



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**FATTORI PREDITTIVI
DI OUTCOME
IN PAZIENTI SOTTOPOSTI AD
INTERVENTO DI AWAKE
SURGERY**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Mauro Silvestrini

Tesi di Laurea di:
Eleonora Taruchi

Correlatore: Chiar.ma
Dott.ssa Silvia Bonifazi

A.A. 2022/2023

Indice

1. Introduzione	1
1.1 Principali indicazioni e vantaggi dell'Awake Surgery	1
1.2 Panoramica sull'organizzazione funzionale della corteccia cerebrale.....	4
1.3 Tecnica Operatoria.....	15
1.4 Obiettivi dello studio	24
2. Materiali e metodi	26
2.1 Selezione dei partecipanti allo studio	26
2.2 Analisi statistica	28
3. Risultati	29
4. Discussioni	35
5. Conclusioni	45
6. Bibliografia	47

1. Introduzione

1.1 Principali indicazioni e vantaggi dell'Awake Surgery

L'Awake Surgery è un particolare tipo di intervento neurochirurgico che si propone di raggiungere l'obiettivo ideale della neurochirurgia: massimizzare la resezione della lesione pur conservando il più possibile le funzioni neurologiche del paziente. In questo tipo di chirurgia, l'obiettivo è identificare le aree cerebrali responsabili di funzioni superiori quali ad esempio il movimento o il linguaggio, in modo da evitare disturbi neurologici permanenti nel postoperatorio. Questo è reso possibile dall'applicazione del Mappaggio Cerebrale Intraoperatorio (ISM, *Intraoperative Stimulation Mapping*), tecnica di elettrostimolazione cerebrale che richiede che il paziente sia sveglio durante l'intervento e collabori con il team chirurgico, al fine di individuare le aree cerebrali funzionalmente critiche limitrofe al tumore che devono essere risparmiate per evitare di apportare deficit neurologici postoperatori.

Nella pratica neurochirurgica si riscontrano spesso lesioni che invadono regioni cerebrali eloquenti o che hanno una stretta relazione con strutture cerebrali motorie, del linguaggio o di altre funzioni cognitive. Questo è vero per la chirurgia dei gliomi, tumori primitivi più frequenti del cervello, ma anche per i diversi tipi di chirurgia vascolare, per la chirurgia dell'epilessia e per le procedure chirurgiche mirate alla resezione di lesioni come metastasi, meningiomi e cavernomi (1).

Tuttavia, la maggior applicazione dell'Awake Surgery rimane per l'ambito oncologico e per la rimozione dei cosiddetti *gliomi eloquenti*, ovvero di quelle lesioni tumorali maligne la cui rimozione può influenzare negativamente le funzioni sensitivo-motorie o le abilità cognitive e linguistiche del paziente.

Negli ultimi decenni questa tecnica chirurgica si è diffusa molto velocemente e per certi tipi di intervento ha soppiantato la tradizionale chirurgia in anestesia generale. Molti sono stati i lavori scientifici che hanno confrontato i vantaggi della resezione chirurgica con ISM rispetto alla chirurgia tradizionale. Uno dei più significativi è sicuramente la metanalisi "*Impact of Intraoperative Stimulation Brain Mapping on Glioma Surgery Outcome: A Meta-Analysis*" nella quale gli autori DeWitt H. et al. affermano come la tecnica del

mappaggio cerebrale intraoperatorio aumenti sia la sopravvivenza sia l'efficacia della resezione tumorale, e per questi motivi dovrebbe essere considerata universalmente lo *standard of care* per la resezione di gliomi, soprattutto in aree eloquenti. I due vantaggi principali riconosciuti nella metanalisi sono la riduzione dei deficit neurologici tardivi di due volte maggiore rispetto alla chirurgia senza ISM e una più estesa resezione tumorale (*GTR Gross Tumor Resection*) di lesioni situate in aree eloquenti (2).

Gli stessi risultati sono stati confermati da molti altri lavori nella letteratura scientifica in tutto il mondo, come la review sistematica di *Ling-Hao et al. "Glioma surgery with awake language mapping versus generalized anesthesia: a systematic review"* in cui si evidenzia come la craniotomia da svegli con ISM nei pazienti con glioma eloquente permetta di ottenere una migliore funzione neurologica residua nel lungo termine, una miglior possibilità di GTR e una più corta degenza intraospedaliera (3).

Altri vantaggi possono essere ricercati nell'ambito anestesiológico: pazienti sottoposti a interventi Awake evitano di sottoporsi a critiche procedure correlate all'anestesia generale, come intubazione endotracheale e ventilazione meccanica, ed evitano quindi le complicanze a queste correlate; inoltre, è stata documentata una minor incidenza di dolore postoperatorio, nausea e vomito postoperatori (4).

Nonostante anche altre tecniche di imaging, come fMRI, TMS, MEG, DTI-IT, permettano di identificare quali aree cerebrali correlino con le funzioni neurologiche di movimento, sensibilità, linguaggio, nell'ambito di un intervento neurochirurgico di resezione di tumore cerebrale perdono di efficacia, poiché non sono in grado di determinare quale parte dell'intera area cerebrale dedicata a una specifica funzione sia effettivamente necessaria per l'espressione della funzione stessa. In aggiunta, bisogna considerare la differenza individuale dell'organizzazione cerebrale tra i vari pazienti e gli effetti causati dal tumore stesso, che può essere responsabile di un rimodellamento funzionale cerebrale. Appare chiaro, quindi, come il mappaggio delle aree funzionali cerebrali in tempo reale risulti ad oggi il metodo più accurato e affidabile per l'identificazione dell'aree funzionali del cervello (5).

In aggiunta, l'elettrostimolazione cerebrale intraoperatoria può essere utilizzata anche per ottimizzare le conoscenze neuroanatomiche sull'organizzazione cerebrale, per una miglior comprensione dell'interazione tra le varie aree funzionali del cervello e l'identificazione dei processi dinamici cerebrali in cui si distribuiscono i network nervosi (6).

