamente per tutta la durata della fase di monitoraggio (flessione sequenziale di braccio, avambraccio, polso e dita della mano controlaterali all'emisfero interessato dalla resezione). Gli aspetti esecutivi del linguaggio sono stati monitorati con compito di ripetizione di serie numeriche (da 0 a 10). L'elaborazione linguistica per le modalità semantica e fonemica e la lettura sono state monitorate mediante compito di denominazione [*denomination object 80* (DO 80) in versione italiana, secondo il test di Laiacona-Capitani](Laiacona et al, 1993) e *reading test* (Metz-Lutz et al, 1991; Duffau et al, 2003; Duffau et al, 2005; Duffau, 2008). I sintomi positivi (flash, colori, ombre, ecc.) e quelli negativi (scotomi, mancato riconoscimento visivo) ed il mappaggio delle vie visive sono stati documentati come riportato da Gras-Combe (Gras-Combe et al, 2012) e dal nostro Gruppo più recentemente (Sarubbo et al, 2015). Questo *task* prevede una schermata bianca divisa in 4 parti rettangolari di uguali dimensioni (2 superiori e 2 inferiori) separate da due linee tratteggiate trasversali con al centro una croce di fissazione (Figura 7) ed è mirato alla preservazione di un quadrante visivo nell'emisfero interessato dalla lesione al fine di evitare l'emianopsia e di limitare il danno chirurgico ad una quadrantopsia, molto meno invalidante per le attività della vita quotidiana dei pazienti (per esempio guida o attività lavorative). Il test permette l'identificazione diretta del limite tra le fibre pertinenti per il quadrante superiore e quelle per quello inferiore mediante l'evocazione alla DES sottocorticale di sintomi positivi al di sopra o al di sotto della linea tratteggiata orizzontale, nei due quadranti siti al lato opposto a quello della lesione (destra o sinistra). Allo stesso tempo il *task* prevede che nel quadrante visivo che si intende preservare [ad esempio inferiore destro, nel caso di una resezione della porzione inferiore della radiazione ottica (OR) a sinistra], sia inserita

una immagine da denominare così come nel quadrante opposto controlaterale. In questo modo anche le funzioni di riconoscimento visivo e denominazione sono monitorate continuamente. La linea di fissazione centrale sulla quale l'operatore controlla che il paziente mantenga la direzione di sguardo centrale nel corso del monitoraggio, è necessaria per evitare che l'analisi della risposta sia inficiata da eventuali movimenti saccadici o temporanee deviazioni di sguardo volontarie. Le funzioni relative all'orientamento spaziale sono state, infine, monitorate con il *task* di bisezione di linea, come già riportato in letteratura (Thiebaut de Schotten et al, 2005; Bartolomeo et al, 2007). Il compito prevede la stimolazione nel territorio cerebrale (corticale o sottocorticale) di interesse durante la bisezione.

I pazienti sottoposti ad asportazione delle lesioni dall'Autore sono stati tutti operati con neuronavigazione morfologica e sequenze di trattografia integrate al fine di esportare i punti eloquenti di stimolazione, indirizzare l'asportazione in considerazione delle informazioni anatomiche strutturali individuali fornite dalla ricostruzione trattografica e, infine, confermare il ruolo funzionale di alcuni fasci di sostanza bianca (Sarubbo et al 2015). L'asportazione tumorale è stata eseguita con aspiratore ad ultrasuoni (Sonopet, Stryker, US e Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator, Integra NeuroScience, US) per via subpiale con accurata preservazione aracnoideale e vascolare al fine di ridurre al minimo la possibile sofferenza ischemica della sostanza bianca preservata per ragioni funzionali, alternando la DES all'asportazione. In tutti i casi la resezione si è fermata al riscontro di strutture eloquenti corticali o sottocorticali, indipendentemente dalla possibilità di residuo tumorale al fine di preservare le funzioni esplorate e di non intaccare la qualità di vita dei pazienti, eventualmente suscettibili di successivi ritrattamenti chirurgici anche in considerazione delle ampie possibilità di plasticità cerebrale osservate nei LGG.

Computazione Atlante Funzionale Sottocorticale

Nel corso della computazione dell'atlante funzionale sottocorticale sono stati analizzati complessivamente 130 pazienti sottoposti ad asportazione di glioma di basso grado in area critica (WHO II) in condizioni di veglia e con stimolazione elettrica diretta (DES) cortico-sottocorticale. Tutti i pazienti sono stati operati in posizione *park-bench* sul fianco opposto all'emisfero invaso dal tumore. In tutti i casi si è proceduto al calcolo del volume pre-operatorio di tumore mediante segmentazione manuale delle regioni di interesse (ROI), in ogni singola *slice*, su sequenze T1 volumetriche con mezzo di

contrasto (1 mm di spessore e 0 mm gap). Sono stati segmentati e calcolati nello stesso modo anche il volume residuo di tumore e l'ampiezza della cavità chirurgica ottenuta in ogni singolo paziente, sempre su sequenze T1 volumetriche con mezzo di contrasto (1 mm di spessore e 0 mm di gap), eseguite tre mesi dopo l'intervento per ridurre gli effetti dovuti al *brain shift* ed ai possibili falsi positivi e/o negativi di residuo lesionale, possibili dopo una estesa manipolazione chirurgica del parenchima peri-lesionale.

Le fotografie intraoperatorie relative alla stimolazione sottocorticale sono state utilizzate per l'identificazione del punto in sede sottocorticale sulla RM post-operatoria orientata nei tre piani (assiale, sagittale e coronale), esattamente nella stessa posizione di acquisizione della fotografia intraoperatoria. Tutti i punti funzionali sono stati raccolti dallo stesso operatore (S. Sarubbo) mediante ROI circolari di 0,2 cm². Complessivamente sono state archiviate 339 risposte funzionali sottocorticali a diversi *tasks* (Figura 8): 43 parafasie fonologiche e 61 semantiche; 6 siti di alessia; 75 risposte motorie e 43 somato-sensoriali; 12 risposte di perseverazione motoria e linguistica; 3 siti di aprassia oculare; 13 siti di disturbi visivi positivi e 9 di alterata esecuzione del task di orientamento spaziale; 15 aree di alterato *planning* motorio e 25 di aprassia linguistica; 22 siti di *speech arrest* e 12 di anomalie pure. La lista completa delle risposte funzionali raccolti nei 130 interventi con le rispettive coordinate MNI 152, ottenute dopo la co-registrazione allo spazio comune, sono riportate in Tabella 1.

Le RM post-operatorie dei pazienti, le ROI relative al volume lesionale pre-operatorio, ai residui ed alle cavità chirurgiche ed a tutte le risposte funzionali di ogni singolo paziente, create con *software freeware* Osirix Imaging Software (<http://www.osirix-viewer.com/>) sono state co-registrate nello spazio comune Montreal National Institute 152 (MNI 152) ad 1 mm di spessore, utilizzando le specifiche applicazioni della libreria FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). Infine, gli atlanti trattografico di Thiebaut de Schotten (Thiebaut del Schotten et al, 2011) e corticale AAL (Tzourio-Mazoyer et al, 2002) anch'essi co-registrati allo spazio MNI 152 sono stati incrociati con le mappe di resezione (ROI delle cavità chirurgiche dei 130 soggetti), di residuo (ROI dei residui dei 130 soggetti) e dei punti funzionali (ROI delle 339 risposte sottocorticali alla DES in 130 pazienti) al fine di ottenere: dati quantitativi relativi alla resecabilità di determinate regioni corticali e sottocorticali; identificare le correlazioni tra la distribuzione delle risposte funzionali ed il decorso dei principali fasci; produrre una mappa probabilistica volumetrica funzionale della sostanza bianca.

Per ogni ROI delle risposte funzionali è stato calcolato, dopo la co-registrazione nello spazio MNI, il proprio baricentro. Per il calcolo delle distanze delle risposte funzionali dai fasci della sostanza bianca dell'Atlante probabilistico DTI è stata calcolata la distanza di ognuno dei baricentri da ogni fascio disponibile con la seguente metodica: poniamo che $M = \{(x_i, y_i, z_i, p_i)\}_{i=1, \dots, n}$ sia una data ROI di una risposta funzionale, che (x_i, y_i, z_i) rappresentino le coordinate di questa nello spazio MNI e che p_i sia il livello di probabilità associato ai *voxel*, noi definiamo il centro probabilistico della ROI come il punto nello spazio MNI con le seguenti coordinate: $x = \frac{\sum_{i=1, \dots, n} x_i p_i}{\sum_{i=1, \dots, n} p_i}$, $y = \frac{\sum_{i=1, \dots, n} y_i p_i}{\sum_{i=1, \dots, n} p_i}$ and $z = \frac{\sum_{i=1, \dots, n} z_i p_i}{\sum_{i=1, \dots, n} p_i}$. La *B-distance* tra le due ROI è identificata con la distanza euclidea tra i centri delle due ROI. Questa metodica ci ha consentito di misurare la distanza tra le mappe statistiche nello spazio MNI per tutte le risposte funzionali che sono state considerate in questo studio e tutti i fasci dell'Atlante DTI sopracitato. Una volta identificato poi il fascio mediamente più vicino ad una categoria di risposte funzionali abbiamo provveduto ad identificare quante di queste cadessero all'interno del fascio, tra 1 e 5 mm, 6 e 10 mm, 10 e 20 mm o oltre i 20 mm da esso.

L'analisi della concordanza della distribuzione della ROI delle cavità chirurgiche rispetto alle ROI corticali dell'Atlante AAL e dell'Atlante probabilistico DTI ci ha consentito, infine, di calcolare due indici il *non-resection probability* (NRP) ed il *resection volume percentage* (RVP) che indicano, rispettivamente, alla possibilità di non reseccabilità di aree corticali (Tabella 2) e fasci e la percentuale media di resezione degli stessi. Questi due indicatori sono stati misurati in voxel e più specificamente con il seguente metodo: considerata una certa ROI G (fascio o area corticale) con volume V_G , poniamo che p sia un paziente, che T_p sia il volume del tumore di quel paziente che invade alla regione G , e che R_p sia il volume del tumore asportato relativamente alla regione G , il NRP della regione G per il paziente p è definito come $x_p = (T_p - R_p) / T_p$ ed il volume di resezione della regione G per questo paziente è definito come $y_p = R_p / V_G$.

L'indice NRP è stato così definito come $\frac{1}{p} \sum_p t_p x_p$, dove $t_p = T_p / \sum_p T_p$ e l'indice RVP è

stato definito come $\frac{1}{p} \sum_p t_p y_p$. Sono state adottate delle medie pesate, considerato che il

grado di invasione dei tumori delle regioni corticali o dei fasci non è omogeneo tra i diversi pazienti. Le difference statistiche tra emisfero di destra e di sinistra nel NRP $\{x_p\}$ e RVP $\{y_p\}$ sono state calcolate con un test T-Student pesato (funzione `wtd.t.test` del pacchetto *weights* del software statistico *R*; <http://www.r-project.org>) e i coefficienti t_p sono stati usati come pesatura.

Per identificare le regioni più preservate di ogni fascio o corteccia è stata seguita la seguente procedura: considerato un voxel del cervello MNI 152 x , abbiamo calcolato dopo la coregistrazione delle ROI dei residui tumorali, il numero $n(x)$ di volte che il voxel x era parte di un tumore e il numero di volte $r(x)$ che il voxel x è stato resecato. Il NRP è definito come $p(x) = (n(x) - r(x)) / n(x)$ e, assumendo che $p(x)$ è una distribuzione binomiale $B(n(x), n(x) - r(x))$, l'intervallo di confidenza del 95% è stato calcolato con un test binomiale. Questa procedura ci ha consentito di produrre delle mappe statistiche probabilistiche (con intervallo di confidenza 95%) volumetriche nello spazio MNI 152.

RISULTATI

I risultati esposti sono stati oggetto di lavori pubblicati su riviste internazionali ed *abstract* di presentazioni congressuali adeguatamente riportate nella sezione bibliografica di questo lavoro (De Benedictis et al, 2014; Sarubbo et al, 2013 a; Sarubbo et al, 2013 b; Sarubbo et al, 2015). I dati dell'atlante funzionale sottocorticale, che verranno commentati di seguito, sono stati anch'essi oggetto di una pubblicazione, attualmente in revisione e pertanto non ancora disponibile, per cui verranno commentati in ogni dettaglio così come i dati relativi allo studio delle fibre del terzo anteriore del corpo calloso e quelli di nuova dissezione del fascicolo fronto-occipitale inferiore (IFOF) integrate con i dati di stimolazione diretta intraoperatoria e neuronavigazione con DTI, che sono inclusi in due pubblicazioni attualmente in preparazione.

Decorso e terminazioni del fascicolo fronto-occipitale inferiore e temporal stem

Complessivamente sono stati dissecati 10 emisferi cerebrali (5 destri e 5 sinistri) in un primo lavoro (Sarubbo et al, 2013 b) e 4 in un secondo lavoro attualmente in preparazione, nel quale i dati di dissezione sono integrati ad uno studio di DES riguardante le terminazioni corticali e sottocorticali in 6 pazienti sottoposti ad asportazione di glioma di basso grado (LGG) in area critica con DTI navigata intraoperatoria. Dissezioni, stimolazione cortico-sottocorticale e DTI, sono state integrate per analizzare e poi confermare il decorso e le terminazioni anteriori del fascicolo fronto-occipitale inferiore (IFOF). La dissezione è iniziata, in tutti i casi e come già descritto dal nostro Gruppo (Sarubbo et al, 2013 b), con la rimozione della sostanza grigia dei lobi temporale, parietale e frontale e dalla successiva rimozione delle *U-fibers* del carrefour temporo-parieto-occipitale al fine di identificare, in senso latero-mediale, la componente indiretta posteriore del fascicolo longitudinale superiore (SLF)(Figura 9), il fascicolo arcuato (AF)(Figura 10) e, subito al di sotto, le fibre dell'IFOF che, lateralmente alla porzione superiore della radiazione ottica (Sarubbo et al, 2015), sono state seguite anteriormente fino alla capsula esterna, al di sotto delle cortecce, delle *U-fibers* e delle fibre claustru-opercolari dell'insula. In tutti i preparati, lo *stem* di questo fascio è stato identificato nella porzione più ventrale della EC (Figura 11), poco posteriormente al limen insulae e postero-dorsalmente allo *stem* del fascicolo uncinato (UF)(Sarubbo et al, 2013 b). In questa struttura tutte le fibre dell'IFOF, che è il più lungo dei fasci associativi, sono raccolte ed estremamente compatte ed è stato possibile identificare due porzioni che si allargano a “ventaglio”, con un angolo di

apertura di circa 60°. Lo strato più superficiale di queste fibre è diretto alla superficie ventrale delle cortecce della pars triangularis e orbitalis del IFG (Figura 12). Il decorso del contingente più profondo è stato invece individuato aprendo una finestra corticale con la rimozione della pars opercularis e delle fibre orizzontali sottostanti del AF con l'esposizione delle fibre verticali dell'IFOF dirette fino alle cortecce medio-posteriori del giro frontale medio (MFG) e superiore (SFG)(Figura 12), la cosiddetta *dorso-lateral pre-frontal cortex* (DLPFC). La parte più anteriore di questa porzione del fascio è classicamente diretta alle cortecce fronto-orbitarie laterali ed al polo frontale (Figura 13), come già descritto da Dejerine nei primi anni dello scorso secolo (Dejerine, 1895). Nell'intera popolazione di pazienti inserita nel nostro secondo studio (6 pazienti), la DES corticale e sottocorticale ha evocato turbe semantiche alla stimolazione dei territori corticali o delle fibre profonde del fascio, ed in particolare: parafasie semantiche al livello delle terminazioni corticali della ricostruzione pre-operatoria DTI del IFOF (nella porzione più ventrale delle pars triangularis e orbitalis dell'IFG), in tutti e 4 i casi esplorati in questa regione (Figura 14); parafasie semantiche anche alla stimolazione delle fibre ascendenti (verticali) della porzione profonda dell'IFOF e diretta alla porzione posteriore (1 paziente) e media (2 pazienti) del MFG, in tutti e 3 i pazienti in cui è stata esplorata con DES questa regione (Figura 14).

Decorso e relazioni anatomiche della radiazione ottica

La radiazione ottica origina al livello delle cortecce calcarina superiore ed inferiore dei lobi occipitali. Nel nostro studio abbiamo utilizzato un approccio anatomico differente da quanto riportato in letteratura finora, decidendo di seguire le fibre della radiazione ottica a partire proprio dalla corteccia calcarina superiore ed inferiore in modo da poterle già precisamente suddividere in due contingenti, uno superiore ed uno inferiore appunto (Figura 15). Lo scopo è quello di individuare relazioni anatomiche strutturali (altri fasci, sistema ventricolare e cisternale, ecc.) e funzionali [rispetto ad altri fasci come il fascicolo fronto-occipitale inferiore, il fascicolo arcuato, il tratto piramidale e le fibre del tratto cortico-talamico (rispettivamente IFOF, PT, CTT)] differenti tra le due porzioni, al fine di fornire informazioni utili a ridurre il danno chirurgico ad una sola di queste due porzioni del fascio, sia per l'approccio chirurgico con stimolazione elettrica diretta (DES) sia per quello senza monitoraggio delle vie visive, limitando così il possibile deficit post-operatorio del paziente ad una quadratopsia, di lunga meno invalidante di una emianopsia controlaterale omonima per le attività di vita quotidiana

(Gras-Combe et al, 2012). Ciò che è emerso dallo studio (Sarubbo et al, 2015) è che la porzione superiore della radiazione ottica è in assoluto la porzione più mediale di sostanza bianca al livello del carrefour temporo-parieto-occipitale e del lobo temporale. Lungo il suo decorso posteriore, dal lobo occipitale al *temporal stem*, questa riveste la parete laterale del corno ventricolare occipitale ed i 2/3 superiori della parete laterale del trigono. Lateralmente queste fibre sono adiacenti a quelle provenienti dal lobo occipitale e parietale del IFOF, che decorrono parallelamente ad esse e si dirigono poi anteriormente lungo il tetto del corno temporale per entrare nel *temporal stem*, più anteriormente, al livello del terzo anteriore della EC. La porzione inferiore della radiazione ottica ha invece un decorso più ventrale a ricoprire il pavimento del corno occipitale e del trigono (oltre al terzo inferiore della parete laterale di quest'ultimo) e si dirige poi anteriormente lungo la superficie laterale ed inferiore del corno temporale fino al margine anteriore dove gira in senso anteriore e mediale attorno al *tip* per formare il cosiddetto *Meyer's Loop* ed entrare poi nel terzo medio del *temporal stem* (Figura 15). In questo lavoro sono state inserite, inoltre, le evidenze funzionali prodotte dalla stimolazione elettrica diretta (DES) in tre interventi chirurgici in condizioni di veglia per resezioni di: un glioma di basso grado invadente la sostanza bianca mesiale e postero-inferiore del lobo temporale a destra in emisfero non dominante; un glioma di alto grado localizzato nella porzione laterale ed inferiore del lobo temporale a sinistra in emisfero dominante; un secondo glioma di basso grado esteso a tutta la porzione media ed anteriore del lobo temporale ed all'insula a destra in emisfero non dominante. La DES ha consentito in tutti i casi di identificare il limite tra la radiazione ottica superiore ed inferiore, limitando l'asportazione alle fibre inferiori e quindi il deficit post-operatorio del paziente ad una quadrantopsia controlaterale superiore (Figura 16). Nel primo caso, inoltre, in prossimità delle fibre della radiazione ottica superiore la DES ha evocato turbe del riconoscimenti visivo nel *task* utilizzato riferibili alla stimolazione del IFOF, come suggerito anche dalla ricostruzione trattografica pre-operatoria (Figura 16). Questo dato conferma le evidenze della dissezione riguardo il decorso adiacente delle fibre di IFOF e radiazione ottica superiore. Nel secondo caso la resezione si è spinta dalla convessità laterale attraverso la sostanza bianca fino ad esporre la porzione infero-basale della parete laterale del trigono e proprio in questa regione è stato identificato alla DES il limite tra radiazione ottica superiore ed inferiore, proprio come riscontrato dallo studio anatomico di dissezione (Figura 15). Nel terzo caso, infine, l'ampia resezione temporale ed insulare si è fermata al livello delle fibre della radiazione ottica

superiore che nella porzione più anteriore del lobo temporale si trovano in prossimità delle fibre discendenti del PT al livello della capsula interna (Figura 16).

Anatomia topografica regionale del carrefour temporo-parieto-occipitale

Nel corso dello studio del carrefour temporo-parieto-occipitale (TPO) sono stati analizzati 8 emisferi (4 destri e 4 sinistri)(De Benedictis et al, 2014) in un primo lavoro ed un ultimo emisfero dissecato nel corso della descrizione di un approccio chirurgico anatomo-funzionale ad un angioma cavernoso profondo in questa sede ed in emisfero dominante, asportato in condizioni di veglia e con stimolazione elettrica diretta (DES) cortico-sottocorticale (Sarubbo et al, 2013 a). Nel primo dei due lavori citati, a scopo descrittivo, sono stati associati alla dissezione anatomica 3 casi di asportazione chirurgica in condizioni di veglia e stimolazione elettrica diretta (DES) di lesioni gliali di basso grado (WHO II) al livello del carrefour TPO (uno coinvolgente la porzione cortico-sottocorticale dorsale al trigono, uno ventrale ed uno caratterizzato dall'invasione dell'intera regione); 1 ricostruzione trattografica (con DTI a 60 direzioni, come descritto nella sezione materiali e metodi) dei principali fasci associativi [fascicolo arcuato, porzione indiretta anteriore e posteriore del fascicolo longitudinale superiore, fascicolo fronto-occipitale inferiore, fascicolo longitudinale inferiore (rispettivamente AF, SLF, IFOF e ILF)] e di proiezione [tratto piramidale, radiazione ottica, radiazione talamica posteriore (rispettivamente PT, OR e PTR)] presenti e dissecati in questa regione in tutti i preparati anatomici.