1.2 Panoramica sull'organizzazione funzionale della corteccia cerebrale

La corteccia cerebrale è considerata la struttura più complessa di tutti i sistemi viventi. È responsabile delle capacità motorie, sensoriali e percettive, delle funzioni cognitive e mnemoniche e delle funzioni superiori quali il linguaggio, la coscienza, la capacità logica, la previsione delle conseguenze delle azioni e la creatività. Queste funzioni consentono all'essere umano di ragionare, comunicare, pianificare, prendere decisioni, trovare soluzioni innovative e creare opere d'arte. La sua complessità e la sua organizzazione interconnessa svolgono un ruolo essenziale nell'adattabilità dell'individuo all'ambiente e nella creazione e trasmissione della cultura umana (7).

Nella corteccia distinguiamo aree primarie sensoriali e aree primarie motorie, responsabili rispettivamente del sistema somestesico e del sistema motorio, ed aree associative, considerate la sede delle funzioni nervose superiori. Tramite le fibre corticocorticali, si instaura una sequenza di connessioni che, partendo dalle aree sensoriali primarie, giunge alle aree associative di livello inferiore e successivamente a quelle di livello superiore; le aree associative unimodali di livello superiore convergono poi nelle aree associative polimodali, nelle quali si verifica l'integrazione di tutte le informazioni afferenti; queste aree, infine, proiettano sia alle strutture profonde (ippocampo) sia alle stesse aree dalle quali hanno ricevuto informazioni. Nel passaggio da un livello all'altro si verifica sia una convergenza di afferenze da canali paralleli, sia un aumento della complessità delle caratteristiche di scarica dei neuroni (7).

Quindi a livello delle aree sensoriali e delle aree associative unimodali si delinea un'organizzazione gerarchica del flusso di informazioni, mentre a livello delle aree associative multimodali, le connessioni corticocorticali non sono funzionalmente polarizzate; perciò, nelle aree superiori non si parla più di organizzazione gerarchica ma di "democrazia".

L'attivazione dei diversi sistemi distribuiti nella corteccia cerebrale, modulata da vari fattori e in modo coerente nel tempo, porta alla generazione di "proprietà emergenti", nuovi processi di emozioni, pensiero e coscienza non prevedibili né direttamente

derivabili dalle proprietà delle singole aree corticali, e che vanno oltre la somma delle funzioni dei sistemi costituenti (7).

Organizzazione del sistema motorio

La corteccia cerebrale è coinvolta nella generazione di comandi motori ed invia segnali al tronco encefalico e al midollo spinale tramite vie discendenti dirette (CST, tratto cortico-spinale) e indirette (attraverso strutture sottocorticali e il cervelletto), per cui si assiste all'innervazione di tutta la muscolatura prossimale e distale del corpo.

Il controllo del comportamento motorio è regolato da un'organizzazione gerarchica che coinvolge i sistemi sensoriali, la corteccia cerebrale motoria e i sistemi motori sottocorticali: i sistemi sensoriali forniscono le informazioni sull'ambiente esterno e sullo stato interno del corpo, le quali vengono elaborate e integrate nella corteccia cerebrale, che a sua volta è coinvolta nella pianificazione e nell'esecuzione del movimento, e che interagisce con le strutture sottocorticali, per poi inviare segnali motori alle vie discendenti.

L'attuale modello di organizzazione del controllo motorio è stato formulato sulla base di dati ottenuti da studi neurofisiologici su primati, osservazione dei deficit cognitivi causati da lesioni cerebrali localizzate, ricerche di neuroimaging funzionale e dati intraoperatori di interventi chirurgici cerebrali (7).

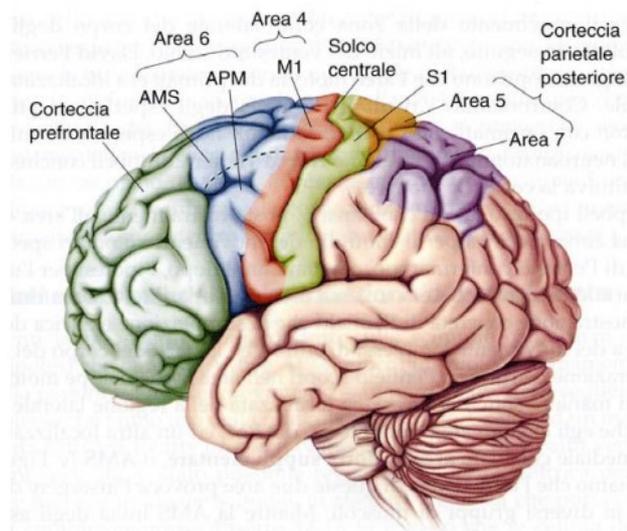


Figura 1: Aree motorie primarie e non primarie

Area motoria primaria

L'area motoria primaria (M1, F1) è un'area della corteccia frontale che occupa la parete anteriore del solco centrale e corrisponde all'area 4 di Brodmann (Figura 1). M1 è una corteccia agranulare, in quanto non possiede uno strato granulare interno definito, ma

presenta grandi cellule piramidali nel quinto strato che danno origine al tratto corticospinale, il quale proietta agli interneuroni e ai motoneuroni delle lamine anteriori del midollo spinale esercitando un effetto facilitatorio (7).

L'area motoria primaria codifica diversi parametri di movimento (direzione, velocità, forza) e possiede una rappresentazione topografica dei movimenti di varie parti del corpo. Tuttavia, questa riproduzione corticale non rispecchia le dimensioni fisiche delle parti corporee, ma piuttosto ne rappresenta la finezza e il grado di suddivisione dei movimenti; da questo deriva un'ampia sovrapposizione dei territori che controllano differenti segmenti corporei (7).

Aree motorie non primarie

Le aree motorie non primarie si suddividono in aree premotorie ventrali e dorsali, situate sulla faccia laterale della corteccia frontale o area 6 di Brodmann, e in aree motorie supplementari e della circonvoluzione del cingolo, sulla faccia mediale del lobo frontale. Anche le aree di corteccia parietale superiore (SPL, aree 5 e 7 di Brodmann) e inferiore (IPL, aree 39 e 40 di Brodmann) partecipano al controllo motorio (*Figura 1*).

Queste aree frontali e parietali sono interconnesse grazie a connessioni corticocorticali e laterali-associative che stabiliscono un'organizzazione gerarchica (7).

Le aree motorie non primarie sono coinvolte in vari aspetti del controllo motorio: l'area motoria supplementare è coinvolta nella programmazione di sequenze motorie, l'area premotoria nella pianificazione dei movimenti, mentre l'area parietale posteriore integra le informazioni sensoriali, quali la posizione del corpo nello spazio e la percezione del contesto, per guidare il movimento.

Aree supplementari motorie

L'area supplementare motoria (SMA) corrisponde all'area 6 di Brodmann e si trova anteriormente all'area motoria primaria, a cavallo della scissura interemisferica e nella parete degli emisferi (*Figura 1*).

L'SMA si suddivide in due parti principali: la vera e propria area supplementare motoria (SMA, F3) e l'area pre-supplementare motoria (pre-SMA, F6).

La SMA (F3) è coinvolta nella pianificazione di movimenti volontari e si ritiene responsabile della generazione di comandi motori per sequenze di movimenti bilaterali simmetrici e coordinati, come i movimenti ritmici o movimenti alternati delle mani. Inoltre, le lesioni della regione SMA nell'uomo sono causa da un lato di disturbi di movimento quali riduzione dell'iniziativa motoria e difficoltà di programmare sequenze ordinate di movimento, dall'altra di deficit transitori nella produzione del linguaggio, quali riduzione della frequenza dell'eloquio spontaneo ed esitazione a iniziare a parlare spontaneamente; si pensa quindi che quest'area sia anche coinvolta nel controllo corticale del linguaggio (7).

Studi elettroencefalografici hanno dimostrato che circa un secondo prima dell'inizio di un movimento volontario scaturito da motivazioni interne, si osserva un segnale cerebrale negativo, chiamato potenziale preparatorio, nelle regioni più centrali degli emisferi cerebrali corrispondenti a SMA; PET e fMRI hanno confermato e arricchito queste conoscenze e mostrato come durante l'esecuzione di un semplice movimento si attivi MI, mentre durante l'esecuzione di una sequenza di movimenti si attivi in aggiunta SMA (7).

La pre-SMA (F6) contribuisce anch'essa alla pianificazione e all'iniziazione dei movimenti volontari, specialmente quelli che coinvolgono sequenze motorie complesse e di coordinazione bilaterale, integrando informazioni provenienti da diverse regioni corticali e sottocorticali per coordinare e modulare l'attività motoria.

Studi sulle attività neuronali nelle aree SMA e pre-SMA di scimmie hanno suggerito che queste popolazioni neuronali svolgano un ruolo nella definizione della sequenza dei movimenti, in particolar modo nella connessione tra la fine del primo movimento e l'inizio del successivo, e nell'ordine cronologico dei movimenti all'interno di una sequenza fino al suo completamento. In particolare, i neuroni nell'area SMA mostrano attività durante la pianificazione e l'esecuzione di sequenze di movimenti spaziali guidati da stimoli visivi, mentre i neuroni nell'area pre-SMA sono più attivi durante l'esecuzione di sequenze di movimenti già memorizzate (7).

Area premotoria dorsale

L'area premotoria dorsale (PMd) si trova nella parte dorsale del lobo frontale, anteriormente all'area motoria primaria (*Figura 1*). Svolge un ruolo importante nel controllo visivo del movimento, poiché riceve informazioni visive da aree parieto-

occipitali, come l'area parietale posteriore e l'area occipitale mediale. Queste aree visive forniscono informazioni sulla posizione degli oggetti nello spazio, sulla velocità del movimento e su altri parametri visivi rilevanti per il controllo del movimento. Tipica di PMd è la funzione relativa alla codifica di comandi motori basati su associazioni arbitrarie di natura non spaziale, come l'abilità di fermarsi di fronte a un semaforo rosso o di proseguire davanti a un semaforo verde: non è la posizione spaziale dello stimolo ad essere rilevante ai fini del futuro movimento, ma, in questo caso, la qualità del colore.

L'idea del ruolo dell'area premotoria dorsale (PMd) si basa su studi neuropsicologici condotti su primati affetti da lesioni in questa regione, i quali mostrano difficoltà nell'apprendere l'associazione tra il colore (stimolo visivo) e una specifica postura da adottare con la mano. Inoltre, studi neurofisiologici hanno evidenziato che l'attività dei neuroni della PMd varia in modo diverso a seconda delle caratteristiche non spaziali del segnale utilizzato quando si esegue un movimento, proprio sulla base di diverse informazioni visive di istruzione (7).

Area premotoria ventrale

L'area premotoria ventrale (PMv) si trova nella parte ventrale del lobo frontale, anteriormente all'area motoria primaria (*Figura 1*). È responsabile del controllo dei movimenti orientati agli oggetti e dei movimenti manipolativi complessi; svolge il suo ruolo grazie a una serie di circuiti specializzati segregati e operanti in parallelo, che derivano dalla connessione con le aree parietali.