La dissezione è partita dalla decorticazione della sostanza grigia del lobulo parietale inferiore (IPL), degli interi lobi temporale e occipitale e della porzione ventrale del giro frontale inferiore (Figura 17). La dissezione delle *U-fibers* ha documentato una connessione orizzontale intergirale, diretta tra le porzioni posteriore ed anteriore dei giri sopra marginale ed angolare (SMG e AG, rispettivamente), che si prosegue ventralmente attraverso la giunzione parieto-temporale a connettere queste cortecce con il terzo posteriore del giro temporale superiore (STG), che a sua volta è connesso al giro occipitale medio (MOG) da *U-fibers*. Dopo la rimozione delle *U-fibers* di questa regione in tutti i preparati è stata identificata la porzione indiretta posteriore del SLF, che connette direttamente il IPL con i cosiddetti territori di Wernicke (Figura 18), costituiti dai due terzi posteriori del giro temporale superiore e medio e del solco temporale superiore (rispettivamente: STG, MTG, peri-STG)(Sarubbo et al, 2012 a; Sarubbo et al, 2012 b). Questo fascio costituisce il più laterale e ventrale dei fasci

associativi emisferici e le sue terminazioni superiori (in sede parietale) sono adiacenti a quelle posteriori della porzione indiretta anteriore del SLF. Per l'identificazione di queste fibre, è stato necessario rimuovere le cortecce centrale e post-centrale e le rispettive le rispettive U-fibers. Subito al di sotto, in tutti i preparati, sono state identificate fibre orizzontali a decorso lungo dirette dalla porzione antero-dorsale e postero-ventrale di SMG ed AG, rispettivamente, alla intera corteccia pre-motoria ventrale (VPMC) ed alla parte più ventrale del terzo posteriore del giro frontale medio (MFG). Queste fibre appartengono alla porzione indiretta anteriore del SLF, secondo la classificazione di Catani (Catani et al, 2005; Catani et al, 2008; Thibeaut de Schotten et al, 2011) o del SLF II, secondo la classificazione di Makris (Makris et al, 2005) rielaborata dalla classificazione di fibre simili nella sostanza bianca dei primati non umani. Più profondamente a queste due componenti del SLF le fibre del fascicolo arcuato (AF), un lungo fascio di connessione diretta tra la porzione ventrale del lobo frontale ed in particolare la pars opercularis del giro frontale inferiore (IFG) e la porzione ventrale del terzo posteriore del MFG e la porzione posteriore di STG, posteriore e media MTG e medio-anteriore del giro temporale inferiore (ITG)(Figura 17). La caratteristica di questo fascio è di correre nel solco circolare dell'insula, per i due terzi del perimetro di questo lobo, e di avere il suo limite posteriore sito anteriormente al margine anteriore del trigono, subito al di sotto della porzione indiretta posteriore del SLF. Proprio questa porzione del AF costituisce uno dei limiti funzionali principali delle resezioni in questa regione, che possono solo spingersi dorsalmente o ventralmente al suo stem ed alla sua caratteristica curvatura inferiore (Figura 17). Considerate queste caratteristiche anatomiche ed il ruolo funzionale essenziale del AF, specie nell'emisfero dominante, l'analisi dei risultati delle resezioni tumorali con DES eseguite in questa regione ed inserite in questo lavoro ed il confronto di queste con le evidenze della dissezione ci ha consentito di proporre due possibili regioni di approccio alle lesioni del carrefour, una dorsale ed una ventrale proprio allo stem (al livello del massimo raggio di curvatura) del AF (Figura 17).

La porzione più profonda della sostanza bianca del carrefour è, invece, costituita da fibre a decorso orizzontale (ILF, IFOF e OR) nella parte ventrale (para e sotto-trigonale) e da fibre di proiezione (PT e PTR), a decorso verticale, nella parte dorsale sopra-trigonale. Nella regione di approccio ventrale il fascio più laterale identificato è l'ILF, diretto in senso antero-posteriore dal lobo occipitale, con un'inclinazione inferiore fino alle cortecce basali ed all'ITG del lobo temporale. Medialmente all'ILF in tutti i

preparati sono state identificate le fibre provenienti dal lobo occipitale, pre-cuneo e dal lobulo parietale superiore del IFOF, dirette anteriormente a coprire la parete laterale del corno occipitale e poi del trigono, e che decorrono subito lateralmente alla porzione superiore della OR (coprendo il tetto del corno temporale). OR superiore e IFOF costituiscono il limite funzionale superiore e mediale negli approcci ventrali al carrefour TPO (Sarubbo et al, 2013 a) e quello inferiore negli approcci dorsali. L'ILF costituisce il limite inferiore e laterale nelle resezioni ventrali. Nella regione dorsale, infine, il limite postero-mediale di resezione sottocorticale è costituito dalle fibre ascendenti alla corteccia somato-sensoriale, che costituiscono la parte anteriore della PTR e dalle fibre discendenti del PT, ed il limite anteriore è costituito dalle fibre orizzontali e discendenti del AF (Figura 19)(De Benedictis et al, 2014).

Atlante funzionale sottocorticale

L'analisi delle lesioni e dei residui post-operatori ha documentato un volume tumorale medio pre-operatorio di 67,3 cc (SD 39,7). In 78 casi il tumore ha invaso il lobo frontale, in 63 il temporale, in 45 l'insula e la sostanza bianca della capsula esterna (EC), in 17 il parietale e in 5 casi il lobo occipitale. In 56 pazienti le lesioni hanno coinvolto più di un lobo ed in 24 casi 3 lobi. Ai test pre-operatori per la dominanza emisferica [Edinburgh Handedness Inventory Test (EHI)] 111 pazienti sono risultati destrimani e tutti questi sono stati operati nell'emisfero dominante (il sinistro). 12 pazienti sono risultati mancini e 7 di questi sono stati sottoposti a resezione in emisfero di destra e 5 di sinistra. 7 pazienti, infine, sono risultati ambidestri e, tra questi, 6 sono stati operati a destra ed 1 a sinistra. La stimolazione elettrica diretta (DES) cortico-sottocorticale ha documentato risposte funzionali linguistiche: nell'emisfero di sinistra in tutti i 111 pazienti destrimani che sono stati operati da questo lato; nell'emisfero di destra in 1 paziente (14,3%) mancino su 7, tra quelli sottoposti a resezione da questo lato; nell'emisfero di destra in 3 pazienti (50%) ambidestri, tra i 6 operati da questo lato; nell'emisfero di sinistra, nel solo paziente ambidestro operato da questo lato. Lievi deficit transitori post-operatori sono stati riportati nel 30% circa della popolazione (39/130 pazienti) ed al follow-up a 3 mesi, nessun paziente ha riportato deficit rispetto alla testistica pre-operatoria. Il tasso di resezione media è stato del 90,8 % con un volume di residuo tumorale medio di 6,2 cc (SD 4).

Le risposte funzionali motorie esecutive (contrazione muscolare) sono risultati concentrate nello spazio sottocorticale della regione centrale e lungo il decorso delle

fibre di proiezione del tratto piramidale (PT), fino in profondità nella capsula interna (IC). Le risposte relative a turbe del planning motorio (arresto del movimento, perseverazioni linguistiche e motorie e aprassia oculare), invece, sono risultate maggiormente localizzate nella porzione dorso-mediale della sostanza bianca del lobo frontale, più anteriormente e con un decorso obliquo rispetto alla precedenti, lungo le fibre di connessione delle cortecce frontali dorsali (particolarmente SMA e pre-SMA) ed i nuclei della base (caudato, putamen, ecc.)(Figura 20). Le risposte connesse alla pianificazione linguistica sono risultate concentrate molto più ventralmente, al livello della sostanza bianca più laterale diretta alla porzione ventrale della corteccia premotoria (VPMC)(Figura 21). Le risposte somato-sensoriale evocate dalla DES in corso di intervento sono risultate, come atteso, prevalentemente nella sostanza bianca sottocorticale post-centrale e lungo le fibre verticale ascendenti talamo-corticali e più posteriormente rispetto a quelle motorie nel braccio posteriore della IC (Figura 22). Turbe fonologiche e semantiche (esclusivamente le parafasie semantiche che, in questo studio, sono state distinte dalle anomie pure) sono state identificate invece in posizioni ben distinguibili (Figura 23). Le prime, infatti, presentano una localizzazione prevalentemente dorsale nella sostanza bianca peri-silviana con una distribuzione circolare (a “C”) dalla sostanza bianca sottostante il giro frontale inferiore (IFG), a quella sottostante il lobulo parietale inferiore, appena posteriormente al solco circolare dell’insula, fino alla sostanza bianca delle porzioni posteriore e media dei giri temporale superiore (STG) e medio (MTG), e medio-anteriore del giro temporale inferiore (ITG). Le seconde hanno, invece, una distribuzione decisamente più ventrale, sia al livello del carrefour temporo-parieto-occipitale (TPO) che successivamente attraverso la sostanza bianca del lobo temporale, fin dentro la porzione più anteriore della EC ed, infine, nel lobo frontale (porzione più ventrale dell’IFG) e nelle cortecce pre-frontali dorso-laterali (DLPFC) dei giri frontali medio e superiore (SFG ed MFG, rispettivamente). Le cosiddette anomie pure, ossia non correlate al riconoscimento dell’oggetto ma esclusivamente alla sua denominazione, sono state analizzate separatamente e sono risultate maggiormente localizzate nella porzione più laterale della sostanza bianca di connessione tra il IPL (territori di Geschwind) e il lobo temporale posteriore (territori di Wernicke)(Figura 23). I siti di alessia, invece, sono risultati più laterali e ventrali nella sostanza bianca sottostante alla corteccia dei lobi occipitale e temporale medio ed inferiore, mentre le turbe visive sono risultate in assoluto le più ventrali, a distribuzione

prevalentemente periventricolare dal corno occipitale, lungo il trigono, fino al corno temporale, secondo il decorso classico delle radiazioni ottiche (OR)(Figura 22).

L'analisi integrata della posizione delle risposte funzionali, divise per categoria, ed i fasci dell'atlante DTI di Thiebaut de Schotten (Thiebaut de Schotten et al, 2011) ha dimostrato che: il 96% delle risposte motorie (*B-distance* 17.7mm) ed il 100% di quelle sensitive sono localizzate, rispettivamente, entro 1 cm dai tratti cortico-spinale e talamo-corticale (*B-distance* 18mm); l'81.4% delle turbe fonologiche e di quelle semantiche sono localizzate, rispettivamente, entro 1 cm dai fascicoli arcuato (AF) e fronto-occipitale inferiore (IFOF)(*B-distances* rispettive: 12.4mm e 13.7mm); l'88% dei disturbi del prassici del linguaggio ed il 91,7% delle anomalie pure sono localizzate, rispettivamente, al livello della porzioni indirette anteriore e posteriore del fascicolo longitudinale superiore (SLF)(*B-distances* rispettive: 6.0mm e 11.0mm); le risposte visive, nell'84.6% dei casi sono localizzate lungo il decorso della radiazione ottica (*B-distance* 23.3mm) ed il 100% dei siti in cui è stata evocata una alessia sono risultati entro 1 cm dalle fibre del fascicolo longitudinale inferiore (*B-distance* 22.2mm; infine il 100% delle risposte connesse a turbe di percezione spaziale al compito di bisezione di linea sono risultate entro 1 cm dalla componente diretta del SLF ed AF (Figure 24 e 25) e la *B-distance* dalla componente indiretta anteriore del SLF è di 16 mm.

L'integrazione dei siti di stimolazione sottocorticale con le mappe corticali dell'Atlante AAL è stata eseguita al fine di individuare e caratterizzare da un punto di vista funzionale le porzioni più terminali (dirette alle cortecce) dei fasci di sostanza bianca stimolati. Questa analisi ha documentato: una prevalenza delle turbe fonologiche nei territori corticali del lobo frontale (particolarmente, pars triangularis del IFG 15,4%, MFG 10,3%, pars opercularis del IFG 7,7%, giro pre-centrale 5,1%, pars opercularis del IFG 2,6%) e temporale (particolarmente, MTG 28,2%, ITG 23,1%, STG 5,1%, giro fusiforme 5,1%); una prevalenza delle turbe semantiche (intese come parafasie semantiche) nella sostanza bianca terminale delle cortecce più ventrali del IFG (pars triangularis 11.7%) e giro pre-centrale (1,7%) ed al livello più dorsale (MFG 11,7%, SFG 3,3%, latero-orbital cortex del SFG ed MFG 1,7% ed 1,7% rispettivamente); le anomalie pure sono risultate maggiormente concentrate al livello di MTG, STG, IPL, SMG, AG, ITG e MOG (rispettivamente: 41,7%, 33,3%, 25%; 25%, 25%, 8,3, 8,3%); le risposte riguardanti la pianificazione motoria sono invece esclusivamente concentrate al livello della sostanza bianca del lobo frontale (arresto motorio: SFG 71,4%, SMA 57,1%, SFG mediale 28,6%, cingolo anteriore 28,6%, cingolo medio 14,3%;

perseverazioni linguistiche e motorie: caudato 54,5%, putamen 18,2%, pars triangularis del IFG 27,3%, MFG 9,1% e SFG 9,1%); le risposte riguardanti la pianificazione linguistica sono risultate maggiormente concentrate nella sostanza bianca diretta alle cortecce ventrali e posteriori del lobo frontale e del IPL (*speech arrest*: pars opercularis IFG 38,1%, giro pre-centrale 33,3%, pars triangularis IFG 23,8%, MFG 14,3%, pars opercularis IFG 4,8%; aprassia linguistica: giro pre-centrale 26,1%, pars opercularis IFG 17,4%, pars triangularis IFG 17,4%, SMG 34,8%, giro post-centrale 34,8%, AG 4,3%); le risposte relative alla cognizione spaziale sono risultate maggiormente concentrate nel lobo temporale (SMG 44,4%, giro post-centrale 33,3%, IPL 11,1%, AG 11,1%) fino alla giunzione con il lobo temporale (STG 33,3%); infine, le turbe della lettura sono risultate localizzate al livello nella sostanza bianca latero-basale del giro temporale.

Atlante di resecabilità chirurgica cortico-sottocorticale

L'analisi riguardante l'indice di *non-resection probability* (NRP) ha dimostrato una asimmetria tra emisfero sinistro e destro nel tasso di resezione del AF, porzione indiretta anteriore e posteriore del SLF, IFOF e CST (NRP sinistra/destra, rispettivamente: 80/57%, $p=0.001$; 90/58%, $p<0.001$; 81/68%, $p=0.02$; 47/58%, $p=0.03$; 77/90% $p=0.03$). Simili sono risultati i tassi di resezione per OR, ILF and UF (NRP sinistra/destra, rispettivamente: 89/84%, $p=0.49$; 45/43%, $p=0.85$; 52/39%, $p=0.1$).

Questi risultati sono stati confermati dall'analisi del secondo indice il *resection volume probability* (RVP) relativo ad ogni singolo fascio per il quale è risultata una elevata correlazione inversa con il NRP (*Spearman rank correlation*: $r=-0.79$, $p<0.001$).

In particolare il volume di resezione del AF, delle porzioni indirette anteriore e posteriore del SLF, IFOF, CST, OR, ILF ed UF è risultato per emisfero sinistro e destro, rispettivamente: 6/14% ($p=0.001$), 6/25% ($p=0.001$), 5/19% ($p=0.01$), 15/8% ($p<0.001$), 2/1% ($p=0.01$), 3/4% ($p=0.82$), 17/16% ($p=0.65$), 26/29% ($p=0.46$).

L'analisi del NRP rispetto alle ROI corticali dell'Atlante AAL (Tzourio-Mazoyer et al, 2002), riportata in Tabella 2 con leggenda specifica della nomenclatura, ha documentato che le resezioni più frequenti ed ampio sono state eseguite nelle regione frontale e temporale da entrambi i lati. Nelle regioni anteriori del lobo frontale, la sostanza bianca che termina nei giri fronto-orbitari superiore, medio e mediale (SFOG, MidFOG e MedFOG, rispettivamente) e nei giri frontali superiore e medio (SFG e MFG, rispettivamente), è stata più frequentemente asportata da entrambi i lati (NRP

sinistra/destra, rispettivamente: 9/11%, $p=0.73$; 3/6%, $p=0.72$; 9/14%, $p=0.63$; 7/17%, $p=0.34$; 7/10%, $p=0.59$). Nelle regioni posteriori dei lobi frontali, la sostanza bianca diretta al giro pre-centrale ed agli opercoli rolandici (PreCG e RolOp, rispettivamente) ed alla pars opercularis del giro frontale inferiore (OpIFG) è stata più frequentemente rimossa (NRP sinistra/destra, rispettivamente: 73/71%, $p=0.87$; 32/65%, $p=0.002$; 76/49%, $p=0.003$; 56/33%, $p=0.008$), specialmente nella porzioni dorsali e mediali della sostanza bianca posteriore del lobo frontale di destra e della porzione ventrale di quello di sinistra (Figura 26). Al contrario la sostanza bianca che termina nei due terzi anteriori del IFG, corrispondenti a pars orbitalis and triangularis (OrbIFG and TrIFG, rispettivamente), sono state frequentemente rimosse (NRP sinistra/destra, rispettivamente: 29/15%, $p=0.38$; 17/12%, $p=0.38$), con una lieve prevalenza dal lato di destra. La sostanza bianca che termina nel lobo temporale superiore e medio (STP e MTP, rispettivamente) e nel ITG è stata la più rimossa in assoluto (NRP sinistra/destra, rispettivamente: 30/15%, $p=0.06$; 4/7%, $p=0.62$; 12/18%, $p=0.32$). Le fibre terminali più preservate in assoluto sono risultate quelle in STG ed MTG, ed amigdala, ippocampo e paraippocampo (NRP sinistra/destra, rispettivamente: 55/45%, $p=0.22$; 24/32%, $p=0.29$; 77/54%, $p=0.02$; 52/56%, $p=0.69$; 21/33%, $p=0.26$). La sostanza bianca che connette le regioni post-centrale ed il lobulo para-centrale (PostCL e ParaCL, rispettivamente), la corteccia calcarina e le porzioni medie e posteriore del cingolo (Cing), l'insula, il giro angolare (AG), il giro sopramarginale (SMG) ed il giro linguale sono risultate le più preservate in assoluto (NRP sinistra/destra, rispettivamente: 58/53%, $p=0.58$; 98/86%, $p=0.2$; 86/99%, $p=0.49$; 53/56%, $p=0.69$; 28/41%, $p=0.45$; 65/42%, $p=0.001$; 47/29%, $p=0.26$; 66/33%, $p<0.001$). Le regioni più frequentemente reseccate nei lobi occipitale, parietale e temporale sono risultate: il precuneo, il cuneo, le cortecce parietali del lobulo superiore, IOG, MOG e SOG (NRP sinistra/destra, rispettivamente: 17/19%, $p=0.84$; 30/31%, $p=0.98$; 22/4%, $p=0.22$; 22/2%, $p=0.24$; 30/30%, $p=0.97$; 6/40%, $p=0.38$).

L'analisi statistica del RVP di ogni regione dell'Atlante AAL ha dimostrato una elevata correlazione inversa tra RVP ed NRP, come atteso (Spearman rank correlation: $r=-0.81$, $p<0.001$).

DISCUSSIONE

Anatomia della sostanza bianca ed implicazioni chirurgiche

La serie di studi anatomici proposti in questo lavoro di tesi hanno permesso di chiarire alcuni dettagli della struttura, del decorso, delle terminazioni ed anche delle relazioni anatomiche reciproche di diversi fasci della sostanza bianca.

Il fascicolo fronto-occipitale inferiore (IFOF) è stato descritto per la prima volta da Jules Dejerine alla fine del XIX secolo. Nonostante il suo decorso fosse noto da oltre 100 anni, poco o niente è stato pubblicato fino ai primi anni di questo millennio riguardo il suo ruolo funzionale e, soprattutto, riguardo i dettagli del suo decorso e delle sue terminazioni. Come detto in precedenza, la diffusione MR ed il miglioramento delle metodiche di acquisizione, elaborazione e tracciamento della trattografia (DTI), hanno prodotto una notevole quantità di dati e ricostruzioni anatomiche di diversi fasci della sostanza bianca. In particolare, le ricostruzioni del IFOF sono presenti già nei primi lavori del gruppo di Marco Catani relativo ai pathways peri-silviani del linguaggio, senza troppi dettagli anatomici inerenti ad un più precisione definizione della struttura e dei territori di terminazione di questi fasci né tantomeno al loro ruolo funzionale (Catani et al, 2002; Catani et al 2005).

Juan Martino per primo (Martino et al, 2010) ha rivisitato la struttura ed il decorso della porzione posteriore di questo fascio, identificando per la prima volta terminazioni del IFOF nel lobo parietale e nelle corteccie temporo-basali, oltreché nei classici territori di distribuzione occipitale. Sempre in questi anni, i dati di stimolazione elettrica diretta (DES) sottocorticale (Duffau et al, 2005; Duffau, 2008) hanno notevolmente rafforzato l'idea della esistenza di una "via ventrale" del linguaggio più devota all'elaborazione del contenuto semantico del linguaggio. Si tratta di un'ipotesi anatomo-funzionale piuttosto datata e che, per la prima volta, fu addirittura teorizzata da Karl Wernicke (Wernicke, 1874) ma che per la mancanza di strumenti, evidenze funzionali ed anatomiche ed anche per una serie di errori concettuali ed errate interpretazioni è finita nel dimenticatoio per circa 130 anni (Weiller et al, 2011). Quello che è emerso dalla DES sottocorticale è che la produzione di turbe dell'elaborazione semantica ed in particolare di parafasie, fosse correlata alla stimolazione delle fibre del IFOF, dalla porzione più profonda e posteriore della sostanza bianca del lobo temporale, lungo il tetto del corno temporale, fino alla capsula esterna (EC), esattamente il decorso

descritto da Martino (Martino et al, 2010 a; Martino et al, 2010 b) e confermato in tutti i nostri studi di dissezione e DTI (De Benedictis et al, 2014; Sarubbo et al, 2013 a; Sarubbo et al, 2013 b; Sarubbo et al, 2015). Quello che in più ha aggiunto il nostro Gruppo a queste evidenze è, sicuramente, la descrizione del decorso frontale di questo fascio e la sua caratterizzazione strutturale. Il IFOF presenta una caratteristica unica che riguarda uno *stem* particolarmente compatto e raccolto attraverso il quale passano tutte le fibre dirette attraverso la EC al lobo frontale. La dissezione a partire da questo punto ha documentato due strati di fibre (Figure 11-13), un primo più superficiale e dal decorso più arcuato, i cui territori di terminazione sono risultati congrui con i territori funzionali dedicati alla elaborazione semantica ed in particolare la pars triangularis e la pars orbitalis del giro frontale inferiore (IFG)(Vigneau et al, 2006). I nostri più recenti dati di stimolazione cortico-sottocorticale hanno confermato la presenza di turbe dell'elaborazione semantiche a questo livello in tutti i pazienti in cui è stata eseguita la stimolazione corticale (Figura 14), confermando dati di altri gruppi anche molto recenti (Tate et al, 2014).