- **F5 – AIP**

L'area corticale F5 corrisponde alla parte anteriore della PMv. L'input predominante all'area F5 proviene da una regione di IPL (lobulo parietale inferiore) detta area intraparietale anteriore (AIP), che è associata alla codifica delle caratteristiche degli oggetti, come la forma e la posizione nello spazio. Grazie a studi neurofisiologici su primati, è stato proposto che il circuito parieto-frontale F5-AIP abbia la funzione di codificare l'informazione visiva correlata alle proprietà tridimensionali dell'oggetto da afferrare, al fine di far assumere alla mano la forma adeguata prima dell'interazione con l'oggetto stesso (7).

Se il circuito F5-AIP viene inattivato, ad esempio mediante l'iniezione di muscimolo (agonista del GABA), si verifica una discrepanza tra le caratteristiche dell'oggetto che deve essere afferrato e la posizione assunta dalle dita della mano durante le prime fasi del movimento di prensione (7).

- F4 – VIP

L'area F4 costituisce la porzione posteriore di PMv ed è coinvolta nella pianificazione e nell'esecuzione dei movimenti di mani e braccia. Un importante input all'area F4 giunge dall'area intraparietale ventrale (VIP), che contiene neuroni con caratteristiche visive, cioè contenenti campi recettivi visivi ancorati a campi somato-sensoriali e codificati in coordinate somato-centriche. Ciò indica che questo circuito abbia un ruolo fondamentale nella localizzazione spaziale degli oggetti vicino al corpo e nella pianificazione dei movimenti per interagire con tali oggetti: quando oggetti tridimensionali si avvicinano al campo tattile, i campi ricettivi visivi sono codificati in coordinate somato-centriche e si assiste al movimento del segmento corporeo corrispondente (movimento di *reaching*) (7).

- F5c – PF/PFG

L'area F5 riceve afferenze dalle aree PF (parietale frontale) e PFG (giro frontale posteriore), che occupano la parte anteriore di IPL. Le cellule neurali nell'area F5, definiti *neuroni mirror*, possono attivarsi sia quando un individuo esegue un movimento specifico, sia quando osserva qualcun altro eseguire lo stesso movimento: questo suggerisce un ruolo nell'elaborazione delle informazioni visive delle azioni altrui, con l'obiettivo di generare comportamenti motori appropriati. Questo circuito è probabilmente dedicato all'apprendimento per imitazione, processo in cui un individuo acquisisce nuove abilità o comportamenti osservando e replicando i comportamenti degli altri (7).

Area della circonvoluzione del cingolo

Le aree motorie cingolate della parete mediale del lobo frontale sono coinvolte nel controllo delle conseguenze di un movimento e sono importanti per giudicare l'esito di un'azione, al fine di modificare il comportamento motorio successivo.

Studi elettrofisiologici dimostrano come in queste aree si riscontri una variazione dell'attività neuronale, in relazione alla correttezza o meno della prestazione eseguita. Le conseguenze delle lesioni dell'area cingolata anteriore (ACC) consistono nella riduzione dell'iniziativa motoria e nella difficoltà a sopprimere movimenti evocati da stimoli esterni.

Si è ipotizzato che quest'area giochi un ruolo nel controllo del movimento, sopprimendo comportamenti innati e consolidati (ad esempio spostare gli occhi verso uno stimolo visivo), e favorisca l'iniziativa motoria basata su motivazioni interne, cioè adattando il comportamento in base allo stato d'umore e alla motivazione (7).

Aree associative della corteccia parietale

Le aree corticali della corteccia parietale fanno parte delle aree associative; le principali sono il lobulo parietale superiore (SPL, area 5 di Brodmann) coinvolto nel sistema somatosensoriale e il lobulo parietale inferiore (IPL, area 7 di Brodmann) correlato con la funzione visuo-spaziale. In generale, la corteccia parietale posteriore è coinvolta in una vasta convergenza multimodale di stimoli: questa regione integra le informazioni ricevute per fornire una rappresentazione complessa e unificata del mondo circostante. La corteccia parietale posteriore riceve anche copie efferenti dei comandi motori provenienti dalla corteccia frontale, che vengono trasmessi attraverso connessioni fronto-parietali. L'invio di queste copie fornisce informazioni sulla pianificazione e l'esecuzione dei movimenti e consente alla corteccia parietale di integrare le azioni motorie con le informazioni sensoriali, al fine di creare una rappresentazione del corpo nello spazio circostante, e confrontarla con l'immagine memorizzata e continuamente aggiornata che si ha di esso.

Organizzazione del linguaggio

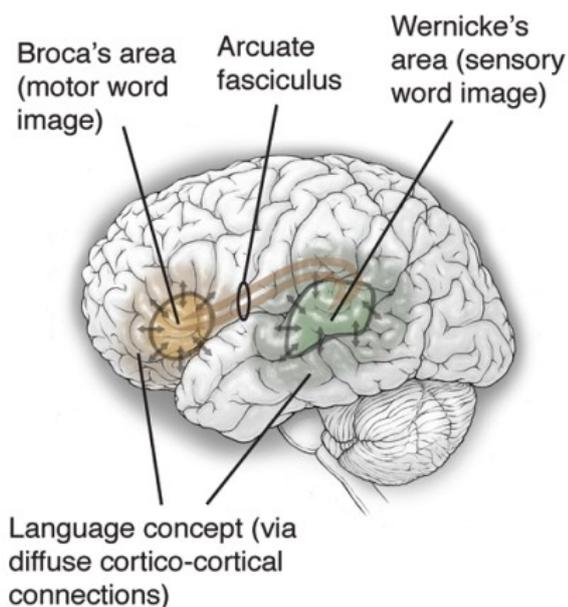
Per anni lo studio dell'organizzazione cerebrale del linguaggio si è basato sull'approccio lesionale, in base al quale si deduceva il significato funzionale di un'area del cervello a seconda del deficit presentato dal paziente con lesione cerebrale in quella medesima area.