La dissezione ha inoltre documentato, per la prima volta, un contingente di fibre più ventrale al livello della capsula esterna e con un decorso più profondo nella sostanza bianca del lobo frontale che incrocia trasversalmente le fibre orizzontali della porzione più anteriore del fascicolo arcuato (AF), al livello del terzo posteriore dell'IFG e della corteccia pre-motoria ventrale (VPMC) e diretto verticalmente verso le cortecce dei terzi posteriore e medio dei giri frontale medio e superiore (MFG e SFG, rispettivamente) la cosiddetta *dorso-lateral pre-frontal cortex* (DLPFC)(Figure 11-13). A questo secondo contingente di fibre, più profondo, descritto per la prima volta dal nostro Gruppo (Sarubbo et al, 2013 b) e la cui esistenza è stata recentemente confermata da uno studio di DTI con tecnica *q-ball* del Gruppo di San Francisco (Caverzasi et al, 2014), appartengono anche le fibre a decorso più anteriore dell'IFOF, già descritte in precedenza e dirette al polo frontale ed alla cortecce fronto-orbitarie laterali (LFOC). L'aspetto più interessante di queste evidenze anatomiche è l'integrazione con i dati funzionali a disposizione, prodotti tanto dalla DES (Duffau, 2008) in corso di intervento neurochirurgico in condizioni di veglia con monitoraggio neuropsicologico, quanto da diversi studi di *imaging* funzionale (Vigneau et al, 2006). Entrambe queste metodiche hanno dimostrato un ruolo estremamente importante della DLPFC nella composizione del complesso mosaico del *network* semantico del linguaggio. La distribuzione delle fibre e delle terminazione posteriori della porzione profonda del IFOF costituirebbe il

background anatomico ideale per questo tipo di connessione (Sarubbo et al, 2013 b). Riguardo questa ipotesi anche i dati di stimolazione sottocorticale del nostro studio anatomo-funzionale più recente del IFOF, non ancora pubblicati, confermano che la DES di questo gruppo di fibre a decorso verticale e dirette posteriormente nella sostanza bianca del lobo frontale e delle rispettive terminazioni, identificate anche con la DTI pre-operatoria, produce parafasie semantiche in tutti i pazienti in cui è stata eseguita (Figura 14). Il secondo dato di particolare interesse riguarda il decorso complessivo ed i rapporti anatomici di questo fascio, che risulta il più lungo fascio associativo cerebrale, è che dal lobo occipitale a quello frontale l'IFOF presenta terminazioni praticamente in tutti i lobi ad esclusione dell'insula dove si trova però il collettore principale delle sue fibre. Questa ampiezza di decorso ed eterogeneità di territori di terminazione pone notevoli implicazioni funzionali ed anatomiche. Dal punto di vista funzionale, infatti, considerate le caratteristiche anatomiche di cui sopra e le diverse ipotesi sul ruolo funzionale di questo fascio (Sarubbo et al, 2013 b) depongono per la possibilità che, oltre nella elaborazione semantica del linguaggio, il IFOF possa essere coinvolto in altri network, costituendo di fatto non solo un fascio a multi-componenti ma anche un fascio multi-funzione.

Dal punto di vista puramente anatomico, invece, questa struttura pone importanti questioni riguardo le relazioni reciproche tra queste fibre e quelle di altri fasci di sostanza bianca in diverse regioni sottocorticali critiche. Nel corso di questo progetto abbiamo analizzato nei dettagli il rapporto dell'IFOF al carrefour TPO ed al livello del lobo frontale (De Benedictis et al, 2014; Sarubbo et al, 2013 a; Sarubbo et al, 2013 b; Sarubbo et al, 2015).

In sede paratrigonale il IFOF costituisce uno strato di fibre intermedie tra la sostanza bianca più laterale [con le fibre del fascicolo longitudinale inferiore e del fascicolo longitudinale mediale (SLF e MdLF, rispettivamente)] e quelle più mediali che coprono la parete laterale del corno occipitale e del trigono, ovvero la radiazione ottica (OR). La OR costituisce un esteso contingente di fibre che a “ventaglio” avvolge tutto il sistema ventricolare dal corno occipitale fino al corno temporale (Figura 15). Nei nostri lavori abbiamo dimostrato come sia possibile dividere queste fibre in due contingenti, uno superiore costituito dalle fibre che proiettano alla porzione superiore della corteccia calcarina (e quindi competenti per il quadrante visivo inferiore controlaterale), ed uno inferiore costituito dalle fibre che proiettano alla porzione inferiore della medesima corteccia (e quindi competenti per il quadrante visivo inferiore controlaterale)(Figura

15). La caratteristica anatomica principale emersa dalla dissezione su preparato anatomico è che il decorso dell'IFOF e quello della porzione superiore della radiazione ottica è completamente sovrapposto. Questo dettaglio è di notevole importanza chirurgica se si considera che l'individuazione delle fibre dell'IFOF (con *task* semantico) nel corso di intervento con mappaggio sottocorticale nelle resezioni temporali verso la base impone l'identificazione non solo di una strutturale essenziale per le funzioni linguistiche, ma anche il confine tra OR superiore ed inferiore per la resezione della sostanza bianca temporo-parietale, al fine di evitare una emianopsia controlaterale omonima completa e ridurre, quindi, il deficit post-operatorio alla sola quadrantopsia. Nell'emisfero non-dominante, inoltre, l'IFOF sembra avere un ruolo nel riconoscimento visivo e, quindi, rappresenta comunque un utile limite anatomo-funzionale. Al livello della porzione superiore del *carrefour* in sede parietale la porzione di fibre dirette al lobulo parietale superiore ed al pre-cuneo si incrociano alle fibre discendenti del fascicolo longitudinale mediale, poste lateralmente e medialmente alle fibre talamo-corticali ascendenti (Figura 19). Nella porzione media, posteriormente al solco circolare dell'insula il IFOF si incrocia con il tratto discendente del fascicolo arcuato (AF) diretto al temporale e sito più lateralmente. Questo è l'unico punto in cui le fibre dei *pathway* ventrale (IFOF) e dorsale (AF ed SLF) si incrociano (Figura 18), sebbene a due livelli di profondità differenti, e rappresenta anche il punto più critico dal punto di vista funzionale per la resezione delle lesioni intrassiali in questa regione. La criticità funzionale del *carrefour* risiede proprio in questo complesso incrocio di fibre ad elevata criticità funzionale. Lo studio anatomico ed il correlato funzionale derivato dai dati di DES ci ha permesso di identificare delle strategie di approccio alternative. Per le lesioni dorsali del *carrefour* la resezione è più sicura se si tiene posteriormente alla curvatura del AF e più dorsalmente rispetto alle terminazioni nel lobulo parietale inferiore delle porzioni indiretta anteriore e posteriore del SLF (Figura 18). In profondità, quindi medialmente, il limite anatomo-funzionale della resezione è costituito anteriormente dalla fibre sensitive talamo-corticali e, più posteriormente, dalle terminazioni parietali del IFOF e della fibre della porzione superiore della radiazione ottica (Figura 19). Per le lesioni ventrali, invece, i limiti anatomo-funzionali della resezione sono: anteriormente lo stem del AF ed antro-superiormente la componente indiretta posteriore del SLF; in basso ed anteriormente, le fibre del fascicolo longitudinale inferiore (ILF); medialmente e dorsalmente le fibre del IFOF lungo il suo decorso paratrigonale, dove ricoprono la parte più bassa della OR superiore;

medialmente e ventralmente, le fibre della OR inferiore. La conoscenza di queste strutture e del suo decorso è cruciale per guidare il mappaggio e quindi la resezione nel modo più adeguato all'assetto funzionale specifico di ogni singolo paziente, consentendo di spingere l'asportazione al limite più reale per ottenere il miglior bilancio tra qualità della vita e sopravvivenza. In questa regione, inoltre, risulta essenziale la direzione con la quale il neurochirurgo esegue la resezione. Questa deve necessariamente accompagnare la direzione principale delle fibre che si intende preservare e, quindi, quella antero-posteriore che consente, rispetto alla resezione in direzione antero-superiore, una maggiore estensione della cavità chirurgica con un minor rischio di una disconnessione completa della connettività sia del IFOF che della OR che hanno proprio questa direzione.

Al livello della porzione media ed anteriore del lobo temporale le fibre del IFOF decorrono esattamente al di sopra del tetto del corno temporale, raccogliendosi progressivamente in uno *stem* estremamente compatto che occupa la parte più ventrale delle capsula esterna (EC) e da cui il fascio entra nel lobo frontale con una nuova apertura a ventaglio (con ampiezza di circa 60°). A questo punto le fibre si organizzano in due contingenti, come documentato dalle dissezioni. Quello più superficiale si inarca per terminare nelle cortecce più ventrali del giro frontale inferiore e particolarmente in *pars triangularis* ed *orbitalis*. Queste fibre si trovano inferiormente e lateralmente rispetto alla porzione più anteriore del AF e le terminazioni risultano sostanzialmente adiacenti le une alle altre con la differenza che quelle del IFOF mantengono un territorio di distribuzione più ventrale ed anteriore e quelle del AF più dorsale e posteriore (terzo posteriore e ventrale del giro frontale medio e *pars opercularis*). Il contingente di fibre più profondo, invece, pur provenendo dallo stesso *stem* segue un decorso più profondo nella sostanza bianca frontale e passa al di sotto della porzione più anteriore del AF, fino a raggiungere le cortecce dei giri frontale medio e superiore. Della importanza funzionale di questo dato si è già discusso in precedenza, ma dal punto di vista chirurgico questa struttura impone delle considerazioni. Nelle resezioni frontali, infatti, non è possibile prescindere dal mappaggio linguistico sottocorticale sia nella regione ventrale (più nota come area di Broca) che in quella dorsale (terzo medio e posteriore dei giri frontale superiore e medio), non solo al livello corticale ma anche sottocorticale. L'individuazione, inoltre, di turbe fonologiche, che indica generalmente il contatto con le fibre del AF, può orientare il chirurgo riguardo il raggiungimento del limite postero-ventrale di resezione, mentre più in alto la resezione si potrà spingere più

in medialmente e posteriormente ad individuare la componente più profonda e verticale del IFOF, fino alla sua terminazione corticale che costituisce il limite postero-dorsale nelle lobectomie frontali in emisfero dominante.

Resecabilità chirurgica

I primi risultati scaturiti dalla computazione del nostro Atlante riguardano una mappa probabilistica di reseccabilità chirurgica della sostanza bianca e delle aree corticali, scaturita dalla fusione delle cavità chirurgiche e dei residui tumorali dei 130 pazienti analizzati (Figura 25). Differentemente dal primo lavoro di questo tipo pubblicato nel 2011 (Ius et al, 2011) che ha analizzato entità di resezione e distribuzione delle stesse in 55 pazienti, nel nostro lavoro residuo tumorale ed aree di resezione chirurgica sono state anche correlate agli atlanti probabilistico di trattografia (Thiebaut de Schotten et al, 2011) e corticale AAL (Tzourio-Mazoyer et al, 2002), al fine di avere un indice statistico di reseccabilità delle diverse strutture anatomiche corticali e sottocorticali sia nell'emisfero dominante che nel controlaterale.

L'analisi anatomica pura ha dimostrato che le resezioni più ampie, senza sequele neurologiche permanenti, sono state ottenute nell'emisfero di destra e, in particolare, al livello della porzioni cortico-sottocorticale ventrale del lobo frontale ed anteriore, media e dorso-laterale di quello temporale. Al contrario, le cortecce e la sostanza bianca ventrali del lobo frontale, così come le terminazioni nella porzione posteriore e dorso-laterale del lobo temporale in emisfero dominante sono risultate asportabili con un bassissimo tasso di probabilità, in considerazione del loro ruolo cruciale nell'elaborazione linguistica, come vedremo di seguito.

La porzione postero-dorsale di sostanza bianca del lobo frontale e quella ventro-mediale di quello temporale sono risultate critiche, rispettivamente, per l'elaborazione motoria e gli aspetti esecutivi e per la percezione visiva. La nostra analisi di reseccabilità ha dimostrato, inoltre, come il lobo parietale costituisca una struttura particolarmente critica dal punto di vista chirurgico e funzionale in entrambi gli emisferi. In particolare, la porzione dorsale [lobulo parietale superiore (SPL)] nell'emisfero di destra e quella ventrale [lobulo parietale inferiore (IPL) costituito dai giri angolare e sopramarginale (AG e SMG)] nell'emisfero di sinistra hanno riportato i più bassi tassi di reseccabilità, con una buona concordanza della distribuzione delle risposte funzionali sottocorticali correlate alla percezione visuo-spaziale a destra ed a diversi aspetti dell'elaborazione linguistica a sinistra (Figure 20-23).

L'insula, infine, costituisce anch'essa una struttura anatomica estremamente delicata da questo punto di vista e come ben noto nella ampia letteratura anche esclusivamente inerente la sola tecnica chirurgica (Duffau, 2009). Al di là delle considerazioni anatomiche e vascolari relative all'insula, la criticità di questa regione non è solo legata ai diversi e delicati ruoli funzionali attribuiti alle cortecce dei suoi giri brevi e lunghi ma, soprattutto, alla presenza al di sotto delle fibre claustru-opercolari sottocorticali della capsula esterna e dello stem del lobo temporale, che rappresenta il punto di passaggio unico e fondamentale di tutti i *pathways* ventrali [ad esempio, fascicolo uncinato (UF), IFOF, OR, fibre commissurali, ecc.] diretti al lobo frontale, ai nuclei della base ed al talamo. Dalla nostra analisi è emerso che le regioni sottocorticali insulari sono frequentemente preservate con una netta prevalenza nell'emisfero di sinistra, che nella maggior parte della nostra popolazione costituiva l'emisfero dominante, quantomeno per le funzioni linguistiche.

Uno degli aspetti più interessanti della nostra analisi che rappresenta al momento la più ampia effettuata per popolazione arruolata e territori cerebrali considerati, riguarda la netta prevalenza del tasso di non resecabilità di specifiche aree di sostanza bianca rispetto alle regioni corticali, anche in quelle aree (come ad esempio i territori di Broca, di Wernicke o di Geschwind) che sono, da sempre, considerate le più critiche dal punto di vista funzionale ed inaccessibili dal punto di vista chirurgico. Questo risultato non indica, a nostro parere, che non esistano territori corticali particolarmente critici dal punto di vista funzionale (in quanto siti di maggiore distribuzione dal punto di vista statistico di *nodes*, *hubs*, *club* o *rich club*, secondo i più recenti modelli relativi alla teoria del *connectome*) ma, al contrario, è una prova indiretta dell'ampio potenziale di riorganizzazione funzionale delle cortecce cerebrali, come già suggerito da Ius (Ius et al, 2011), rispetto invece al basso tasso di plasticità della sostanza bianca, che non è ancora stato dimostrato. Un'ulteriore conferma di questa ipotesi scaturisce dai dati che riguardano gli indici di probabilità di non resecabilità (NRP) e di probabilità di volume residuo (RVP) dei principali fasci di sostanza bianca analizzati. Le analisi di NRP e RVP hanno infatti documentato che, anche se tutti i fasci associativi studiati (ovvero, IFOF, componenti indiretta anteriore e posteriore del SLF, ILF, UF) abbiano subito una resezione quantomeno parziale o in porzioni terminali più o meno ampie, non è stata riportata la possibilità di resezione completa di neanche una di queste strutture. Questi risultati supportano l'idea del ruolo essenziale della connettività associativa nel supporto alla riorganizzazione anatomo-funzionale che è alla base dei meccanismi di

compenso delle lesioni cerebrali, come già dimostrato in diversi studi di stimolazione elettrica diretta (DES) e risonanza magnetica funzionale (fMRI) per diversi network estesi, distribuiti e paralleli (Duffau et al, 2003; Krainik et al, 2004; Sarubbo et al, 2012 b). Nonostante questo, la nostra analisi statistica ha documentato una differenza significativa sia nel NRP che nel RVP tra il lato destro e sinistro. I fasci più coinvolti nella elaborazione linguistica (AF, componente indiretta anteriore e posteriore del SLF, IFOF) sono significativamente più preservati a sinistra. Non sono state evidenziate invece differenze di lato nelle resezioni del ILF e OR. Nel caso della radiazione ottica questo dato merita un commento, considerato che questo è in realtà un fascio di proiezione, comparabile dal punto di vista funzionale al tratto piramidale (quindi alle fibre motorie effетtrici a partenza dalla corteccia motoria primaria) ed alle fibre di talamo corticali dirette alla corteccia sensitiva. Queste fibre non hanno un ruolo d'integrazione ma esclusivamente di trasmissione *input* o *output* del prodotto funzionale o dello stimolo (sensitivo o visivo nella fattispecie) e la loro resezione produce necessariamente una perdita funzionale, senza possibilità di recupero. È per questa ragione che negli approcci alle lesioni invadenti o in prossimità della radiazione ottica al fine di evitare, come già illustrato in precedenza, danni di campo visivo permanenti troppo estesi (come l'emianopsia controlaterale omonima) è stato inserito in diversi Centri che si occupano di chirurgia oncologica con interventi in condizioni di veglia il mappaggio sottocorticale delle vie visive ed il nostro Gruppo ha proposto uno studio anatomico con l'obiettivo di fornire indicazioni topografiche e funzionali (relative ai rapporti con altri fasci eloquenti). La stessa considerazione vale per le fibre motorie del tratto piramidale e quelle sensitive talamo-corticali che, infatti, presentano nella nostra analisi i tassi più elevati di NRP e RVP.

Atlante funzionale sottocorticale

La porzione laterale e ventrale della sostanza bianca lunga (subito al di sotto delle *U-fibers*), che connette le cortecce dei lobi parietale e temporale con quelle frontali, ha un ruolo essenziale nella elaborazione linguistica nell'emisfero dominante. L'anatomia strutturale di questa regione è stata descritta in modo particolarmente dettagliato ed *in vivo* con trattografia per la prima volta dal Gruppo di Marco Catani (Catani et al, 2002; Catani and ffytche, 2005).

La nostra analisi funzionale ha dimostrato le implicazioni della componente più mediale del *pathway* peri-silviano, il cosiddetto fascicolo arcuato (AF) nel network fonologico

(Figure 20-23). Le fibre di questo fascio descrivono una traiettoria a “C” attorno al solco circolare dell’insula, dorsalmente ed al di fuori della capsula esterna (EC), e connettono le cortecce del giro frontale inferiore (IFG) e quelle ventrali del giro frontale medio (MFG) alle cortecce del giro temporale superiore, medio ed inferiore (STG, MTG ed ITG, rispettivamente). L’analisi di *matching* con la più recente versione dell’Atlante DTI del Gruppo di Catani (Thiebaut de Schotten et al, 2011) ha documentato una elevata corrispondenza con il decorso del AF (Figura 24 a, b). Questi risultati dimostrano il background anatomico del cosiddetto *pathway* dorsale che sarebbe dedicato, secondo le ipotesi neuroscientifiche più recenti, alla codifica degli input verbali in rappresentazioni articolatorie che includono l’elaborazione linguistica fonologica (Hickok and Poeppel, 2004; Saur et al, 2008; Axer et al, 2013). Anche la distribuzione dei siti di aprassia verbale riportate nel corso del *task* di denominazione supporta questa ipotesi, considerato che queste risposte funzionali hanno una distribuzione simile nella sostanza bianca del lobo frontale, anche se la loro posizione ed il decorso del fascio su cui abbiamo ottenuto il *matching* più elevato, ossia la componente indiretta anteriore del fascicolo longitudinale superiore (SLF), è leggermente più laterale (Figura 20-24) ed arriva fino alle cortecce del lobulo parietale inferiore [i giri sopramarginale ed angolare (SMG e AG, rispettivamente)], senza raggiungere il lobo temporale. Sebbene tale ruolo funzionale per questa porzione del SLF, così come classificata da Catani (Catani et al, 2002; Catani e ffytche, 2005; Thiebaut de Schotten et al, 2011), fosse già stato proposto in precedenza sulla base di semplici considerazioni anatomiche e funzionali scaturite dalle esperienze di stimolazione elettrica diretta (DES) ed *imaging* funzionale (Duffau et al, 2008; Axer et al, 2013), i nostri risultati costituiscono una importante conferma soprattutto nella concezione delle vie di connessione linguistiche dorsali, come un network parallelo e dissociato sostenuto da due differenti *pathway* di connessione, uno mediale che corrisponde al AF e che connette direttamente il lobo frontale con quello temporale, ed uno più laterale che corrisponde, invece, alla porzione indiretta anteriore del SLF e che connette le cortecce ventrali del lobo frontale (in particolare, VPMC e *pars opercularis* del IFG) con il lobulo parietale inferiore (IPL).

L’analisi delle risposte semantiche è stata eseguita considerando esclusivamente le parafasie semantiche e non le anomie. Questo al fine di ottenere un dato il più realistico possibile riguardo l’organizzazione del solo *network* semantico. Le anomie, infatti, costituiscono una risposta di più difficile interpretazione dal punto di vista funzionale

perché possono essere legate sia ad un problema di *retrieval* dell'informazione semantica (che in questo caso abbiamo definito anomia pura) sia ad una impossibilità di elaborazione linguistica per problematiche di *planning* (aprassia verbale dovuta alla stimolazione di *network* differenti dedicati all'integrazione esecutiva, ad un *neural jamming* o ad effetti di *after discharge* causati dalla DES) sia essere confuse o non correttamente differenziate da problematiche più esecutive (motorie), come nel caso dell'anartria. L'analisi della distribuzione delle parafasie semantiche è risultata molto differente, con una maggiore distribuzione nella sostanza bianca nella porzione ventrale della sostanza bianca della giunzione temporo-parieto-occipitale (TPO), ed un decorso che prosegue lungo le fibre lunghe associative del lobo temporale, sopra il tetto del corno temporale e poi nella porzione più ventrale della EC fino alla parte più ventrale del IFG ed, infine, al livello delle cortecce frontali dorso-laterale (DLPFC) di MFG e SFG (Figure 20-23). La distribuzione di queste risposte funzionali corrisponde in massima parte al decorso del IFOF dal *carrefour* TPO fino alle sue terminazioni frontali e supporta l'ipotesi che l'IFOF possa costituire il *main stream* del *network* di elaborazione semantica del linguaggio o, comunque, una delle vie principali (Duffau et al, 2008; Axer et al. 2013; Sarubbo et al, 2013 b). L'aspetto più interessante dal punto di vista della correlazione anatomo-funzionale è che le risposte funzionali semantiche localizzate al livello della DLPFC del lobo frontale corrispondono ai territori di terminazione in questa regione delle fibre della componente più profonda e verticale del IFOF, recentemente descritti dal nostro Gruppo, con dissezione *post mortem* con tecnica di Klingler (Sarubbo et al, 2013 b) e successivamente con studio integrato di dissezione e DES (come precedentemente esposto), ed anche da altri Gruppi con trattografia *in vivo* (Caverzasi et al, 2014; Lebel et al, 2012; Thiebaut de Schotten et al, 2012).