Il primo passo significativo per la scoperta dell'organizzazione del linguaggio è da attribuire al caso storico di "Tan". Louis Victor Leborgne era un paziente conosciuto in ospedale come "Tan", soprannome derivato dal fatto che, a causa della sua condizione neurologica, l'unica parola in grado di pronunciare era appunto "Tan". Leborgne fu inizialmente ricoverato in divisione psichiatrica e solo successivamente trasferito sotto la cura del dottor Paul Broca (1824-1880) (8). Broca, dopo l'autopsia del cervello del suo paziente, descrisse per la prima volta nel 1861 l'associazione tra afasia motoria e una lesione nella parte centrale del lobo frontale sinistro del paziente, un'area che in seguito prese il nome di *Area di Broca* (9).

Poco dopo che Broca pubblicò le sue scoperte, Wernicke (1848-1905) osservò che il danno al giro temporale posteriore superiore sinistro, ora indicato come *Area di Wernicke*, provocava un deficit nella comprensione del linguaggio, ovvero un'afasia di tipo recettivo in seguito nota come

afasia di Wernicke. Anche Ludwig Lichtheim (1845-1928) fece osservazioni simili e descrisse le caratteristiche dell'afasia di conduzione. Fu così che durante il XX secolo, venne formulato il "modello Broca-Wernicke-Lichtheim-Geschwind".

Secondo questo modello, i suoni delle parole vengono trasferiti attraverso la via uditiva alla corteccia



uditiva primaria e all'area di Wernicke, dove viene codificato il significato delle parole; questo segnale viene poi inviato attraverso il fascicolo arcuato all'area di Broca, dove si formano morfemi, che sono poi trasmessi alla corteccia motoria (Figura 2), (9).

Queste teorie hanno predominato per più di un secolo, ma nel frattempo i progressi nel neuroimaging e nella stimolazione elettrica cerebrale fornivano una descrizione più dettagliata della neuroanatomia funzionale del linguaggio. Secondo questi nuovi studi, il ruolo principale rimane quello dell'area associativa unimodale e multimodale situata nella faccia laterale dell'emisfero dominante (il sinistro, nella quasi totalità dei casi): è una zona di corteccia che va dall'area di Broca (area 44 e 45 del giro frontale inferiore) attraverso i giri angolare e sopra marginale (area 39 e 40) fino al giro temporale superiore (area 22 o area di Wernicke).

Più nello specifico, l'area di Broca è localizzata principalmente nel giro frontale inferiore, suddiviso in pars triangularis e pars opercularis, e nell'opercolo frontale, porzione del giro frontale inferiore che ricopre il solco laterale; infine può estendersi anche alla parte anteriore del giro precentrale, anteriormente alla scissura

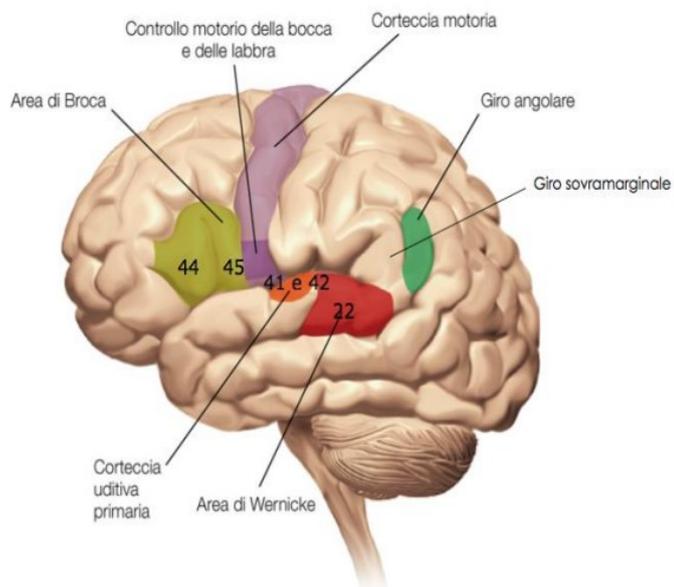


Figura 3: Aree corticali del linguaggio

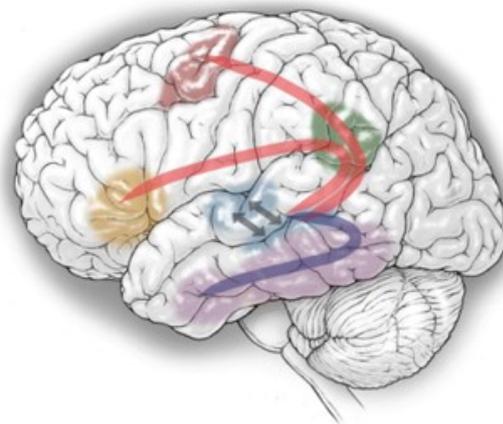
rolandica. L'area di Wernicke comprende nello specifico il giro temporale superiore con l'opercolo temporale, il solco temporale superiore e il giro temporale medio (Figura 3). Il fascicolo arcuato è una delle connessioni neuronali più importanti tra l'area di Broca e l'area di Wernicke, che permette l'elaborazione del linguaggio; la sua organizzazione anatomica può variare tra gli individui a seconda della lateralità cerebrale e delle differenze individuali (9).

Tuttavia, al giorno d'oggi il modello dualistico Broca-Wernicke-Lichtheim-Geschwind risulta troppo semplicistico e fallisce nel tentativo di spiegare alcune funzioni superiori.

Agli inizi degli anni 2000, Hickok e Poeppel proposero il modello "dual stream". Tale modello prevede l'esistenza di due flussi di informazioni paralleli e interconnessi che

sono responsabili dell'elaborazione del linguaggio, il “flusso dorsale” e il “flusso ventrale”. Il flusso ventrale, che coinvolge strutture nelle porzioni superiore e centrale del lobo temporale, è coinvolto nell'elaborazione dei segnali vocali per la comprensione delle parole. Il flusso dorsale, che coinvolge strutture nella regione temporale posteriore e nel lobo frontale posteriore, è coinvolto nella traduzione dei segnali acustici del parlato in rappresentazioni articolatorie, che sono essenziali per la produzione del linguaggio (9). In contrasto con la visione tipica secondo cui l'elaborazione del linguaggio dipende principalmente dall'emisfero sinistro, questo modello sostiene che il flusso ventrale è organizzato bilateralmente, mentre il flusso dorsale, d'altra parte, è fortemente dominante a sinistra.