Le turbe della lettura, in particolare le alessie, sono state riportate con maggiore frequenza nella sostanza bianca laterale che connette il lobo occipitale con le cortecce temporo-basali e temporali laterali inferiori nell'emisfero dominante (Figure 20-23) e questa distribuzione corrisponde al decorso del fascicolo longitudinale inferiore (ILF). La letteratura è povera di informazioni precise ed conclusive riguardo il ruolo funzionale di questo fascio che è stato proposto come una delle componenti della cosiddetta "via indiretta" ventrale, che connetterebbe le cortecce laterali del lobo occipitale con quelle basali e laterali inferiori del lobo temporale mediante il ILF, e poi la porzione anteriore del lobo temporale con quella ventrale anteriore ed orbitale del lobo frontale attraverso il *relay* costituito dal fascicolo uncinato (UF), che decorre nella

porzione più anteriore della EC ventrale (Saur et al, 2008; Agosta et al, 2013). I dati di DES non sono riusciti ancora a produrre un supporto a questa ipotesi (Mandonnet et al, 2007) ed, invece, hanno prodotto evidenze in favore di un possibile ruolo del ILF nella lettura e nella elaborazione visiva ortografica (Fernández-Miranda et al, 2008; Gil-Robles et al, 2013). I nostri dati supportano questa ipotesi, specie per quanto riguarda la porzione posteriore del ILF, dimostrando un coinvolgimento importante delle cortecce occipitali laterali e temporali inferiori e basali nella elaborazione visiva degli *input* linguistici. Per quel che riguarda le anomie pure, non intese come disturbi motori, prassici o di riconoscimento visivo, ma esclusivamente come incapacità di denominazione legate alla impossibilità di accesso al lessico, queste sono risultate maggiormente concentrate nella sostanza bianca più laterale alla giunzione tra il lobulo parietale inferiore (territori di Geschwind) e la porzione postero-dorsale del lobo temporale (territori di Wernicke)(Figure 20-23). Questo risultato può considerarsi atteso in quanto l'ipotesi più solida riguardante la sede dello *store* per le rappresentazioni lessicali suggerisce le cortecce in prossimità dei due terzi posteriori del solco temporale superiore (STS)(Lau et al, 2008). Hickok e Poeppel (Hickok and Poeppel, 2007) hanno proposto la struttura di un ipotetico *network* per la codifica sensoriale del linguaggio, includendo le cortecce attorno alla porzione posteriore della scissura silviana, al margine tra il lobulo parietale inferiore (in particolare, SMG ed AG) e quello temporale, come essenziale per la codifica e l'integrazione delle informazioni sensoriali relative al linguaggio ed il sistema motorio. Le anomie registrate in questa regione presentano una posizione più laterale e posteriore rispetto ai disturbi di aprassia verbale ed a quelli fonologici, e risultano anche estremamente più dorsali e laterali nella sostanza bianca della giunzione temporo-parietale, rispetto ai disturbi semantici (Figura 20-23). L'analisi di *matching* di queste risposte con la DTI ha dimostrato una buona corrispondenza con il decorso della porzione indiretta posteriore del SLF, suggerendo un ruolo di queste fibre nel *retrieval* delle informazioni semantiche per l'elaborazione del prodotto linguistico. A questo proposito, però, è necessario sottolineare come l'Atlante DTI probabilistico utilizzato, non includa anche alcune strutture anatomiche di recente descrizione e, più in particolare in questo caso, il fascicolo longitudinale mediale (MdLF). Questo fascio è stato descritto in DTI per la prima volta dal Gruppo di Makris (Makris et al, 2009) ed è stato proposto come una possibile via di connessione diretta alternativa tra queste cortecce (Frey et al, 2008). Per questa regione non è possibile escludere anche questa ipotesi di connessione anatomo-funzionale. Infine,

l'ampia distribuzione di queste risposte funzionali nella sostanza bianca laterale del *carrefour* TPO, che costituisce un punto di incrocio essenziale tra i *pathway* dorsale e ventrale, non possiamo escludere, per quanto si sia cercato di raffinare la raccolta degli stimoli funzionali restringendola alle sole anomalie pure (nelle quali il paziente riconosce l'oggetto ma non è semplicemente in grado di nominarlo), che questo sia l'effetto di una de-attivazione simultanea della via dorsale e ventrale.

I nostri dati funzionali, confermano il ruolo essenziale della sostanza bianca del lobo temporale e, in particolare, del SMG fino al confine con il STG e la regione circostante al solco intra-parietale, nel *network* visuo-spaziale (Figure 20-23). L'analisi spaziale ha documentato un'elevata corrispondenza delle risposte funzionali positive al task di bisezione di linea nella sostanza bianca del SLF, particolarmente nella sua componente diretta, adiacente alle due porzioni indirette anteriore e posteriore (Figura 24 a,b), lateralmente alla fibre del cingolo e posteriormente alle fibre verticali cortico-talamiche, come anche riportato nei nostri studi di dissezione e DTI (De Benedictis et al, 2014; Sarubbo et al, 2015), così come in altri studi di DES (Thiebaut de Schotten et al, 2005).

Riguardo, invece, le funzioni di organizzazione, *planning* e controllo motorio (includendo gli aspetti motori del linguaggio), le cortecce delle regioni fronto-mediale e laterali, del cingolo e dell'insula, così come le terminazioni delle fibre in queste regioni, sono considerate essenziali da diversi Autori (Brass and Haggard, 2008; Haggard, 2008; Hoffstaedter et al, 2013; Wolpe et al, 2014). Il *background* anatomico di questo *network*, tuttavia, non è per nulla ben definito anche a causa della notevole complessità delle reciproche connessioni tra le diverse cortecce frontali e, più in particolare, tra: area motoria supplementare (SMA), pre-SMA, giro pre-centrale (PreCG) e DLPFC, cingolo, insula ed anche i nuclei della base ed in particolare (caudato, putamen e nucleo lenticolare). Nonostante ciò le risposte funzionali di questo tipo da noi raccolte potrebbero corrispondere al cosiddetto Aslant Tract, anche noto come fascicolo subcalloso (SCF), una struttura associativa di connessione verticale delle cortecce più dorsali del lobo frontale (SMA e pre-SMA, in particolare), con quelle ventrali (in particolare il IFG). La distribuzione anatomica delle risposte funzionali relative ai disordini della organizzazione del movimento volontario (in particolare, arresto del movimento e perseverazioni motorie e verbali) è risultata prevalente al livello del lobo frontale (ed in particolare in SMA, pre-SMA, porzione media del SFG, porzione anteriore e media del cingolo), così come nei nuclei della base e, più in particolare, al livello di caudato, putamen e globo pallido. Dati recenti di *imaging* funzionale hanno

dimostrato un ruolo delle cortecce frontali più mediali (in particolare la pre-SMA) nella selezione dei movimenti e di quelle più laterali (in particolare la DLPFC) nella loro esecuzione con una complessa integrazione cortico-sottocorticale (che include le cortecce frontali elencate ed i nuclei della base) che sarebbe responsabile per il *timing* del movimento volontario (Hoffstaedter et al, 2013; Wolpe et al, 2014). In questo lavoro non si possono trarre ipotesi conclusive sul background anatomico di questa complessa circuiteria ma i dati confermano le conclusioni di uno studio precedente, dimostrando il ruolo cruciale di *hub* delle cortecce mediali dorsali del lobo frontale e dell'insula per l'esecuzione dei movimenti volontari (Schucht et al, 2013).

CONCLUSIONI

Come illustrato nella introduzione di questo lavoro, il mondo delle neuroscienze ha subito negli ultimi 20 anni una rivoluzione epocale nella sua concezione, scaturita dalla disponibilità di mezzi di studio sempre più avanzati e complessi, che ci hanno fornito una enorme quantità di dati, spesso anche contrastanti tra di loro. Le principali ricadute pratiche di questa opportunità e di questi avanzamenti sono state un ritrovato interesse per l'anatomia e l'esigenza di comprendere come aree funzionali corticali, anche estremamente distanti tra di loro e che bene abbiamo imparato a conoscere grazie all'*imaging*, e *network* complessi, distribuiti e spesso ridondanti, intra- ed interemisferici, possano essere così efficientemente integrati tra di loro.

Scopo di questo nostro lavoro e delle pubblicazioni da esso scaturite nei passati tre anni era quello di fornire dati chiari, attendibili ed innovativi al fine di: chiarire decorso, terminazioni e relazioni anatomo-funzionali di diverse strutture della sostanza bianca mediante la dissezione su preparato anatomico *ex vivo* e la ricostruzione con trattografia *in vivo* dei fasci di interesse sottolineando, oltre ai dettagli di interesse neuro scientifico, le possibili ricadute pratiche in termini di tecnica chirurgica durante l'asportazione di lesioni in area critica, che per molti anni sono state considerate non resecabili o resecabili con un elevato tasso di deficit post-operatori; computare un atlante funzionale della sostanza bianca cerebrale, mediante i dati di stimolazione elettrica sottocorticale diretta, che costituisce al momento il metodo più sensibile e specifico per ottenere informazioni di questo tipo sulle strutture di connessione, non essendovi strumenti di *imaging* diretto adatti a tale scopo; creare, infine, una mappa di resecabilità chirurgica della sostanza bianca.

I dati degli studi di dissezione anatomica del fascicolo fronto-occipitale inferiore già pubblicati (Sarubbo et al, 2013 b) e quelli in preparazione (con la combinazione della stimolazione elettrica e della trattografia) riportati in questo lavoro, che sono peraltro stati recentemente confermati (Caverzasi et al, 2014), hanno chiarito dettagli anatomici e funzionali di notevole rilievo riguardo il decorso e le terminazioni di questo fascio, soprattutto al livello del lobo frontale ed hanno documentato, inoltre, nuovi territori di terminazione in regioni corticali di elevato interesse neuroscientifico come la corteccia frontale dorso-laterale. Lo studio topografico anatomo-funzionale della sostanza bianca della giunzione temporo-parieto-occipitale (De Benedictis et al, 2014), che fa seguito ad uno studio simile del nostro Gruppo sulla regione frontale (De Benedictis et al, 2012),

ha permesso poi di identificare alcune strategie chirurgiche di approccio adatte non solo all'asportazione di lesioni tumorali ma anche di malformazioni vascolari, come gli angiomi cavernosi (Sarubbo et al, 2013 a), in una delle regioni più complesse, specie nell'emisfero dominante, in considerazione dello stretto incrocio di decorsi e traiettorie di fibre (vie dorsale e ventrale diretta ed indiretta; fibre di proiezione e connessione) ad elevato potenziale funzionale per l'elaborazione linguistica, il riconoscimento visivo, l'orientamento spaziale, la motilità e la sensibilità.

Lo studio della radiazione ottica (Sarubbo et al, 2015) ha messo in luce una lettura anatomica differente del decorso di questa importante struttura, dimostrandone alcune peculiarità puramente anatomiche, utili a minimizzarne il danno nel corso di procedure chirurgiche, e chiarendo anche le relazioni funzionali con altri fasci di sostanza bianca con cui si trova in stretto rapporto.

Infine, l'eccezionale possibilità di fusione di un grande numero di risposte funzionali (339) scaturite dalla stimolazione elettrica diretta sottocorticale su una estesa ed omogenea popolazione di pazienti (130) ha consentito la computazione di un mappa probabilistica di distribuzione delle funzioni cerebrali lungo la sostanza bianca e di resecabilità della stessa, che è unica per il momento nel panorama neuroscientifico. Sebbene lo spettro di risposte funzionali raccolte sia, ovviamente, limitato alle funzioni neurologiche monitorizzabili nel corso di un intervento chirurgico in condizioni di veglia, il nostro Atlante ha consentito di chiarire e confermare diverse ipotesi, come nel caso della complessa circuiteria del *network* linguistico, e costituisce una mappa probabilistica volumetrica disponibile, e soprattutto aggiornabile, per l'individuazione delle regioni sottocorticali di maggiore criticità dal punto chirurgico, così come uno strumento per gli studi di connettività funzionale di maggiore interesse neuroscientifico. Questi contributi non saranno sicuramente definitivi e, come sempre più spesso avviene, saranno sicuramente superati negli anni a venire, ma dimostrano come il cambiamento nella visione della organizzazione delle funzioni cerebrali abbia investito chi, come il neurochirurgo, ha ancor più di altri un estremo bisogno di capire i dettagli del funzionamento di questo incredibile strumento che è il cervello e, con la sua esperienza e con la crescente familiarità con mezzi di studio sempre più accessibili, abbia iniziato a produrre oltreché usufruire del sapere neuroscientifico.

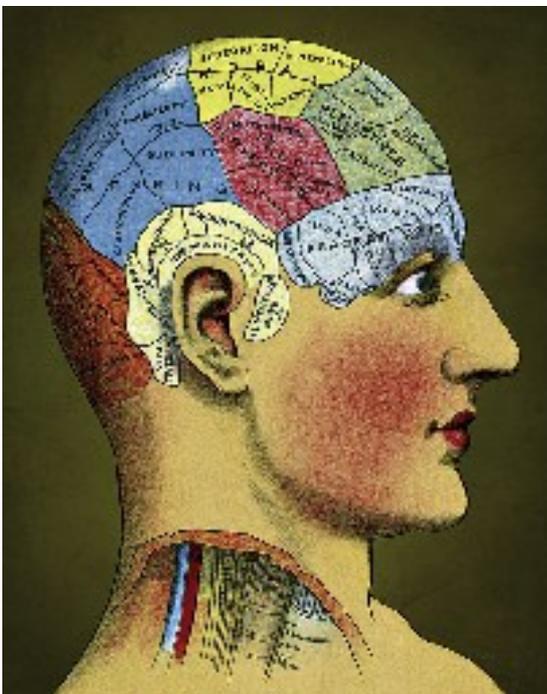
FIGURE

Figura 1



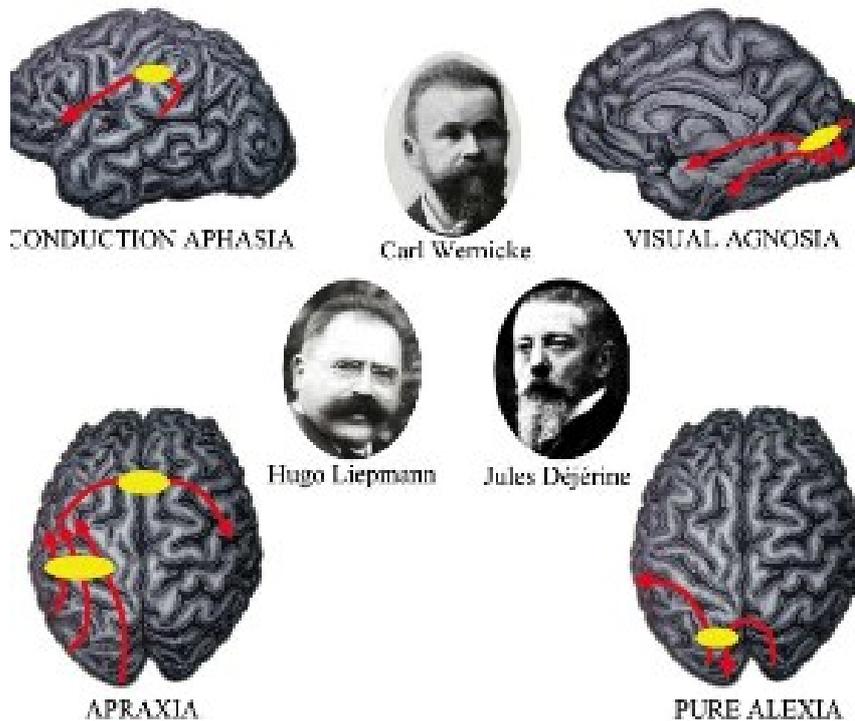
Immagine, tratta da *De Humani Corporis Fabrica, Settimo libro (1543) del Vesalio*, che ritrae il dettaglio di un taglio cerebrale assiale con esposizione dell'anatomia dei ventricoli cerebrali, con preservazione di plessi e vascolarizzazione.

Figura 2



Immagine, tratta da *The Enigma of Cerebral Function: Milestones of Comprehension* (Apuzzo, 2014) risalente al 1840 che raffigura la suddivisione di un emisfero in “organi” funzionali secondo l’interpretazione frenologica dell’organizzazione delle funzioni cerebrali.

Figura 3



Schematizzazione di alcuni dei più celebri modelli di sindromi di disconnessioni prodotti dai massimi interpreti della scuola associazionista in una immagine riassuntiva tratta da *The rises and falls of disconnection syndrome*, lavoro pubblicato su *Brain* nel 2005 (Catani and ffytche, 2005).

Figura 4

DISCONNEXION SYNDROMES IN ANIMALS AND MAN¹
BY
NORMAN GESCHWIND
PART I
(From the Aphasia Research Section, Neurology Service, Boston Veterans Administration Hospital and the Department of Neurology, Boston University Medical School)

TABLE OF CONTENTS
PART I

Introduction
Acknowledgments

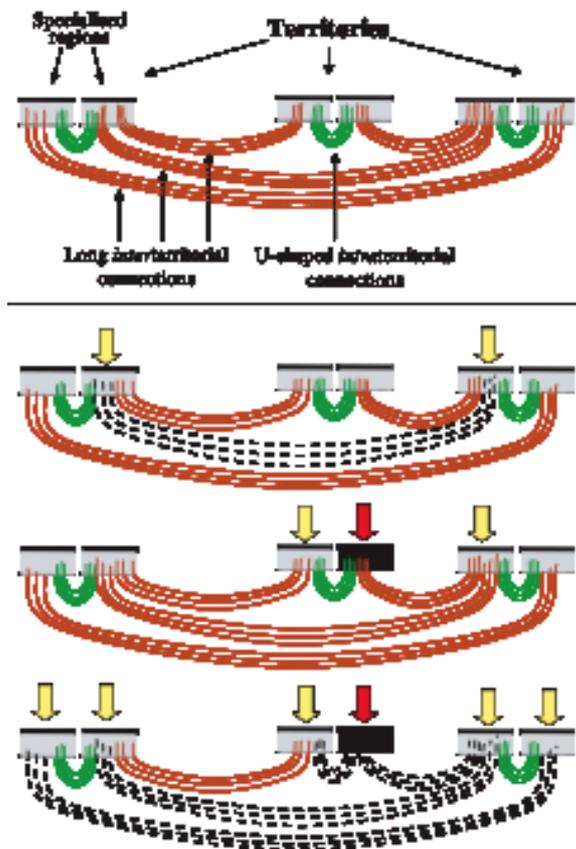
I. *Anatomical Background: Flechsig's Rule*
Connections of the visual association areas

II. *Agnosias in Animals*
Removals of temporal neocortex: the visual-limbic disconnection syndrome
The effects of the extent of the lesion
Non-limbic associations
"Motor" learning
Objections to the theory
Negative experiments
Other reward systems
Lesions of somesthetic association areas
The auditory system
The problem of mirror foci
Disconnexions from the limbic system in man

III. *Disconnection Syndromes in Man*
The anatomical basis of language
Pure word-blindness without agraphia
Pure word-deafness
Lesions of Wernicke's area
Tactile aphasia

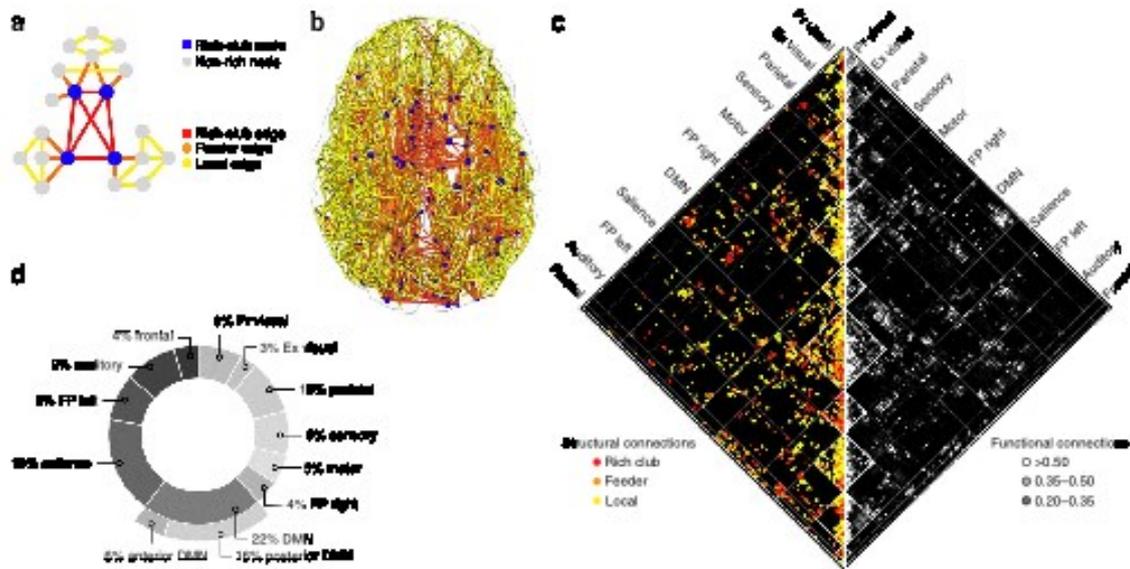
Frontespizio della prima parte del lavoro di Norman Geschwind pubblicato su *Brain* nel 1965 *Disconnexion syndromes in animals and man, part I* (Geschwind, 1965 a) che riassume l'interesse anatomico che sta alla base della conoscenza neurofisiologica e alcuni modelli funzionali sul modello animale e nell'uomo.

Figura 5



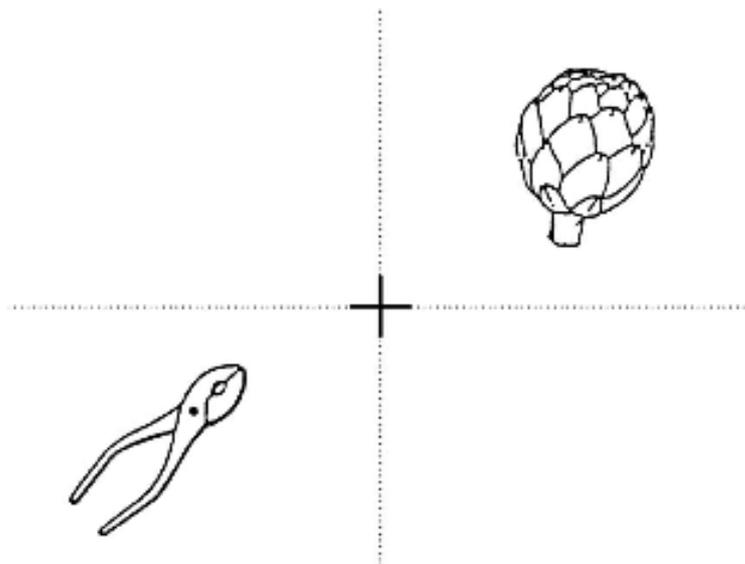
Esempio del modello “odotopico” in una immagine tratta da *The rises and falls of disconnection syndrome*, lavoro pubblicato su *Brain* nel 2005 (Catani and ffytche, 2005) in cui si schematizzano le sedi di possibile danno (cortece, connettività breve o lunga) e gli effetti a breve e lunga distanza che questo può causare a seguito dello sbilanciamento funzionale del *network*.

Figura 6



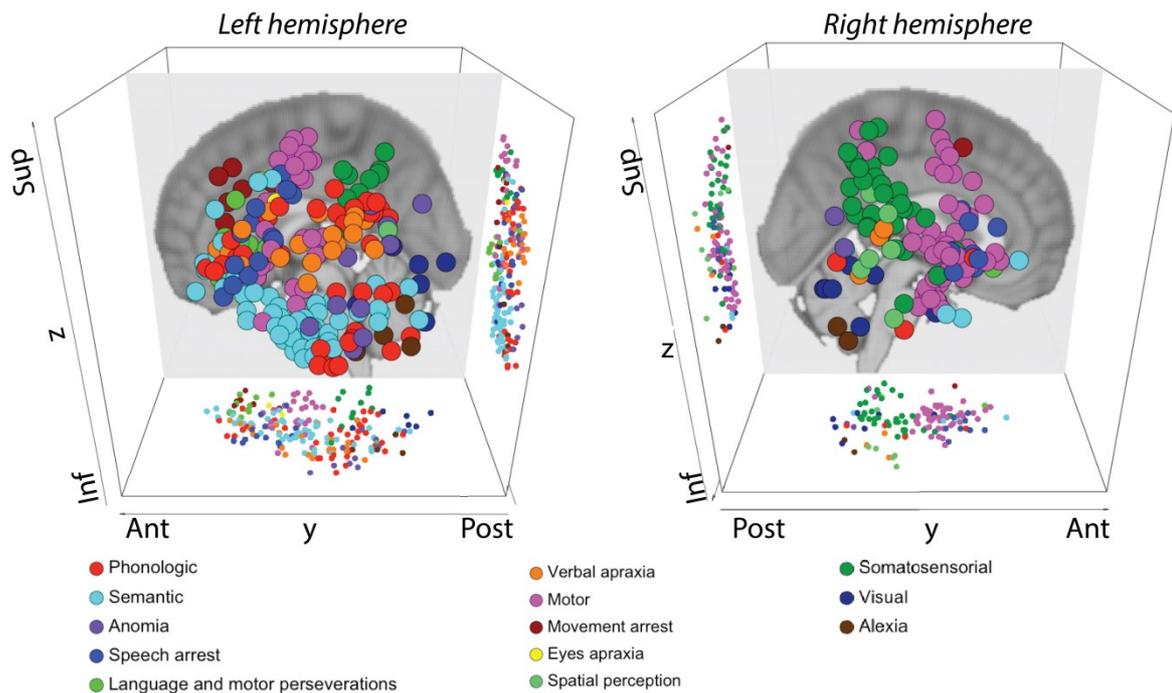
In questa immagine tratta da *Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience* lavoro pubblicato su Nature Neuroscience nel 2014 (Sporns, 2014) un esempio dei dati prodotti dagli studi di connettività. In (a) una rappresentazione schematica dei principali *rich club* e *non-rich club nodes* di connessione in entrambi gli emisferi. In (b) la rappresentazione grafica completa di tutti i *nodes* di connessione (in blu i *rich club nodes*) in entrambi gli emisferi. In (c) un esempio di matrici di connessione tra diverse regioni cerebrali scaturite dalla analisi dei dati strutturali e funzionali [risonanza funzionale *resting state* (RS-fMRI)]. In (d), infine, la distribuzione percentuale nelle diverse aree cerebrali dei *rich clubs* in relazione ai di RS-fMRI.

Figura 7



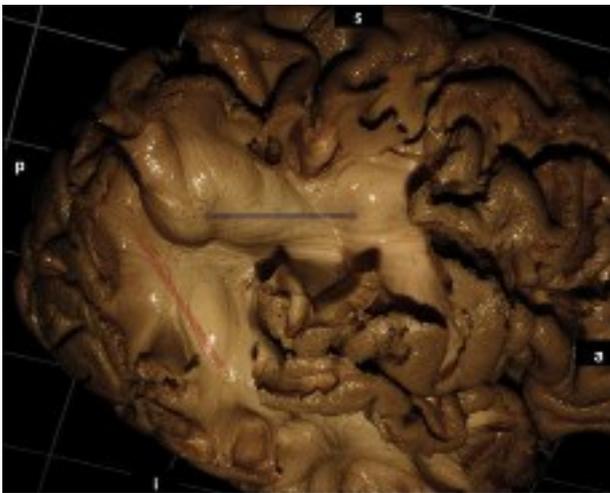
Esempio di *task* per il monitoraggio delle vie visive con il contemporaneo controllo del riconoscimento visivo e della elaborazione del linguaggio. In questo caso il task è settato per una resezione mirata alla preservazione del quadrante visivo inferiore sinistro e quindi per una lesione sita in sede temporale inferiore destra.

Figura 8



In questa immagine sono riportate tutte le 339 risposte funzionali sottocorticali nell'emisfero destro e sinistro dello spazio comune MNI 152 ad 1 mm. Ad ogni risposta funzionale è stato associato un codice colore.

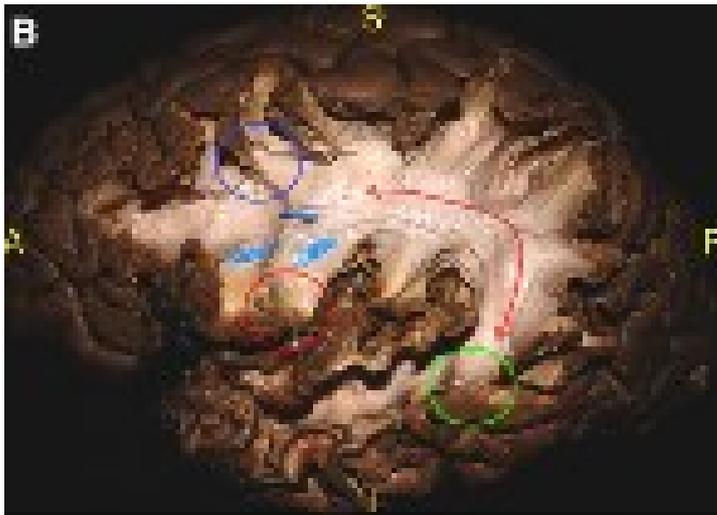
Figura 9



In questa immagine tratta da *Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle* lavoro pubblicato su *Brain Structure and Functions* nel 2013 (Sarubbo et al, 2013 b) è visibile il primo step della dissezione per l'identificazione del IFOF. Dopo la rimozione delle cortecce e U-fibers del carrefour si identificano le fibre delle componenti indiretta anteriore (freccia blu) e posteriore (freccia rossa) del SLF.

IFOF: fascicolo fronto-occipitale inferiore; SLF: fascicolo longitudinale superiore.

Figura 10



In questa immagine tratta da *The course and the anatomo-functional relationships of the optic radiation: a combined study with 'post mortem' dissections and 'in vivo' direct electrical mapping* pubblicato sul *Journal of Anatomy* nel 2015 (Sarubbo et al, 2015) una dissezione con esposizione delle fibre del fascicolo arcuato (freccia rossa) che connette i territori posteriore del IFG e MFG con il lobo temporale. IFG: giro frontale inferiore; MFG: giro frontale medio.

Figura 11

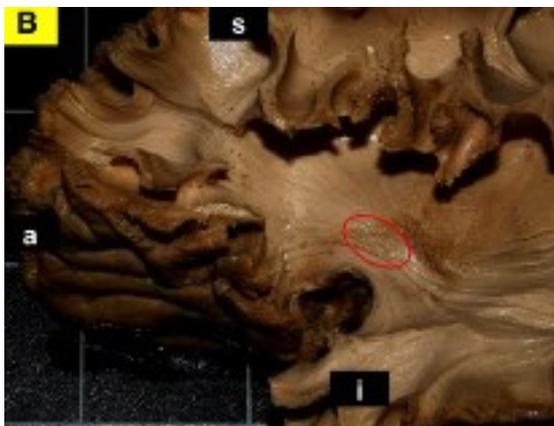


Immagine tratta da *Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle* lavoro pubblicato su *Brain Structure and Functions* nel 2013 (Sarubbo et al, 2013 b) che mostra lo *stem* del IFOF (nel cerchio rosso) nella porzione più ventrale della EC, dopo la rimozione delle cortecce dei giri brevi e lunghi dell'insula, *U-fibers* e fibre claustru opercolari. EC: capsula esterna; IFOF: fascicolo fronto-occipitale inferiore.

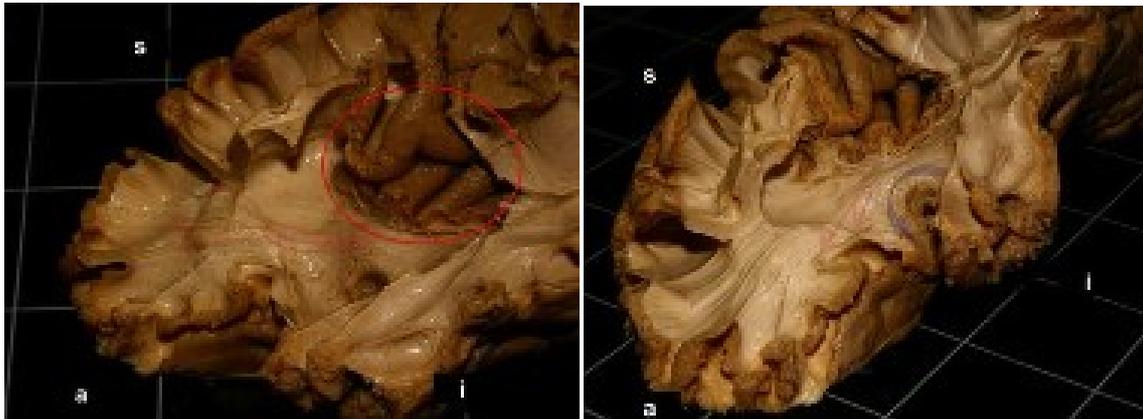
Figura 12



Entrambe le immagini tratte da *Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle* lavoro pubblicato su *Brain Structure and Functions* nel 2013 (Sarubbo et al, 2013 b) mostrano le terminazioni della porzione più superficiale del IFOF nella pars triangularis e orbitalis del IFG (nel cerchio rosso della immagini di sinistra e quelle della porzione più profonda dirette verticalmente alle porzioni posteriore di MFG ed SFG.

IFG: giro frontale inferiore; IFOF: fascicolo fronto-occipitale inferiore; MFG: giro frontale medio; SFG: giro frontale superiore.

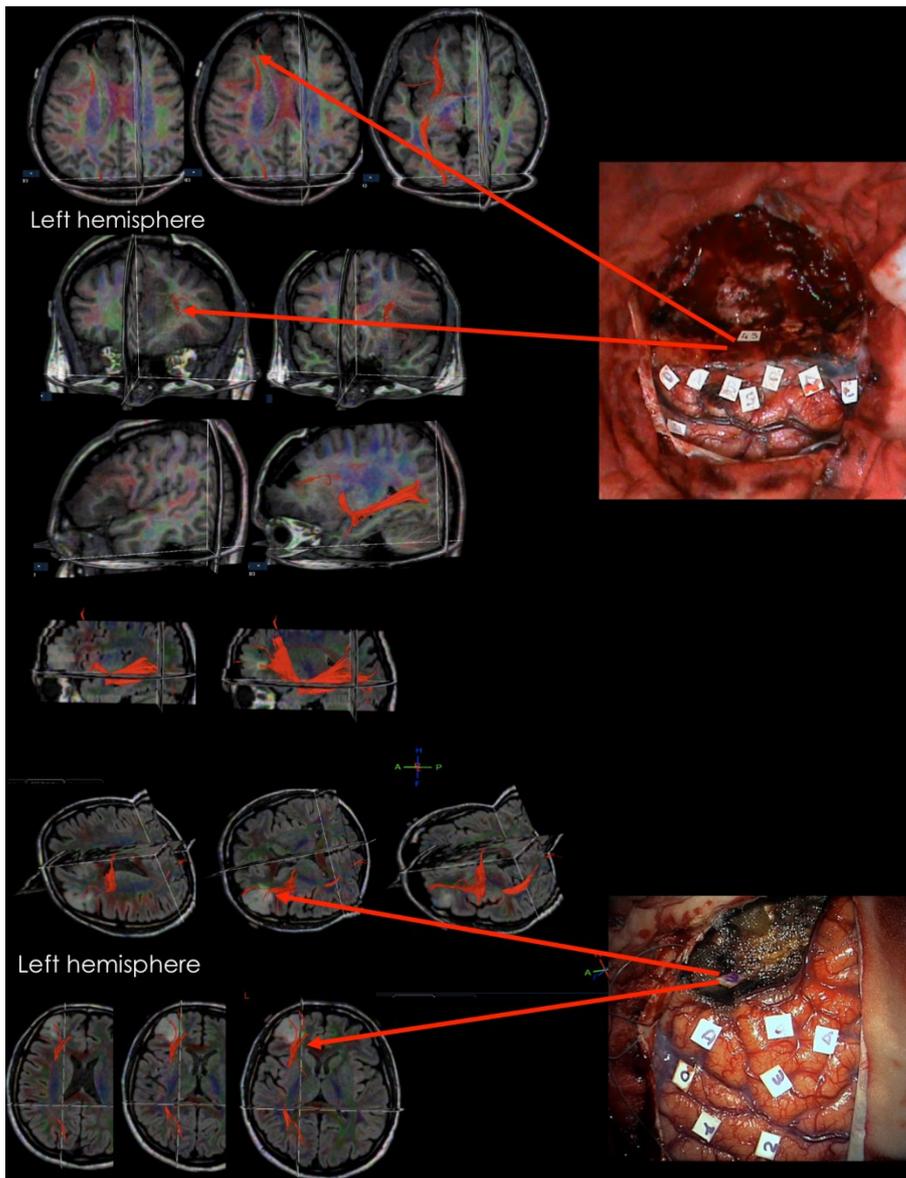
Figura 13



In queste due immagini tratte da *Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle* lavoro pubblicato su *Brain Structure and Functions* nel 2013 (Sarubbo et al, 2013 b) le terminazioni della parte più anteriore delle fibre della componente profonda del IFOF dirette alle cortecce fronto polari e fronto-orbitarie laterali.

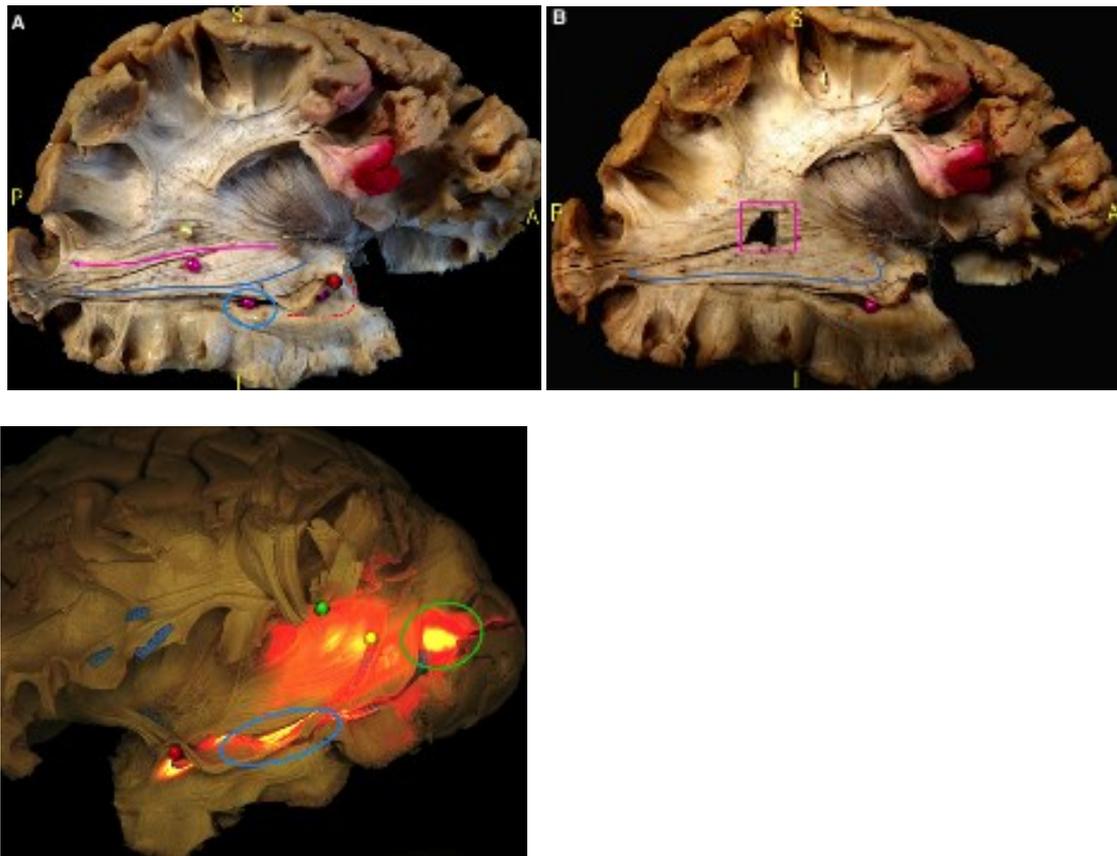
IFOF: fascicolo fronto-occipitale inferiore.

Figura 14



In queste due foto esempi di stimolazione sottocorticale delle terminazioni del IFOF nel lobo frontale. Nella figura in alto un'estesa resezione del lobo frontale di sinistra (in emisfero dominante) di un LGG, con l'individuazione delle fibre più posteriori della componente profonda del IFOF (tag 43, parafasie semantiche) dirette alla DLPFC (tag 5 parafasie semantiche). Nella figura in basso, invece, una resezione di LGG fronto-opercolo-orbitario sinistro (in emisfero dominante) con stimolazione del IFOF ed evocazione di parafasie semantiche al livello delle terminazioni della componente superficiale nella pars triangularis dorsale (tag 3, parafasie semantiche). In entrambi i casi le evidenze di DES correlano con la ricostruzione DTI pre-operatoria dei pazienti.

Figura 15



In queste tre immagini tratte da *The course and the anatomo-functional relationships of the optic radiation: a combined study with 'post mortem' dissections and 'in vivo' direct electrical mapping* pubblicato sul *Journal of Anatomy* nel 2015 (Sarubbo et al, 2015) la suddivisione delle fibre delle radiazione ottica in due contingenti quello superiore e quello inferiore (freccie fucsia ed azzurra nell'immagine a sinistra). Nella immagine di destra è stata aperta una finestra al livello di tutta la parete laterale del trigono per dimostrare che la radiazione ottica superiore riveste i 2/3 della stessa. In entrambe le immagini è stata inoltre completata (freccia blu) la dissezione della porzione inferiore della radiazione ottica fino al cosiddetto *loop di Meyer*, proprio attorno al *tip* del corno temporale (pallina rossa). È inoltre evidente in queste immagini come le fibre della porzione inferiore della radiazione ottica rivestano interamente la parete ed il pavimento del corno temporale del ventricolo laterale (pallina fucsia, nelle immagini in alto) che è completamente transilluminato (con fonte luminosa endoscopica) attraverso la parete mediale dell'emisfero nella figura in basso.

Figura 16

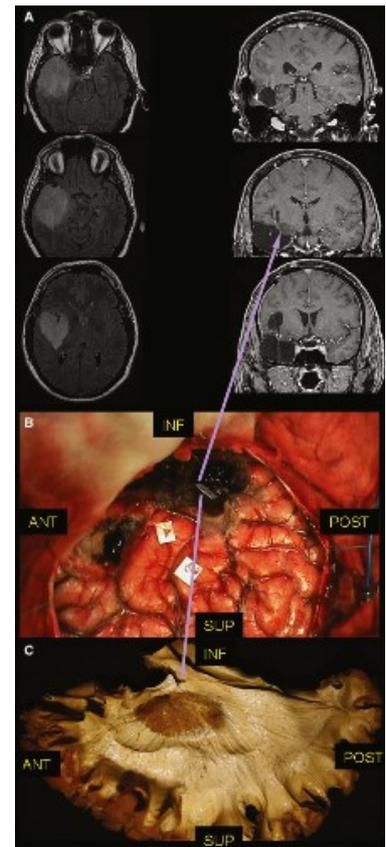
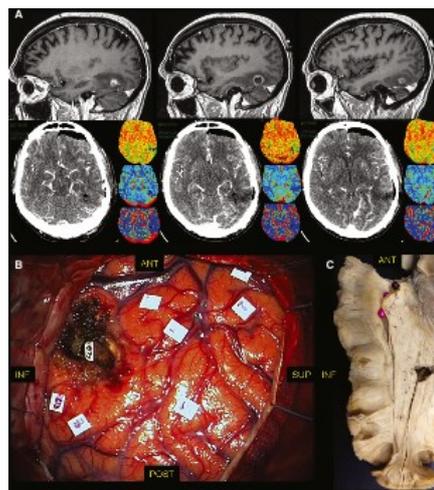
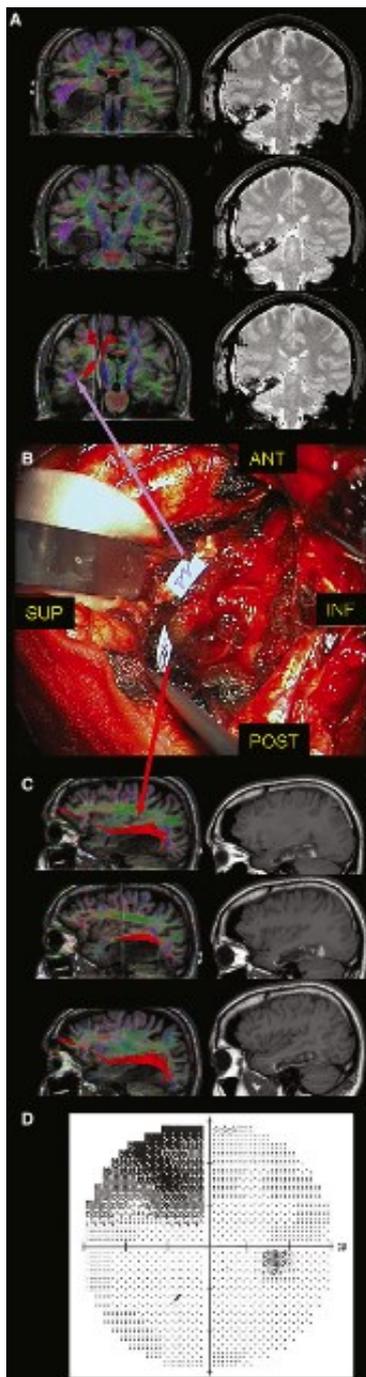


Immagine tratte da *The course and the anatomo-functional relationships of the optic radiation: a combined study with 'post mortem' dissections and 'in vivo' direct electrical mapping* pubblicato sul Journal of Anatomy nel 2015 (Sarubbo et al, 2015). Nella immagine più a sinistra la resezione della prima lesione in sede temporo-mesiale postero-inferiore a destra in emisfero non dominante. In questo caso la DES ha permesso di identificare il limite tra la radiazione ottica superiore ed inferiore (tag 11) e di guidare la resezione, riducendo il deficit post-operatorio ad una quadrantopsia inferiore sinistra (campo visivo di controllo in fondo all'immagine). Proprio il margine inferiore della radiazione ottica superiore corrisponde alle fibre del IFOF (tag 10) la cui stimolazione in emisfero non dominante può produrre, come in questo caso, delle turbe del riconoscimento

visivo (sintomi visivi negativi). I dati di stimolazione confermano quelli di dissezione e di DTI (in questa figura quella pre-operatoria di questo paziente) riguardo i rapporti della radiazione ottica superiore e del IFOF. Le fibre di questi due fasci decorrono infatti parallelamente dal carrefour temporo-parieto-occipitale fino alla porzione medio-anteriore del lobo temporale, a rivestire il tetto del corno temporale.

Nella figura centrale, invece, una resezione temporale inferiore laterale a sinistra in emisfero dominante, con identificazione del margine tra radiazione ottica superiore ed inferiore (tag 43) che corrisponde proprio al terzo inferiore della parete laterale del trigono esposta durante l'asportazione.

Infine, nella figura a destra una resezione temporale anteriore ed insulare completa a destra in emisfero non dominante in cui la DES ha consentito la identificazione del limite di resezione con la porzione più anteriore delle fibre della radiazione ottica superiore, subito al di sotto delle fibre discendenti del PT prima dell'ingresso nella capsula interna. Anche in questo la stimolazione intraoperatoria ha confermato le evidenze di dissezione (un esempio in fondo alla figura) riguardo i rapporti anatomici tra il PT e la radiazione ottica inferiore.