Secondo questo modello (*Figura 4*), entrambi i flussi di informazioni hanno origine dall'elaborazione uditiva, che avviene nel giro temporale superiore posteriore (STG) e nel solco temporale superiore (STS), cioè i componenti principali dell'area di Wernicke tradizionale. A questo punto, le informazioni divergono nei due flussi, il ventrale, che percorre il lobo temporale inferiore, coinvolto principalmente nell'elaborazione semantica e nella comprensione del



- Dorsal stream for sensorimotor integration (mostly dominant)
- Ventral stream for speech comprehension (bilateral)

Figura 4: Modello “dual stream”

significato delle parole e delle frasi, e il flusso dorsale, che proietta alla giunzione parietale-temporale (Spt) e al lobo frontale, impegnato nell'elaborazione fonologica e nell'integrazione sensomotoria, mappando le informazioni fonologiche su rappresentazioni motorie articolatorie.

Gli hub principali della via dorsale sono il giro frontale inferiore (pars opercularis e pars triangularis), le porzioni ventrali del giro precentrale e la porzione anteriore dell'insula formanti l'opercolo frontale sinistro; posteriormente troviamo la porzione ventrale del

giro sopramarginale e la regione temporoparietale silviana (Spt), che insieme all'estrema porzione del giro temporale superiore e il sulcus, formano la giunzione temporoparietale sinistra (L-TPJ) (9).

Per quanto riguarda la via ventrale, i principali hub includono il giro temporale superiore (STG), il solco temporale superiore (STS), il giro temporale medio e inferiore (MTG / ITG) e il lobo temporale anteriore (ATL). Il flusso ventrale collega le cortecce frontali ai lobi occipitale, parietale e temporale, attraverso lunghi tratti di sostanza bianca (WM), tra cui la capsula esterna (EC), il fascicolo fronto-occipitale inferiore (IFOF), il fascicolo longitudinale inferiore (ILF) e il fascicolo uncinato (UF) (9).

1.3 Tecnica Operatoria

Tecniche di neuroimaging in valutazione preoperatoria

Lo studio della lesione tumorale in sede preoperatoria è fondamentale per decidere l'approccio terapeutico migliore.

Il moderno armamentario neurochirurgico si serve di numerose tecniche di imaging per identificare e localizzare la lesione tumorale, valutarne la resecabilità e il rischio chirurgico prima di portare il paziente in sala operatoria, e fornire un iniziale orientamento intraoperatorio sulla posizione del tumore e sul tipo di stimolazione elettrica da applicare (1).

Le indagini di neuroimaging disponibili durante la valutazione preoperatoria sono:

- Risonanza magnetica funzionale (fMRI),
- Magnetoencefalografia (MEG),
- Stimolazione magnetica transcranica navigata (nTMS),
- Risonanza magnetica con tensore di diffusione (DTI) o Trattografia (FT).

fMRI

Nei pazienti con tumori in regioni cerebrali eloquenti, la fMRI è stata utilizzata di routine per molti anni come strumento di mappatura cerebrale non invasivo per guidare le decisioni di trattamento neurochirurgico.

Tecnicamente, la fMRI rileva cambiamenti dei livelli di ossigenazione del sangue (segnale BOLD – *blood oxygenation level dependent*), effetto dipendente dall'aumento del flusso sanguigno e del consumo di ossigeno, che vengono correlati con l'intensità dell'attività neuronale. Per questo motivo, la fMRI viene utilizzata per visualizzare la localizzazione di una specifica funzione cerebrale, espressa tramite una mappa a colori, sovrapposta all'anatomia RM tridimensionale del cervello.

Le più importanti limitazioni di questa metodica sono il livello di precisione anatomica, che viene stimato a 10mm dal centro del segnale ricevuto, e il fatto che la rete neuronale identificata come responsabile di una funzione cognitiva è valutata globalmente e non è

possibile una differenziazione delle aree essenziali rispetto a quelle non essenziali per l'espletamento della funzione. Inoltre, soprattutto in prossimità dei tumori, i cambiamenti vascolari possono portare a un disaccoppiamento neurovascolare e produrre risultati fMRI falsi negativi, con conseguente errata interpretazione del tessuto eloquente (1).

Questi dati mostrano che la fMRI nella sua forma attuale non può essere utilizzata in modo affidabile per guidare le resezioni dei tumori situati vicino ad aree eloquenti (1). Tuttavia, rimane fondamentale nella valutazione preoperatoria per facilitare la pianificazione chirurgica.

Magnetoencefalografia (MEG)

La Magnetoencefalografia misura direttamente l'attività elettrica corticale tramite la rilevazione di campi magnetici prodotti dall'attività neuronale, sia spontanea che evocata. La variazione dell'intensità dei campi magnetici che si verifica quando il paziente segue determinate istruzioni, consente di localizzare l'area motoria, l'area visiva, la corteccia uditiva e così via. Tuttavia, mentre l'esperienza con la ricostruzione delle aree motorie risulta ad oggi affidabile, l'uso della MEG per la mappatura del linguaggio è limitato a causa degli alti costi e delle modalità di utilizzo poco definite (1).

Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)

La Stimolazione Magnetica Transcranica sfrutta l'applicazione di magneti posizionati sulla superficie del cuoio capelluto che generano un campo magnetico in grado di interferire transitoriamente con il campo elettrico della corteccia, inducendo quindi attivazione o inibizione neuronale. Le aree della corteccia stimolate o inibite evocano una risposta funzionale indotta o inibita, obbligata e misurabile, che consente la rappresentazione corticale della funzione stessa. Il protocollo di stimolazione TMS a impulso singolo per la mappatura motoria corticale è ben consolidato e affidabile; al contrario, per la mappatura linguistica occorre una stimolazione TMS a ripetizione, che inibendo l'attivazione funzionale porta alla cosiddetta lesione virtuale.

La scelta di un approccio che utilizza la mappatura pre-chirurgica non consente comunque al chirurgo di rinunciare alla mappatura e al monitoraggio della stimolazione elettrica intraoperatoria; tuttavia, la TMS rimane una tecnica accurata soprattutto per la mappatura delle aree motorie corticali, a basso costo e di facilità d'uso, che può giovare ai pazienti non in grado di sottoporsi ad un intervento Awake (1).

Sebbene fMRI, MEG e TMS consentano la localizzazione corticale della funzione neurologica, nessuna di queste tecniche è in grado di delineare tratti di sostanza bianca sottocorticale responsabili di importanti connessioni di aree corticali.

Risonanza magnetica con tensore di diffusione (DTI)

La Risonanza Magnetica con tensore di diffusione, o trattografia, è l'unica tecnica disponibile in valutazione preoperatoria per identificare e ricostruire fasci sottocorticali di sostanza bianca significativi per la composizione di network funzionali e stabilire la loro relazione con il tumore. Si basa sulla misura della direzione di diffusione delle molecole d'acqua, le quali tendono a seguire i fasci di fibre di sostanza bianca. La DTI sta diventando sempre più importante nella pianificazione preoperatoria e nella guida della chirurgia da sveglia in quanto è in grado di identificare importanti fibre coinvolte nell'elaborazione del linguaggio, quali il fascicolo longitudinale superiore (SLF), il fascicolo fronto-occipitale inferiore (IFOF), il fascicolo arcuato (AF) e il fascicolo uncinato (UF) (10).

Inoltre, la DTI può anche essere utilizzata per differenziare la sostanza bianca normale dal tessuto cerebrale edematoso, e quindi danneggiato, oppure può rivelare se le fibre sono interrotte o infiltrate dal tumore, importanti informazioni che contribuiscono alle indicazioni chirurgiche (2).

Nonostante ciò, la tecnica ha uno scarso rapporto segnale-rumore, è vulnerabile agli artefatti provenienti dagli spazi aerei e presenta difficoltà a visualizzare i tratti di attraversamento corticale. Inoltre, il tracciamento delle fibre in prossimità o all'interno di un tumore è complicato a causa di fenomeni associati come edema, compressione tissutale e degenerazione (2).

Protocollo anestesilogico intraoperatorio

All'anestesia dell'Awake Surgery spetta l'importante sfida di mantenere un'adeguata sedazione, analgesia, stabilità respiratoria ed emodinamica in un paziente sveglio che deve essere in grado di cooperare durante il testing intraoperatorio (11).

Negli ultimi anni si sono sviluppati differenti approcci anestesilogici. Nel protocollo asleep-awake-asleep (AAA) il paziente è addormentato durante la fase di craniotomia e apertura dello scalpo, poi viene risvegliato per l'esecuzione del mappaggio intraoperatorio e, infine, di nuovo riaddormentato per la fase finale dell'operazione. In questo caso, si assiste alla somministrazione di una combinazione di anestetici tra propofol, dexmedetomidina e remifentanyl, associata ad un'anestesia locale dello scalpo. Questa tecnica può consentire una sedazione più profonda durante le parti dolorose della procedura, ma può comportare un tempo di "risveglio" più lungo prima della mappatura, un aumento di incidenza di PONV e maggior rischio di ipertensione intraoperatoria. Il principale svantaggio di questo approccio è il potenziale rischio di delirio in emergenza prima dei test neuropsicologici intraoperatori e della mappatura cerebrale (12).

L'altro protocollo anestesilogico utilizzato è il Monitored Anaesthesia Care (MAC) o Full Awake Anesthesia: il paziente rimane sveglio, vigile e cosciente dall'inizio fino alla fine dell'intervento. Si somministra dexmedetomidina e si ottiene il blocco sensoriale dello scalpo tramite infiltrazione di marcaina 0,25% a livello del cuoio capelluto, tecnica fondamentale per permettere un'incisione dello scalpo priva di dolore e limitare la necessità di anestetico aggiuntivo durante la procedura (13).

Si è dimostrato che questa tecnica, grazie al più basso utilizzo di farmaci oppiacei, farmaci vasoattivi e antipertensivi, ha comportato una riduzione della durata postoperatoria, della degenza e dei tempi operatori (14).

Craniotomia

Il paziente è posizionato in posizione supina o laterale e si cerca di garantire il suo comfort, in modo che possa rimanere in una data posizione per tutta la durata della

procedura; il capo viene fissato con la testiera di Mayfield al letto operatorio, così da limitare i movimenti indesiderati durante la procedura chirurgica (Figura 5).

Per pianificare la craniotomia, il neurochirurgo, oltre alle informazioni ottenute tramite l'imaging preoperatorio (MRI, fMRI e DTI), si serve del neuronavigatore, che permette di proiettare l'immagine del tumore sulla superficie del cuoio capelluto, e dell'ecografia intraoperatoria, al fine di definire i margini corticali della lesione e di stabilire il sito dove effettuare la corticotomia.