DES: stimolazione elettrica diretta; IFOF: fascicolo fronto-occipitale inferiore; PT: tratto piramidale.

Figura 17

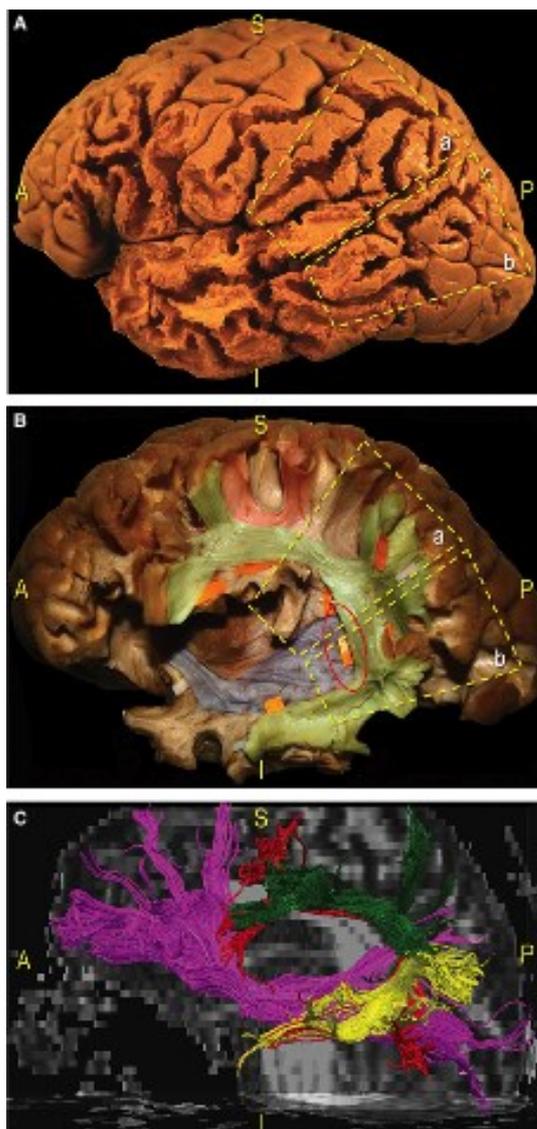
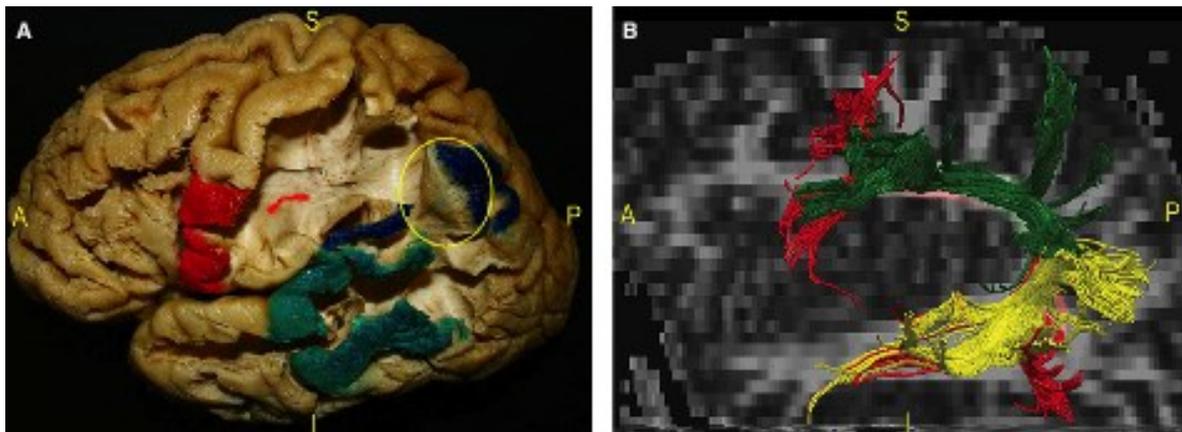


Immagine tratta da *Anatomo-functional study of the temporo-parieto-occipital region: dissection, tractographic and brain mapping evidence from a neurosurgical perspective* pubblicato sul Journal of Anatomy nel 2014 (De Benedictis et al, 2014). Nella foto in alto la fase di decorticazione con l'individuazione dei limiti corticali delle dure regioni di approccio al carrefour TPO, quello dorsale e quello ventrale. Nella foto centrale si mostra con la dissezione la distribuzione ed i rapporti reciproci delle fibre lunghe in entrambe le regioni di approccio, dorsale e ventrale. Nella trattografia in basso sono ricostruiti, invece, gli stessi fasci identificati con la dissezione in rosso il AF, in verde e giallo rispettivamente le porzioni indirette anteriore e posteriore del SLF ed in viola il IFOF.

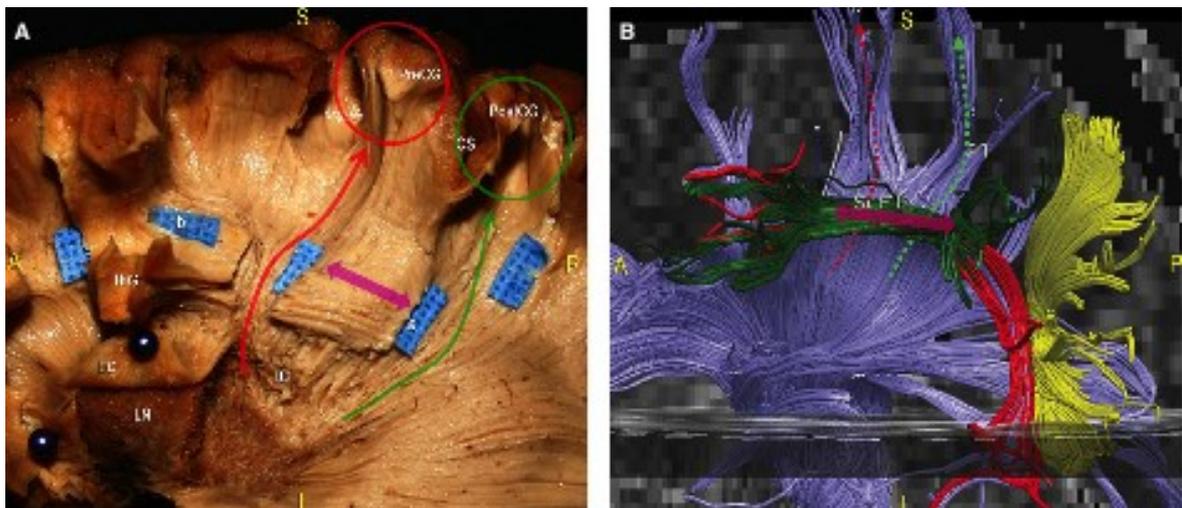
AF: fascicolo arcuato; IFOF: fascicolo fronto-occipitale inferiore; SLF: fascicolo longitudinale superiore; TPO: temporo-parieto-occipitale.

Figura 18



In queste due immagini tratte da *Anatomo-functional study of the temporo-parieto-occipital region: dissection, tractographic and brain mapping evidence from a neurosurgical perspective* pubblicato sul *Journal of Anatomy* nel 2014 (De Benedictis et al, 2014) la dissezione (a sinistra) e la ricostruzione trattografica (a destra) delle fibre delle porzioni indiretta anteriore e posteriore del SLF. Le terminazioni di questi fasci risultano adiacenti al livello del lobulo parietale inferiore (i cosiddetti territori di Geschwind, colorati con china in blu).

Figura 19



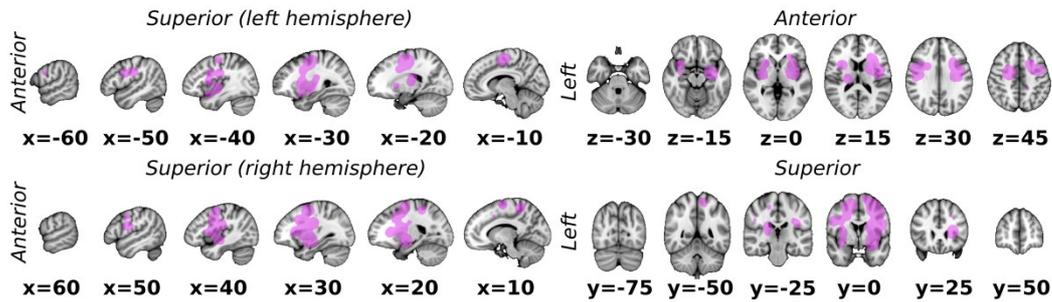
Immagini tratte da *Anatomo-functional study of the temporo-parieto-occipital region: dissection, tractographic and brain mapping evidence from a neurosurgical perspective* pubblicato sul *Journal of Anatomy* nel 2014 (De Benedictis et al, 2014).

Nella foto di dissezione a sinistra i limiti mediale ed anteriore della resezione nell'approccio dorsale al carrefour TPO costituiti rispettivamente dalle fibre ascendenti della PTR (freccia verde) e dalla porzione anteriore ed orizzontale del AF (freccia viola orizzontale). Nella DTI a destra la medesima regione con la ricostruzione completa tutti i fasci rimossi nel corso della dissezione verso il limite mediale (rosso: AF; giallo e verde: rispettivamente, porzione indiretta posteriore ed anteriore del SLF; viola: PT e PTR).

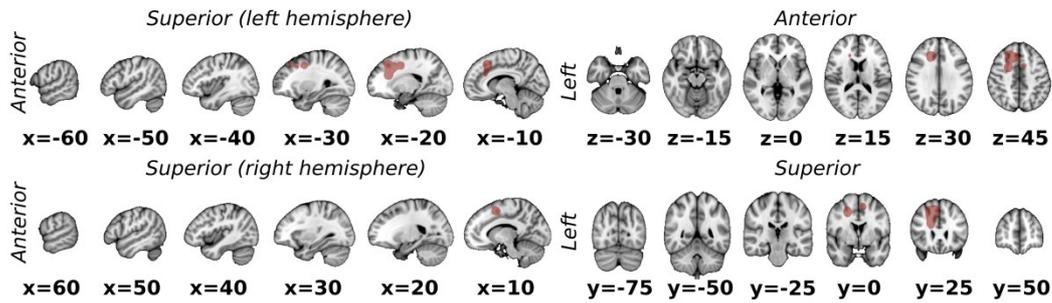
AF: fascicolo arcuato; PT: tratto piramidale; PTR: radiazione talamica posteriore; SLF: fascicolo longitudinale superiore.

Figura 20

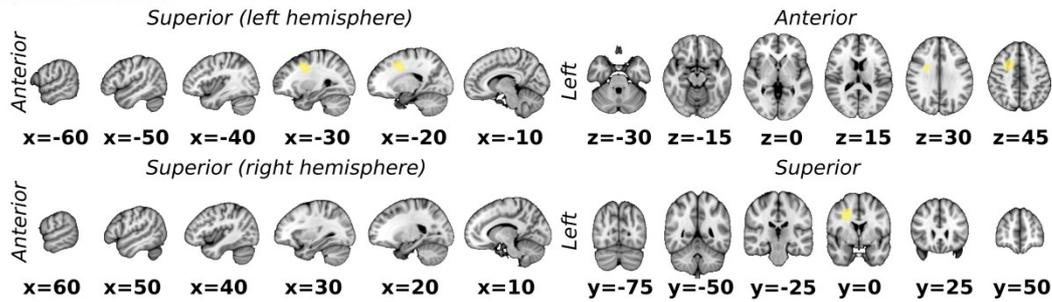
Motor



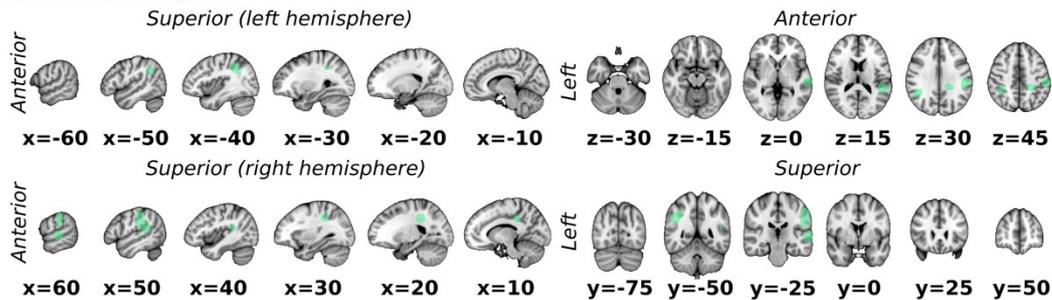
Movement arrest



Eyes apraxia



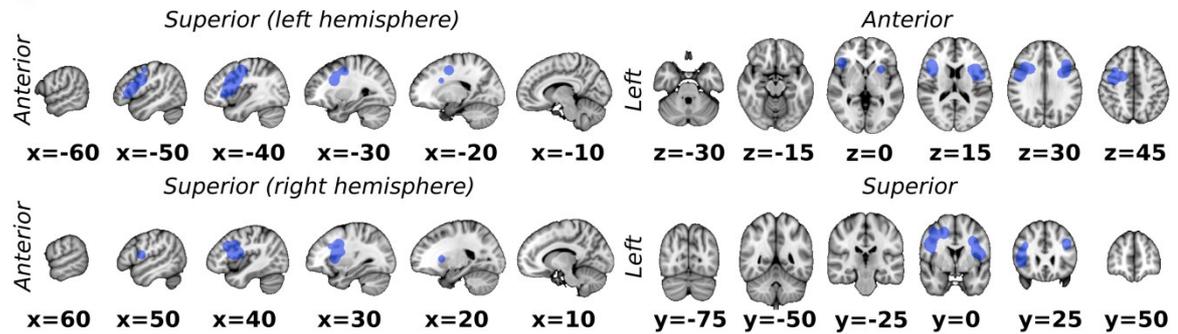
Spatial perception



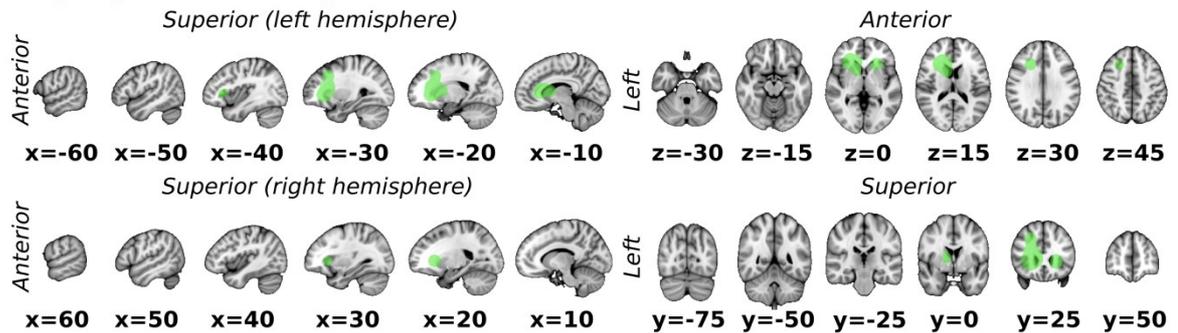
In questa immagine riportiamo la prima parte delle mappe di distribuzione probabilistica (con coordinate MNI 152 di tutte le *slice* assiali, coronali e sagittali mostrate) relative alle funzioni motorie esecutive di pianificazione del movimento e cioè: risposte motorie; arresto del movimento; aprassia oculare; percezione spaziale. Ad ogni funzione è associato un diverso codice colore.

Figura 21

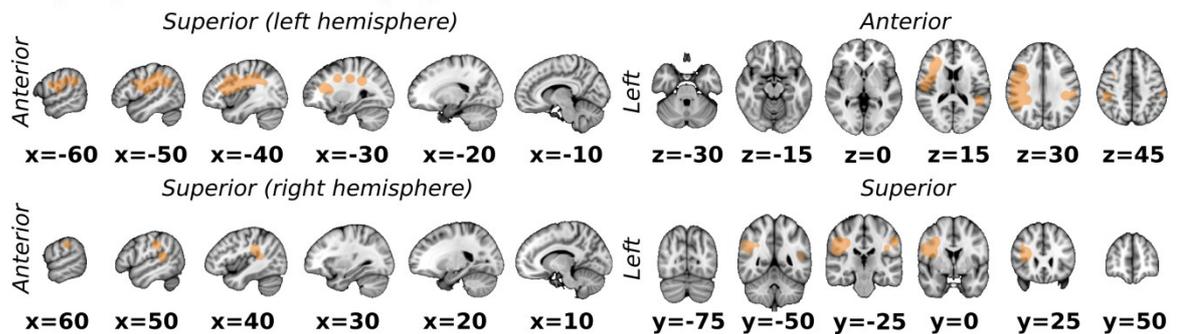
Speech arrest



Language and motor perseverations



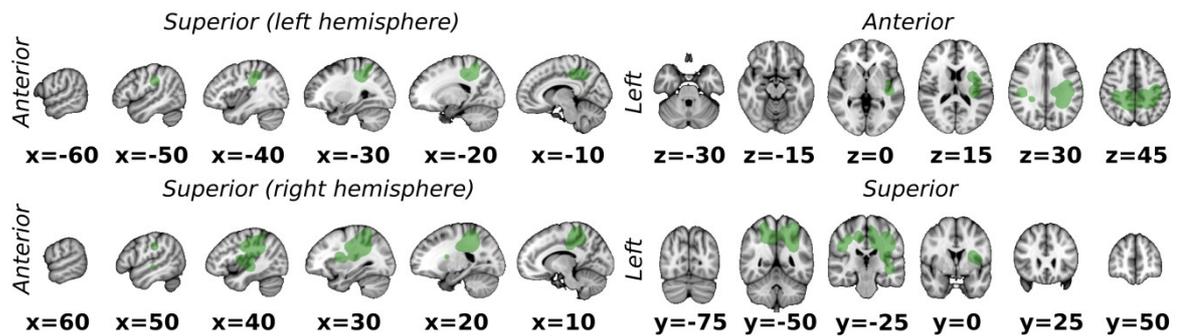
Language and articulatory apraxia



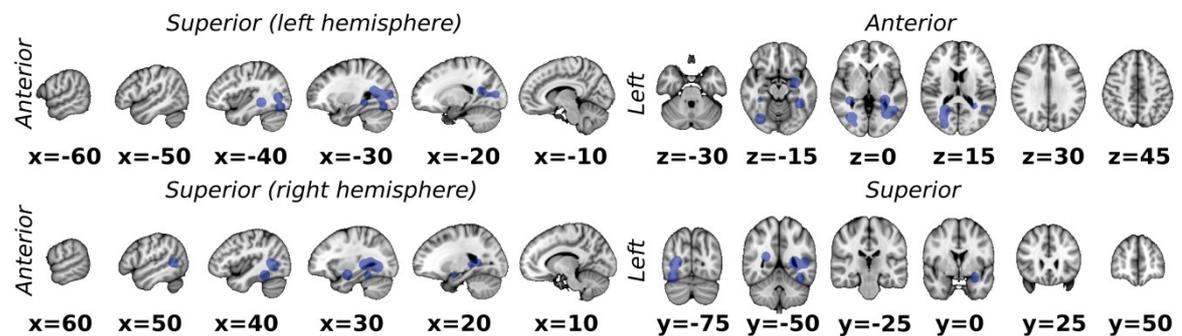
In questa immagine riportiamo la seconda parte delle mappe di distribuzione probabilistica (con coordinate MNI 152 di tutte le *slice* assiali, coronali e sagittali mostrate) per le risposte funzionali relative alla pianificazione linguistica: *speech arrest*; perseverazione motoria e linguistica; aprassia linguistica. Ad ogni funzione è associato un diverso codice colore.

Figura 22

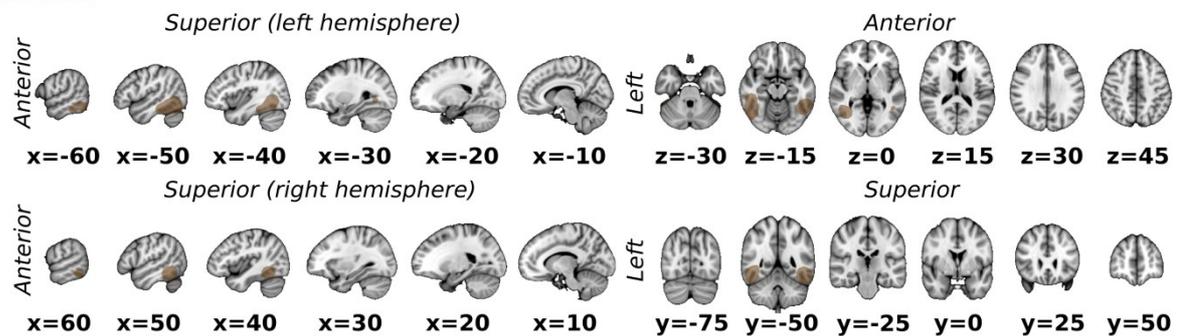
Somatosensorial



Visual



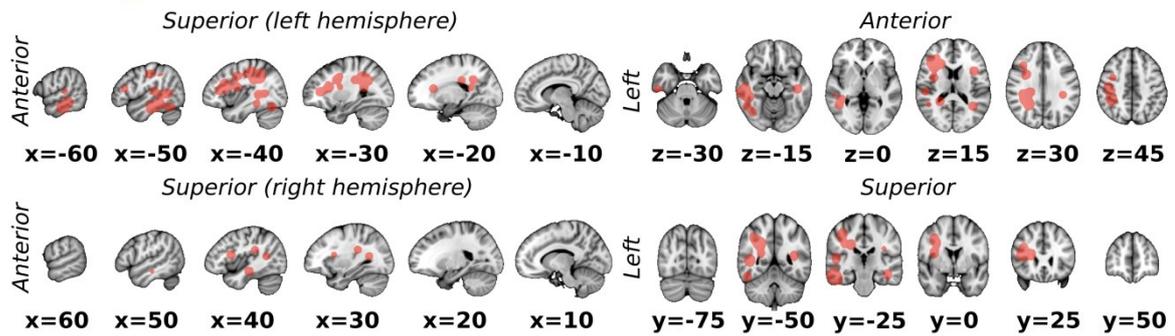
Alexia



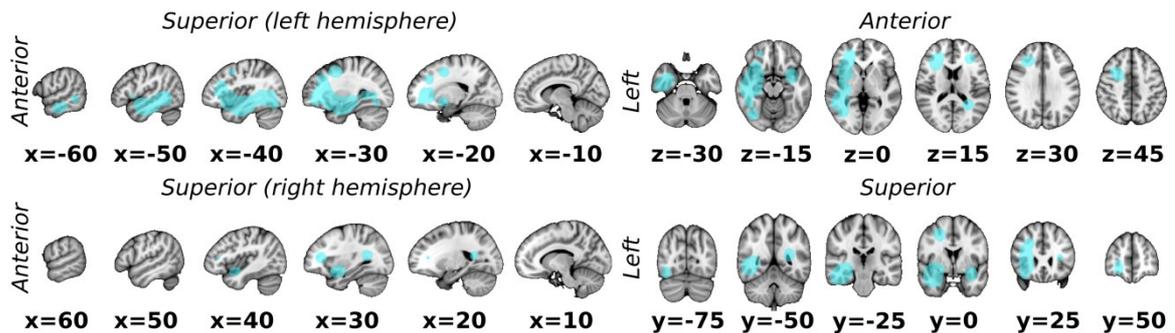
In questa immagine riportiamo la terza parte delle mappe di distribuzione probabilistica (con coordinate MNI 152 di tutte le *slice* assiali, coronali e sagittali mostrate) per le seguenti risposte funzionali: somato-sensoriali; visive (positive); siti di alessia. Ad ogni funzione è associato un diverso codice colore.

Figura 23

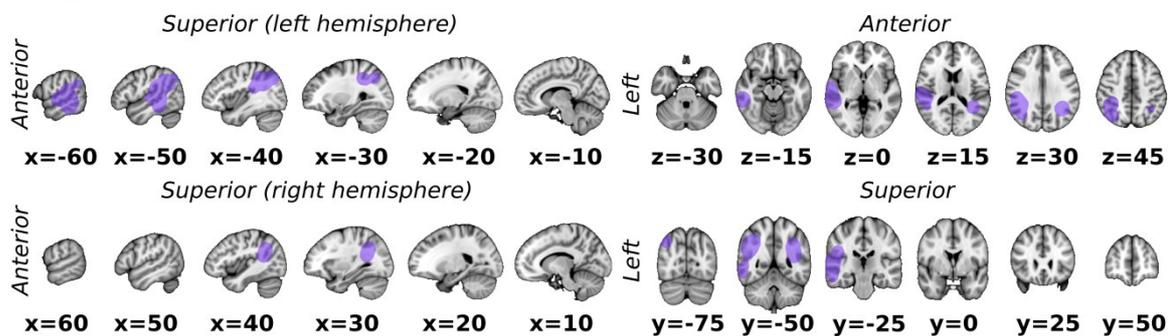
Phonologic



Semantic

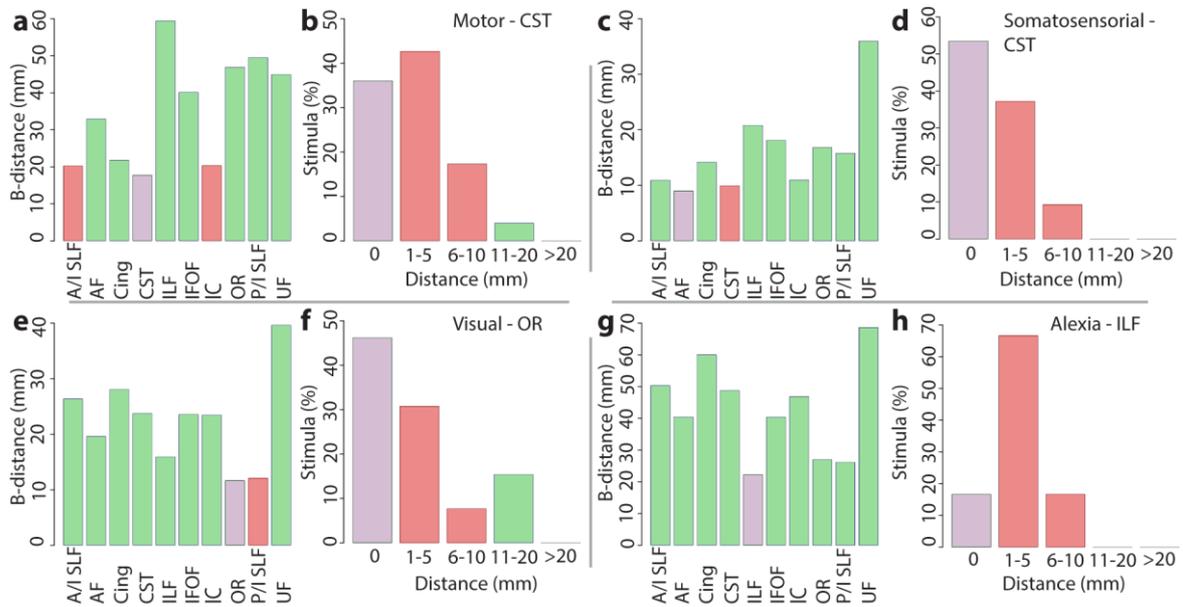


Anomia



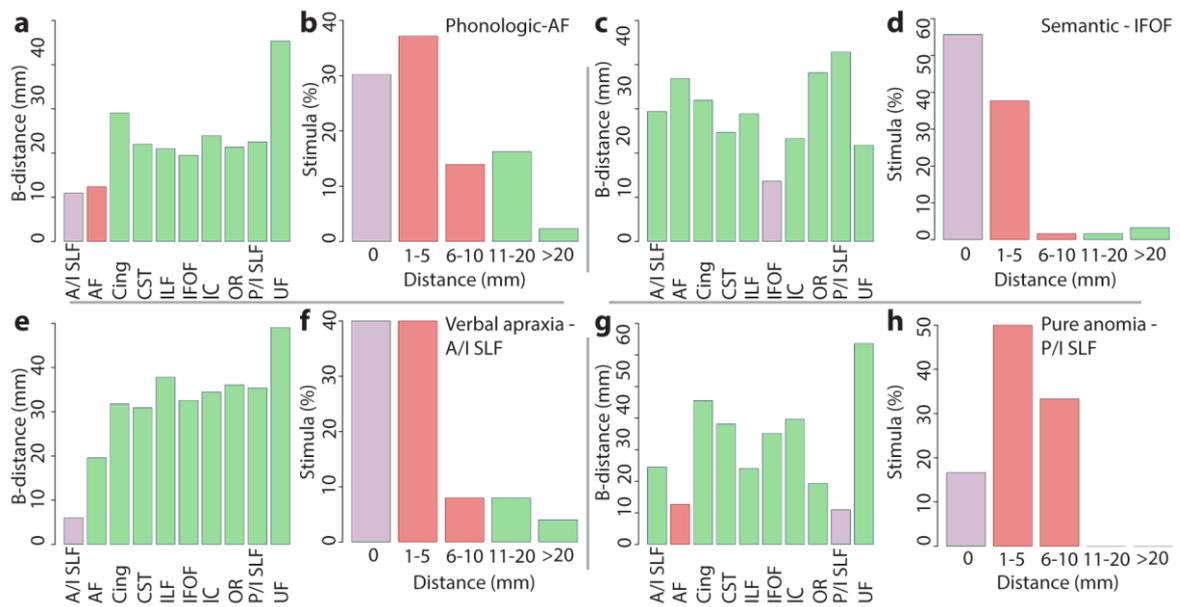
In questa immagine riportiamo la terza parte delle mappe di distribuzione probabilistica (con coordinate MNI 152 di tutte le *slice* assiali, coronali e sagittali mostrate) per le risposte funzionali relative alla elaborazione linguistica: parafasie fonemiche; parafasie semantiche; anomie pure. Ad ogni funzione è associato un diverso codice colore.

Figura 24 a



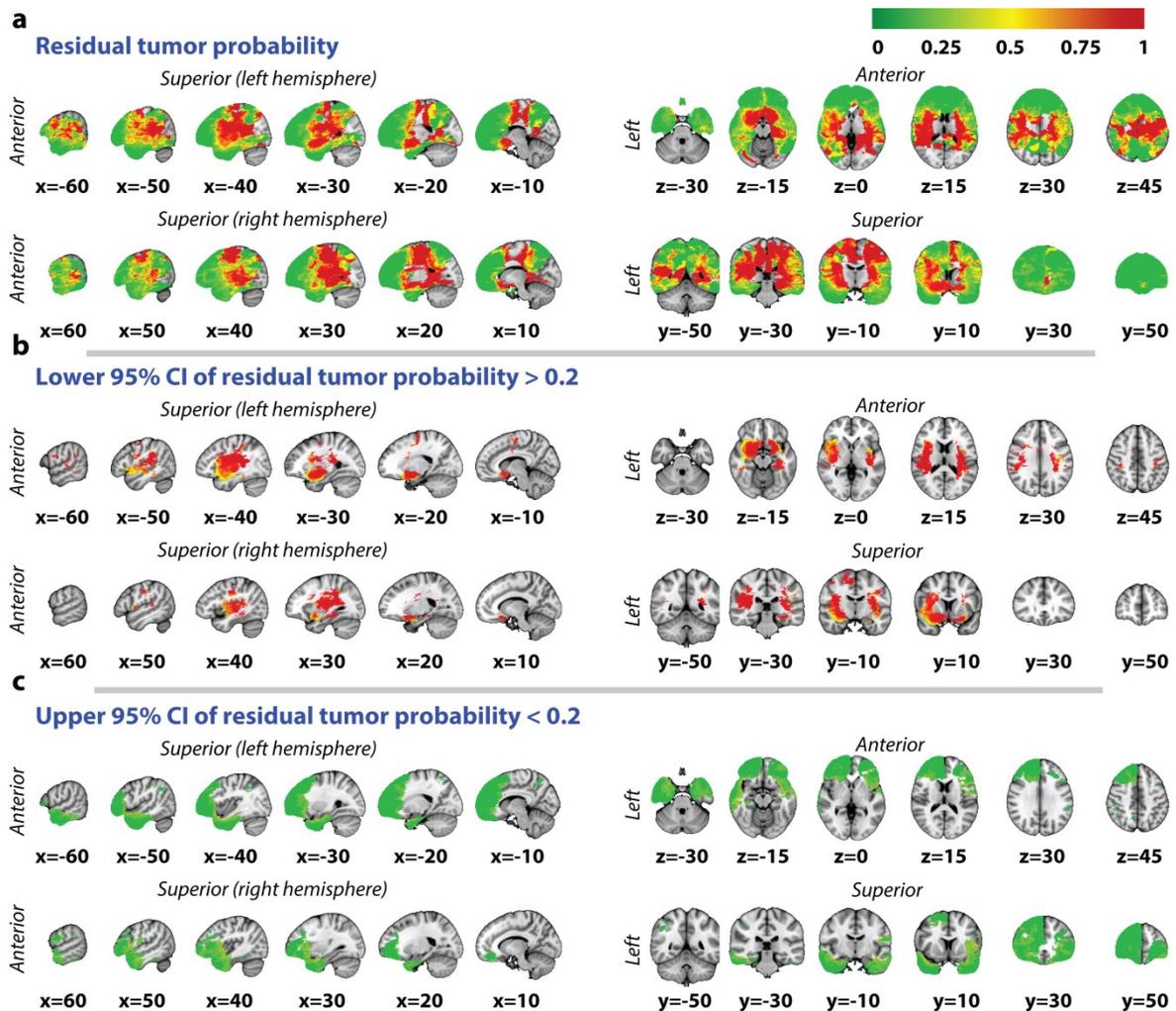
I grafici riportano la distanza media dei baricentri (*B-distance*) di diverse risposte funzionali (*a*: motorie; *c*: somato-sensoriali; *e*: sintomi visivi positivi; *g*: alessia) rispetto ai vari fasci dell'Atlante DTI probabilistico di Thiebaut de Schotten (Thiebaut de Schotten et al, 2011). In colore viola è riportato il fascio con la migliore concordanza ed in rosa quello con la seconda migliore concordanza topografica. I grafici *b*, *d*, *f* ed *h* riportano, invece, il numero (percentuale) di risposte funzionali che, a diversa distanza, si collocano sul fascio che l'analisi delle *B-distance* ha indicato come il più concordante con la loro distribuzione spaziale.

Figura 24 b



I grafici riportano la distanza media dei baricentri (*B-distance*) di diverse risposte funzionali (*a*: fonologiche; *c*: semantiche; *e*: aprassia verbale; *g*: anomalie pure) rispetto ai vari fasci dell'Atlante DTI probabilistico di Thiebaut de Schotten (Thiebaut de Schotten et al, 2011). In colore viola è riportato il fascio con la migliore concordanza ed in rosa quello con la seconda migliore concordanza topografica. I grafici *b*, *d*, *f* ed *h* riportano, invece, il numero (percentuale) di risposte funzionali che, a diversa distanza, si collocano sul fascio che l'analisi delle *B-distance* ha indicato come il più concordante con la loro distribuzione spaziale.

Figura 25



In questa immagine mostriamo dei saggi (le coordinate MNI 152 delle diverse *slice* sagittali, assiali e coronali sono riportate) della mappa volumetrica probabilistica dell'atlante di resecabilità cortico-sottocorticale ottenuto dalla analisi topografica e statistica di distribuzione delle cavità chirurgiche e dei residui tumorali nei 130 pazienti presi in esame. In (a) il codice colore, dal verde al rosso, indica il passaggio dalla minima alla massima probabilità di residuo. In (b) e (c) riportiamo, rispettivamente, le aree di massima e minima probabilità con soglia al 95%.

TABELLE

Tabella 1

X	Y	Z	Risposte funzionali
-40	62	-2	Alexia
-49	51	-11	Alexia
-49	38	-19	Alexia
45	55	-11	Alexia
-51	64	-15	Alexia
52	49	-13	Alexia
-43	51	35	Anomia
-54	39	5	Anomia
35	55	34	Anomia
-57	36	-12	Anomia
37	51	21	Anomia
-37	44	41	Anomia
-47	52	29	Anomia
-62	16	2	Anomia
-48	33	24	Anomia
-58	28	9	Anomia
-38	67	42	Anomia
-59	40	-5	Anomia
-28	-11	33	Eyes apraxia
-21	-8	45	Eyes apraxia
-27	0	38	Eyes apraxia
41	34	28	Verbal apraxia
-48	35	39	Verbal apraxia
-33	-23	18	Verbal apraxia
-31	42	32	Verbal apraxia
48	43	15	Verbal apraxia
-36	-17	14	Verbal apraxia
-34	-3	37	Verbal apraxia
-47	52	29	Verbal apraxia
-31	-29	19	Verbal apraxia
-49	28	30	Verbal apraxia
-33	20	36	Verbal apraxia
-40	-15	32	Verbal apraxia
-52	3	26	Verbal apraxia
55	31	38	Verbal apraxia
-48	1	25	Verbal apraxia
-39	-1	21	Verbal apraxia
-55	44	31	Verbal apraxia
-45	36	40	Verbal apraxia
-50	26	28	Verbal apraxia

-41	11	26	Verbal apraxia
-52	15	15	Verbal apraxia
-50	35	35	Verbal apraxia
-54	17	25	Verbal apraxia
-43	27	30	Verbal apraxia
-49	26	34	Verbal apraxia
-25	-19	19	Language and motor perseverations
-26	-30	2	Language and motor perseverations
-29	-23	7	Language and motor perseverations
23	-22	4	Language and motor perseverations
-19	-27	5	Language and motor perseverations
-24	-20	38	Language and motor perseverations
-21	-19	11	Language and motor perseverations
-15	-16	13	Language and motor perseverations
-13	-7	10	Language and motor perseverations
-26	-28	4	Language and motor perseverations
-20	-27	19	Language and motor perseverations
-13	-26	8	Language and motor perseverations
24	5	-3	Motor
31	7	-7	Motor
28	-8	16	Motor
29	10	-12	Motor
-26	-11	3	Motor
-35	-8	13	Motor
28	12	-3	Motor
-35	-8	-14	Motor
33	4	5	Motor
24	-25	8	Motor
-32	8	1	Motor
-32	-6	13	Motor
40	19	25	Motor
25	13	-8	Motor
27	9	-6	Motor
-22	23	20	Motor
23	3	17	Motor
-34	9	-6	Motor
35	16	-8	Motor
30	-6	3	Motor
31	4	-12	Motor
26	11	-7	Motor
26	-22	13	Motor
-33	13	1	Motor
38	12	23	Motor
23	6	-13	Motor
-22	19	11	Motor

-24	4	42	Motor
48	2	23	Motor
30	2	57	Motor
38	5	53	Motor
-24	-5	37	Motor
20	-10	43	Motor
-22	13	46	Motor
30	-1	16	Motor
31	0	7	Motor
37	10	-3	Motor
27	2	17	Motor
-16	13	55	Motor
32	-17	12	Motor
43	9	21	Motor
-12	15	61	Motor
38	2	11	Motor
11	45	62	Motor
-12	8	60	Motor
34	-7	10	Motor
-13	6	53	Motor
-40	13	28	Motor
25	-2	22	Motor
-36	-5	30	Motor
-31	15	57	Motor
-48	17	32	Motor
44	3	43	Motor
32	10	26	Motor
43	5	23	Motor
25	0	48	Motor
33	9	54	Motor
28	-15	36	Motor
32	8	4	Motor
-19	17	53	Motor
30	-9	9	Motor
36	-2	17	Motor
17	41	55	Motor
-18	6	59	Motor
-23	11	48	Motor
13	8	67	Motor
-51	-1	29	Motor
-31	9	55	Motor
35	-3	36	Motor
30	16	31	Motor
23	6	62	Motor
-21	1	54	Motor

23	4	58	Motor
29	-8	31	Motor
33	17	29	Motor
32	-15	21	Movement arrest
-33	-47	19	Movement arrest
40	-24	15	Movement arrest
-39	-11	32	Movement arrest
-29	-17	40	Movement arrest
14	-4	40	Movement arrest
34	-22	12	Movement arrest
21	-16	42	Movement arrest
-18	-27	25	Movement arrest
-20	-17	41	Movement arrest
-23	-2	45	Movement arrest
-17	-25	34	Movement arrest
9	-6	54	Movement arrest
-10	-23	47	Movement arrest
-21	-28	47	Movement arrest
-52	28	11	Phonologic
36	34	26	Phonologic
36	55	14	Phonologic
-38	42	43	Phonologic
-62	29	-16	Phonologic
-41	-25	17	Phonologic
-54	21	-14	Phonologic
-50	55	-18	Phonologic
-34	43	37	Phonologic
-42	41	5	Phonologic
-24	29	32	Phonologic
-31	-4	33	Phonologic
-39	46	43	Phonologic
-53	35	-11	Phonologic
-25	46	18	Phonologic
-36	-16	19	Phonologic
-37	-21	26	Phonologic
-47	50	7	Phonologic
-35	-19	17	Phonologic
-54	20	-22	Phonologic
-49	26	-21	Phonologic
-31	46	35	Phonologic
-40	66	-18	Phonologic
-58	34	-8	Phonologic
-41	-29	14	Phonologic
-45	54	7	Phonologic
-40	36	41	Phonologic

-37	32	33	Phonologic
-36	2	40	Phonologic
-45	38	-12	Phonologic
38	-10	17	Phonologic
-35	44	37	Phonologic
-31	-35	10	Phonologic
43	23	-14	Phonologic
-50	36	-12	Phonologic
-23	-23	16	Phonologic
-36	2	19	Phonologic
-31	42	32	Phonologic
-54	27	-23	Phonologic
-25	50	34	Phonologic
-40	27	49	Phonologic
-27	54	31	Phonologic
-45	19	43	Phonologic
-48	48	1	Semantic
-33	-26	23	Semantic
-27	-28	-2	Semantic
-38	15	-14	Semantic
-39	12	-21	Semantic
-34	-16	-9	Semantic
-31	0	-9	Semantic
-42	16	-14	Semantic
-34	-16	-14	Semantic
-37	64	4	Semantic
-33	-17	-2	Semantic
-29	-36	8	Semantic
-42	8	-24	Semantic
-41	3	-19	Semantic
-42	50	-5	Semantic
-32	1	-14	Semantic
-43	30	-8	Semantic
-40	8	-21	Semantic
-24	-2	47	Semantic
-40	17	-14	Semantic
-34	20	-10	Semantic
-46	39	-2	Semantic
-42	25	-15	Semantic
-25	-30	34	Semantic
28	52	16	Semantic
-35	19	-17	Semantic
-39	-11	3	Semantic
-39	9	-12	Semantic
-50	48	-4	Semantic

-33	-21	6	Semantic
-32	11	-16	Semantic
-49	18	-17	Semantic
-33	-3	-11	Semantic
-38	70	-11	Semantic
-51	27	-16	Semantic
-32	1	-23	Semantic
-31	-24	9	Semantic
-36	48	5	Semantic
-25	-43	-5	Semantic
-30	-8	48	Semantic
-41	11	-18	Semantic
-37	13	-11	Semantic
-31	27	-6	Semantic
-23	-38	8	Semantic
31	-33	12	Semantic
-31	-29	16	Semantic
33	-6	-15	Semantic
-40	10	-10	Semantic
-43	5	-10	Semantic
-26	-5	-7	Semantic
33	2	-13	Semantic
-31	-24	14	Semantic
-44	12	-21	Semantic
-45	25	-17	Semantic
-32	10	-20	Semantic
-51	13	-21	Semantic
-51	18	-20	Semantic
-32	19	-7	Semantic
-40	-1	-13	Semantic
-43	1	-15	Semantic
-42	7	-17	Semantic
39	23	39	Somatosensorial
18	37	44	Somatosensorial
43	27	34	Somatosensorial
28	46	55	Somatosensorial
-16	32	48	Somatosensorial
-23	51	58	Somatosensorial
42	23	-2	Somatosensorial
34	23	18	Somatosensorial
31	38	33	Somatosensorial
32	40	28	Somatosensorial
12	31	51	Somatosensorial
39	24	41	Somatosensorial
30	-2	16	Somatosensorial

40	7	10	Somatosensorial
-8	51	45	Somatosensorial
-26	40	40	Somatosensorial
31	48	59	Somatosensorial
-45	27	32	Somatosensorial
39	13	35	Somatosensorial
-35	33	43	Somatosensorial
30	19	34	Somatosensorial
32	47	37	Somatosensorial
36	32	44	Somatosensorial
12	40	62	Somatosensorial
21	46	51	Somatosensorial
-11	35	44	Somatosensorial
-29	39	43	Somatosensorial
34	27	19	Somatosensorial
35	40	29	Somatosensorial
29	46	32	Somatosensorial
16	26	37	Somatosensorial
-12	50	45	Somatosensorial
30	25	35	Somatosensorial
34	33	47	Somatosensorial
15	39	48	Somatosensorial
12	46	51	Somatosensorial
7	36	62	Somatosensorial
-19	45	45	Somatosensorial
32	28	32	Somatosensorial
32	43	53	Somatosensorial
22	49	41	Somatosensorial
34	28	36	Somatosensorial
27	42	46	Somatosensorial
17	37	38	Spatial perception
-37	44	41	Spatial perception
50	38	23	Spatial perception
49	42	18	Spatial perception
26	39	40	Spatial perception
54	28	29	Spatial perception
-45	51	34	Spatial perception
55	29	44	Spatial perception
60	27	3	Spatial perception
-27	-12	29	Speech arrest
38	-7	33	Speech arrest
46	0	15	Speech arrest
39	-12	17	Speech arrest
-41	-13	12	Speech arrest
-42	-8	19	Speech arrest

39	-20	31	Speech arrest
-45	-1	31	Speech arrest
-36	8	45	Speech arrest
33	-10	16	Speech arrest
-21	2	48	Speech arrest
-35	-9	39	Speech arrest
-47	0	30	Speech arrest
-43	-19	18	Speech arrest
-37	-16	29	Speech arrest
38	1	20	Speech arrest
-41	6	49	Speech arrest
-47	0	31	Speech arrest
31	-4	35	Speech arrest
-44	-25	4	Speech arrest
28	-12	7	Speech arrest
-45	-20	10	Speech arrest
-36	39	-5	Visual
-26	84	10	Visual
47	56	8	Visual
-25	57	17	Visual
37	61	2	Visual
38	45	-16	Visual
32	63	-1	Visual
-35	74	-14	Visual
29	7	-15	Visual
-34	70	4	Visual
-28	70	10	Visual
28	50	8	Visual
29	38	4	Visual

In questa tabella l'elenco delle 339 risposte funzionali raccolte nel corso degli interventi in condizioni di veglia per la resezione di LGG in area critica e le rispettive coordinate MNI 152 ottenute dopo la co-registrazione di tutte le ROI allo spazio comune.

LGG: glioma di basso grado; MNI: Montreal Neurological Institute; ROI: region of interest

Tabella 2

Aree Corticali	Emisfero sinistro (%)	Emisfero destro (%)	p value
SFOG	9	11	0.73
MidFOG	3	6	0.72
MedFOG	9	14	0.63
SFG	7	17	0.34
MFG	7	10	0.59
PrecCG	73	71	0.87
SMA	32	65	0.002
RolOp	76	49	0.003
OpIFG	56	33	0.008
OrbIFG	29	15	0.38
TrIFG	17	12	0.38
STP	30	15	0.06
MTP	4	7	0.62
ITG	12	18	0.32
STG	55	45	0.22
MTG	24	32	0.29
Amygdala	77	54	0.02
Hippocampus	52	56	0.69
Parahippocampus	21	33	0.26
PostCL	58	53	0.58
ParaCL	98	86	0.2
Calc	86	99	0.49
Cingulum	53	56	0.69
Insula	28	41	0.45
AG	65	42	0.001
SMG	47	29	0.26
Lingual gyrus	66	33	0.001
Precuneus	17	19	0.84
Cuneus	30	31	0.98
Superior Parietal Cortices	22	4	0.22
IOG	22	2	0.24
MOG	30	30	0.97
SOG	6	40	0.38

Nella tabella sono riportati i valori percentuali di *non-resection probability* (NRP) di tutte le regioni corticali dell'Atlante AAL in emisfero destro e sinistro.

AG: giro angolare gyrus; Calc: corteccia calcarina; Cing: cingulo; IFG: giro frontale inferiore; IFOF: fascicolo fronto-occipitale inferiore; IOG: giro occipitale inferiore; ITG: giro temporale inferiore; MedFOG: giro fronto-orbitale mediale; MFG: giro frontale medio; MidFOG: giro fronto-orbitario medio; MOG: giro occipitale medio; MTG: giro temporale medio; MTP: polo temporale medio; NRP: non-resection

probability; OpIFG: pars opercularis; OrbIFG: pars orbitalis; OrbMFG: porzione orbitale del giro frontale medio; OrbSFG: porzione orbitale del giro frontale superiore; ParaCL: lobulo para-centrale; PreCG: giro pre-centrale; RoIOP: operculi rolandici; PostCG: giro post-centrale; PostCL: lobulo post-centrale; preSMA: pre-supplementary motor area; Put: putamen; SFG: giro frontale superiore; SFOG: giro fronto-orbitale superiore; SMA: area motoria supplementare; SMG: giro sopramarginale; SOG: giro occipitale superiore; SPL: lobulo parietale superiore; STG: giro temporale superiore; STP: polo temporale superiore; TrIFG: pars triangularis.

BIBLIOGRAFIA

- Agosta F, Galantucci S, Canu E, Cappa SF, Magnani G, Franceschi M, Falini A, Comi G, Filippi M. Disruption of structural connectivity along the dorsal and ventral language pathways in patients with nonfluent and semantic variant primary progressive aphasia: A DT MRI study and a literature review. *Brain Lang.* 2013 127:157-166
- Apuzzo ML. The enigma of cerebral function: milestones of comprehension. *World Neurosurg.* 2014 82:1-2
- Axer H, Klingner CM, Prescher A. Fiber anatomy of dorsal and ventral language streams. *Brain Lang.* 2013 127(2):192-204
- Bartolomeo P, Thiebaut de Schotten M, Duffau H. Mapping of visuospatial functions during brain surgery: a new tool to prevent unilateral spatial neglect. *Neurosurgery.* 2007 61:E1340
- Berger MS, Ojemann GA, Lettich E. Neurophysiological monitoring during astrocytoma surgery. *Neurosurg Clin N Am.* 1990 1:65-80
- Brass M, Haggard P. The what, when, whether model of intentional action. *Neuroscientist.* 2008 14:319-325
- Broca P. Localisations des fonctions cérébrales. Siègne de la faculté du langage articulé. *Bulletin de la Société d'Anthropologie.* 1863 4:200–208
- Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage.* 2002 17: 77-94
- Catani M, ffytche DH. The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain.* 2005 128:2224-39 (a)
- Catani M, Jones DK, ffytche DH. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol.* 2005 57:8-16 (b)
- Catani M, Mesulam M. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: History and current state. *Cortex.* 2008 44:953-961
- Caverzasi E, Papinutto N, Amirbekian B, Berger MS, Henry RG. Q-ball of inferior fronto-occipital fasciculus and beyond. *PLoS One.* 2014 19;9:e100274
- Damasio H. Cerebral localization of the aphasias. In: Sarno MT, editor. *Acquired aphasia.* Orlando (FL). Academic Press. 1981. 21-50

- Damasio AR, Geschwind N. The neural basis of language. *Ann Rev Neurosci.* 1984 7:127–147
- De Benedictis A, Sarubbo S, Duffau H. Subcortical surgical anatomy of the lateral frontal region: human white matter dissection and correlations with functional insights provided by intraoperative direct brain stimulation: laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2012 117:1053-69
- De Benedictis A, Duffau H, Paradiso B, Grandi E, Balbi S, Granieri E, Colarusso E, Chioffi F, Marras CE, Sarubbo S. Anatomico-functional study of the temporo-parieto-occipital region: dissection, tractographic and brain mapping evidence from a neurosurgical perspective. *J Anat.* 2014 225:132-51
- Dejerine J. *Anatomie des Centres Nerveux.* Paris, Rueff et Cie. 1895
- Dejerine J. *L'aphasie sensorielle: sa localisation et sa physiologie pathologique.* Presse Médicale. 1906 55: 437–439
- Duffau H, Gatignol P, Denvil D, Lopes M, Capelle L. The articulatory loop: study of the subcortical connectivity by electrostimulation. *Neuroreport.* 2003 14:2005-2008
- Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Lopes M, Mitchell MC, Sichez JP, Van Effenterre R. Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 74:901-907
- Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L. New insights into the anatomico-functional connectivity of the semantic system: A study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain.* 2005 128:797-810
- Duffau H. The anatomico-functional connectivity of language revisited: new insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia.* 2008 46:927-934
- Duffau H. A personal consecutive series of surgically treated 51 cases of insular WHO Grade II glioma: advances and limitations. *J Neurosurg.* 2009 110:696-708
- Duffau H. The huge plastic potential of adult brain and the role of connectomics: new insights provided by serial mappings in glioma surgery. *Cortex.* 2014 58:325-37

- Fernández-Miranda JC, Rhoton AL, Alvarez-Linera J, Kakizawa Y, Choi C, de Oliveira EP. Three-dimensional micro- surgical and tractographic anatomy of the white matter of the human brain. *Neurosurgery*. 2008 62:989-1026
- Frey S, Campbell JS, Pike GB, Petrides M. Dissociating the human language pathways with high angular resolution diffusion fiber tractography. *J Neurosci*. 2008 28:11435-1144
- Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. I. *Brain*. 1965 88:237-94 (a)
- Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. II. *Brain*. 1965 88:585-644 (b)
- Gil-Robles S, Carvallo A, Jimenez Mdel M, Gomez Caicoya A, Martinez R, Ruiz-Ocaña C, Duffau H. Double dissociation between visual recognition and picture naming: a study of the visual language connectivity using tractography and brain stimulation. *Neurosurgery*. 2013 72:678-686
- Gras-Combe G, Moritz-Gasser S, Herbet G, Duffau H. Intraoperative subcortical electrical mapping of optic radiations in awake surgery for glioma involving visual pathways. *J Neurosurg*. 2012 117:466-473
- Haggard P. Human volition: towards a neuroscience of will. *Nat Rev Neurosci*. 2008 9:934-946
- Haxby JV, Connolly AC, Guntupalli JS. Decoding neural representational spaces using multivariate pattern analysis. *Annu Rev Neurosci*. 2014 37:435-56
- Hau J, Perchey G, Sarubbo S, Crivello S, Joliot M, Zago L, Jobard G, Mellet E, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N, Petit L. Stem-based approach to study the anatomical connectivity of human brain white matter pathways. Conference Paper #3930, presented at OHBM Annual Meeting, Hamburg, Germany, 2014 (a)
- Hau J, Perchey G, Sarubbo S, Crivello S, Joliot M, Zago L, Jobard G, Mellet E, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N, Petit L. Anatomical connectivity of the inferior fronto-occipital fasciculus using the stem-based approach Conference Paper #3939, presented at OHBM Annual Meeting, Hamburg, Germany, 2014 (b)
- Hickok G, Poeppel D. Dorsal and ventral streams: A framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*. 2004 92:67-99

- Hoffstaedter F, Grefkes C, Zilles K, Eickhoff SB. The "what" and "when" of self-initiated movements. *Cereb Cortex*. 2013 23:520-530
- Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E, Duffau H. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a "minimal common brain". *Neuroimage*. 2011 56:992-1000
- Klingler J. Erleichterung der makroskopischen Praeparation des Gehirns durch den Gefrierprozess. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*. 1935 36:247–256
- Klingler J and Gloor P. The connections of the amygdala and of the anterior temporal cortex in the human brain. *The Journal of Comparative Neurology*. 1960 115: 333–369
- Krainik A, Duffau H, Capelle L, Cornu P, Boch AL, Mangin JF, Le Bihan D, Marsault C, Chiras J, Lehericy S. Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology*. 2004 62:1323-1332
- Laiacona M, Barbarotto R, Trivelli C, Capitani E. Dissociazioni semantiche intercategoriali: Descrizione di una batteria standardizzata e dati normativi. *Archivio di Psicologia Neurologia e Psichiatria*. 1993 2:209–24
- Lau EF, Phillips C, Poeppel D. A cortical network for semantics: (de)constructing the N400. *Nat Rev Neurosci*. 2008 9:920-933
- Lebel C, Gee M, Camicioli R, Wieler M, Martin W, Beaulieu C (2012) Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage*. 2012 60:340-352
- Lichtheim L. On aphasia. *Brain*. 1885 7:433– 484
- Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness VS Jr, Pandya DN. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex*. 2005 15:854-869
- Makris N, Papadimitriou GM, Kaiser JR, Sorg S, Kennedy DN, Pandya DN. Delineation of the middle longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex*. 2009 19:777-785.

- Mandonnet E, Nouet A, Gatignol P, Capelle L, Duffau H. Does the left inferior longitudinal fasciculus play a role in language? A brain stimulation study. *Brain*. 2007 130:623-629
- Mandonnet E, de Witt Hamer P, Pallud J, Bauchet L, Whittle I, Duffau H. Silent diffuse low-grade glioma: toward screening and preventive treatment? *Cancer*. 2014 120:1758-62
- Martino J, Brogna C, Robles SG, Vergani F, Duffau H. Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex*. 2010 46:691-9
- Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol*. 1990 28:597-613
- Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg*. 1989 71:316-326
- Sarubbo S, Le Bars E, Moritz-Gasser S, Duffau H. Complete recovery after surgical resection of left Wernicke's area in awake patient: a brain stimulation and functional MRI study. *Neurosurg Rev*. 2012 35:287-92 (a)
- Sarubbo S, Latini F, Sette E, Milani P, Granieri E, Fainardi E, Cavallo MA. Is the resection of gliomas in Wernicke's area reliable?: Wernicke's area resection. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 154:1653-62 (b)
- Sarubbo S, Basso G, Chioffi F, Cesnik E, Paradiso B, Grandi E, Fainardi E, Tugnoli V, Farneti M, Granieri E. Technical, Anatomical, and Functional Study after Removal of a Symptomatic Cavernous Angioma Located in Deep Wernicke's Territories with Cortico-Subcortical Awake Mapping. *Case Rep Neurol Med*. 2013 2013:835029 (a)
- Sarubbo S, De Benedictis A, Maldonado IL, Basso G, Duffau H. Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle. *Brain Struct Funct*. 2013 218:21-37 (b)
- Sarubbo S, De Benedictis A, Milani P, Paradiso B, Barbareschi M, Rozzanigo U, Colarusso E, Tugnoli V, Farneti M, Granieri E, Duffau H, Chioffi F. The course and the anatomo-functional relationships of the optic radiation: a

- combined study with 'post mortem' dissections and 'in vivo' direct electrical mapping. *J Anat.* 2015 226:47-59.
- Sporns O. Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nat Neurosci.* 2014 7(5):652-60
 - Saur D, Kreher BW, Schnell S, Kümmerer D, Kellmeyer P, Vry MS, Umarova R, Musso M, Glauche V, Abel S, Huber W, Rijntjes M, Hennig J, Weiller C. Ventral and dorsal pathways for language. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2008 105:18035-18040
 - Schucht P, P, Moritz-Gasser S, Herbet G, Raabe A, Duffau H. Subcortical electrostimulation to identify network subserving motor control. *Hum Brain Mapp.* 2013 34:3023-3030
 - Tate MC, Herbet G, Moritz-Gasser S, Tate JE, Duffau H. Probabilistic map of critical functional regions of the human cerebral cortex: Broca's area revisited. *Brain.* 2014 137:2773-82
 - Sporns O. Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nat Neurosci.* 2014 17:652-60
 - Thiebaut de Schotten M, Urbanski M, Duffau H, Volle E, Lévy R, Dubois B, Bartolomeo P. Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. *Science.* 2005 309:2226-2228
 - Thiebaut de Schotten M, Ffytche DH, Bizzi A, Dell'Acqua F, Allin M, Walshe M, Murray R, Williams SC, Murphy DG, Catani M. Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *Neuroimage.* 2011 54:49-59
 - Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Valabregue R, Catani M. Monkey to human comparative anatomy of the frontal lobe association tracts. *Cortex.* 2012 48:82-96
 - Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage.* 2002 15:273-289
 - Vigneau M, Beaucousin V, Hervé PY, Duffau H, Crivello F, Houdé O, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage.* 2006 30:1414-32

- Weiller C, Bormann T, Saur D, Musso M, Rijntjes M. How the ventral pathway got lost: and what its recovery might mean. *Brain Lang.* 2011 118:29-39
- Wernicke C. *Der Aphasische Symptomenkomplex*. Cohen and Weigert, Breslau, Poland [translation of title: "The aphasias"]. 1874
- Wolpe N, Moore JW, Rae CL, Rittman T, Altena E, Haggard P, Rowe JB. The medial frontal-prefrontal network for altered awareness and control of action in corticobasal syndrome. *Brain.* 2014 137:208-220

APPENDICE PUBBLICAZIONI ED ABSTRACT INERENTI

Lavori inerenti pubblicati su Riviste Internazionali

- Sarubbo et al, 2013

Brain Street View (2013) 21(1):21–27
DOI 10.1007/s00429-011-0372-3

ORIGINAL ARTICLE

Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle

Silvio Sarubbo · Alessandro De Benedictis ·
Igor L. Maldonado · Giampaolo Basso ·
Hugues Duffau

- De Benedictis et al, 2014



J. Anat. (2014) 225, pp132–151

doi: 10.1111/joa.12284

Anatomo-functional study of the temporo-parieto-occipital region: dissection, tractographic and brain mapping evidence from a neurosurgical perspective

Alessandro De Benedictis,¹ Hugues Duffau,^{2,3} Beatrice Paradiso,⁴ Enrico Grandi,⁴ Sergio Balbi,⁵
Enrico Granieri,⁶ Enzo Colarusso,⁷ Franco Chioffi,⁷ Carlo Efsio Marras¹ and Silvio Sarubbo^{6,7}

¹Neurosurgery Unit, Department of Neuroscience and Neurorehabilitation, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy

²Department of Neurosurgery, Hôpital Gui de Chauliac, CHU Montpellier, Montpellier, France

³Team 'Plasticity of Central Nervous System, Stem Cells and Glial Tumors' INSERM U1051, Institute for Neuroscience of Montpellier, Hôpital Saint Eloi, Montpellier, France

⁴Section of Human Anatomical, Histological and Cytological Pathology, Department of Diagnostic and Experimental Medicine, 'S. Anna' University-Hospital, Ferrara, Italy

⁵Neurosurgery Unit, Department of Biotechnologies and Life Sciences, University of Insubria, Varese, Italy

⁶Section of Neurological, Psychiatric and Psychological Sciences, Department of Biomedical and Surgical Sciences of Communication and Behavior, 'S. Anna' University-Hospital, Ferrara, Italy

⁷Division of Neurosurgery, Department of Neurosciences, 'S. Chiara' Hospital, Trento, Italy



The course and the anatomo-functional relationships of the optic radiation: a combined study with 'post mortem' dissections and 'in vivo' direct electrical mapping

Silvio Sarubbo,^{1,2} Alessandro De Benedictis,³ Paola Milani,⁴ Beatrice Paradiso,⁵ Mattia Barbareschi,⁶ Umberto Rozzanigo,⁷ Enzo Colarusso,¹ Valeria Tugnoli,⁸ Marco Farneti,⁹ Enrico Granieri,² Hugues Duffau^{10,11} and Franco Chioffi¹

¹Department of Neurosciences, Division of Neurosurgery, 'S. Chiara' Hospital, Trento, Italy

²Biomedical and Surgical Sciences, Section of Neurological, Psychiatric and Psychological Sciences, 'S. Anna' University-Hospital, Ferrara, Italy

³Department of Neuroscience and Neurorehabilitation, Neurosurgery Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy

⁴Department of Neurosciences and Rehabilitation, Division of Neurology, 'S. Anna' University-Hospital, Ferrara, Italy

⁵Department of Diagnostic and Experimental Medicine, Section of Human Anatomical, Histological and Cytological Pathology, 'S. Anna' University-Hospital, Ferrara, Italy

⁶Department of Histopathology, 'S. Chiara' Hospital, Trento, Italy

⁷Department of Radiology, Division of Neuroradiology, 'S. Chiara' Hospital, Trento, Italy

⁸Department of Neurosciences and Rehabilitation, Neurophysiology Unit, 'S. Anna' University-Hospital Ferrara, Italy

⁹Department of Neurosciences and Rehabilitation, Division of Neurosurgery, 'S. Anna' University-Hospital, Ferrara, Italy

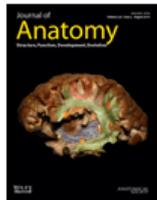
¹⁰Department of Neurosurgery, Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier University Medical Center, Montpellier, France

¹¹Team 'Plasticity of Central Nervous System, Stem Cells and Glial Tumors', INSERM U1051, Institute for Neuroscience of Montpellier, Hôpital Saint Eloi, Montpellier, France

Copertina Journal of Anatomy, Agosto 2014

Journal of Anatomy

© Anatomical Society



August 2014

Volume 225, Issue 2

Pages 123–270

Presentazioni inerenti a Congressi Internazionali

- Hau et al, 2014

Stem-based tractography to study the anatomical connectivity of human brain white matter pathways

Janice Hau¹, Silvio Sarubbo², Guy Perchey², Fabrice Crivello², Marc Joliot², Laure Zago², Gael Jobard², Emmanuel Mellet², Bernard Mazoyer², Nathalie Tzourio-Mazoyer², Laurent Petit²
¹GIN UMR5296 CNRS CEA Université Bordeaux, Bordeaux, France, ²Division of Neurosurgery, Santa Chiara Hospital — APSS, Trento, Italy, ³GIN UMR5296 CNRS CEA Université Bordeaux, Bordeaux, France



- Hau et al, 2014

Anatomical connectivity of the inferior fronto-occipital fasciculus using stem-based tractography

Janice Hau¹, Guy Perchey², Silvio Sarubbo², Marc Joliot², Fabrice Crivello², Gael Jobard², Laure Zago², Emmanuel Mellet², Bernard Mazoyer², Nathalie Tzourio-Mazoyer², Laurent Petit²
¹GIN UMR5296 CNRS CEA Université Bordeaux, Bordeaux, France, ²GIN UMR5296 CNRS CEA Université Bordeaux, Bordeaux, France, ³Division of Neurosurgery, Santa Chiara Hospital — APSS, Trento, Italy



RINGRAZIAMENTI

Ho considerato questo il momento più bello di tutte le tesi. Un attimo per fermarsi e capire chi, cosa e quanto abbiano contato lungo l'ennesima strada intrapresa.

I primi ringraziamenti vanno ai miei Relatori il Prof. Enrico Granieri e il Prof. Hugues Duffau. Il primo ha instillato in me la curiosità e mi ha mostrato la strada fornendomi, passo dopo passo, la forza per continuare a percorrerla. Il secondo è stato un esempio per la costanza, il metodo, la purezza dei principi. Mi ha dato molte possibilità ma soprattutto mi ha insegnato che quello che conta sono le persone e le loro idee.

Devo dire grazie al Dott. Franco Chioffi, un ringraziamento non scontato ma sentito ad una persona che ha creduto in me, nelle mie idee, e mi ha concesso la possibilità in questi due anni di imparare e crescere.

Grazie ai miei colleghi, Enzo Colarusso, Francesco Corsini, Giovanna Faraca, Giuseppe Pulcrano, Monica Dallabona e Stefania Filipponi che mi hanno accolto in famiglia e con cui ho condiviso sfide e gioie di questi ultimi due anni di vita professionale.

Un ringraziamento speciale va a Stefano Merler, matematico di professione, che si è calato nel mondo delle neuroscienze con invidiabile plasticità. Un aiuto eccezionale.

A Mattia Barbareschi ed Umberto Rozzanigo, i due colleghi che hanno supportato e sopportato l'entusiasmo delle mie attività e ci hanno consentito di creare un piccolo laboratorio di dissezione e neuroimaging che è alla base di tutto quello che avete letto fin qui e di tutto quello che il nostro gruppo ha scritto in questi anni.

Ai colleghi anestesisti e rianimatori Massimo Panozzo, Luca Vitali e Chiara Dal Piaz con cui mi sono trovato a condividere molte delle decisioni difficili di questi anni, che hanno accolto con entusiasmo e competenza le mie proposte e ci hanno consentito di aggiungere un piccolo pezzo ad un puzzle ancora molto grande.

Devo dire grazie ad Alessandro De Benedictis l'amico con cui ogni passo di questa avventura è stata programmato, sofferto e vissuto. Mi ha educato all'entusiasmo di chi non sa ancora cosa ci sia di fronte ma è già pronto ad affrontarlo.

A Giuseppe Maida e Marco Farneti, che mi hanno guardato andare via ma non mi hanno lasciato solo. Mi hanno insegnato a progettare, crescere e guardare sempre avanti.

A tutti i miei amici, sparsi qua e là... ad maiora!

*“ Quando sono buono, sono molto buono, ma quando sono cattivo sono meglio.
Non sono un angelo ”
Andy Warhol*