Figura 5: Posizionamento del paziente

Monitoraggio neurofisiologico

Una volta esposta la superficie cerebrale, i confini del tumore sono confermati nuovamente tramite neuronavigazione. In questa fase inizia il monitoraggio neurofisiologico, che si protrarrà per tutto il resto dell'intervento. Si basa sull'utilizzo di Potenziali Evocati Somato-Sensoriali (*PESS*) e Potenziali Evocati Motori (*MEP*), che analizzano la conduzione dei segnali nervosi lungo le vie sensitive e motorie, e monitorano il livello di sedazione del paziente. Inoltre, si rileva l'attività cerebrale del paziente tramite elettroencefalogramma (EEG) ed elettrocorticografia intraoperatoria (ECOG), esami fondamentali per identificare eventuali crisi epilettiche, una tra le principali preoccupazioni durante gli interventi di Awake; l'ECOG permette anche di registrare i potenziali di post-scarica (ADP) in seguito alla stimolazione cerebrale e fornisce indicazioni sull'intensità di corrente di stimolazione appropriata per i test intraoperatori.

Mappaggio intraoperatorio corticale e sottocorticale

La mappatura corticale e sottocorticale intraoperatoria consente la valutazione continua ed in tempo reale delle funzioni cognitive e motorie espresse dalle aree corticali e subcorticali, consentendo al neurochirurgo di guidare la resezione tumorale secondo i confini funzionali, più che anatomici, del paziente, e preservare così le funzioni nervose nel lungo termine.

La principale tecnica di mappaggio cerebrale utilizzata in questa fase è la *Direct Electrical Stimulation (DES)* (Figura 6), che può essere utilizzata sia per la corteccia sia per la sede sottocorticale. La mappatura viene utilizzata sia inizialmente per identificare un'area sicura per eseguire la corticotomia, poi si rende necessaria per guidare la resezione tumorale in zone sicure e per il monitoraggio delle funzioni nervose residue.

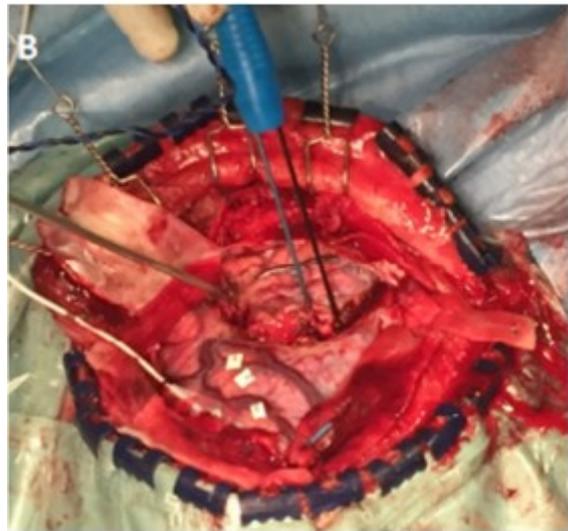


Figura 6: Stimolazione elettrica cerebrale

Durante il mappaggio cerebrale, al paziente viene chiesto di svolgere compiti motori o linguistici, a seconda della sede stimolata. L'elettrostimolazione interferisce con le prestazioni neurologiche inattivando temporaneamente l'attività di specifiche aree cerebrali: ciò si palesa con l'impossibilità da parte del paziente di conseguire il compito motorio che stava svolgendo o con la produzione di errori ai test linguistici sottopostogli. Le strutture corticali-sottocorticali eloquenti vengono identificate dopo tre alterazioni consecutive nell'esecuzione del compito, durante la stimolazione elettrica diretta, in assenza di elementi post-scariche all'ECOG (15). Questo monitoraggio intraoperatorio è fondamentale per giudicare se, prima della rimozione del tessuto cerebrale, un tumore può essere resecato senza perdita permanente della funzione.

La corteccia è mappata ogni 5-10 mm e i siti di stimolazione positivi in cui è stata riscontrata una compromissione della funzione cognitiva sono contrassegnati con biglietti numerati sterili.

Il chirurgo effettua la resezione del tumore mentre i pazienti continuano a svolgere i compiti motori e/o linguistici, alternando rimozione tumorale a stimolazione sottocorticale. Goal di questa chirurgia è massimizzare la resezione tumorale; tuttavia, le aree identificate come funzionali vengono risparmiate, anche quando gravemente coinvolte dal tumore (15).

Mappaggio corticale delle aree motorie

Per la mappatura cerebrale intraoperatoria delle aree motorie troviamo diversi protocolli di stimolazione:

- a bassa frequenza (LF, o tecnica di Penfield1): viene erogata un'onda bifasica quadra (0,5ms di durata) da una sonda bipolare ogni 20ms a un'intensità di corrente tra 2 e 7mA. La risposta motoria viene rilevata come movimento palese di un segmento corporeo o mediante registrazione elettromiografica (EMG) (10).
- ad alta frequenza con treno di cinque impulsi (HF42), tramite stimolazione monopolare o bipolare: viene erogato un impulso monofasico di 0,5ms ogni secondo per cinque volte, a un'intensità di corrente compresa tra 2 e 7mA. La stimolazione HF applicata su M1 induce potenziali evocati motori (MEP), rilevabili tramite elettromiografia (10).

La LF è particolarmente efficace nel rilevare le risposte motorie quando utilizzata in tumori con limitata infiltrazione del tratto corticospinale (CTS) e con margini netti, che si riscontrano in pazienti senza significativi deficit motori preoperatori; la stimolazione HF fornita da una sonda monopolare è altamente efficiente nella maggior parte delle condizioni cliniche, indipendentemente da precedenti deficit, episodi convulsivi, infiltrazione tumorale, regime di anestesia.

Mentre M1 e le sue fibre discendenti possono essere identificate dalla DES senza la necessità della collaborazione del paziente, le strutture coinvolte in un livello superiore

di programmazione motoria e controllo del movimento possono essere mappate solo nel setting di veglia, mentre il paziente sta eseguendo un compito motorio.

Il monitoraggio durante la mappatura motoria comprende, oltre all'elettroencefalogramma (EEG) e l'elettrocorticografia (ECOG), il monitoraggio MEP e dei potenziali evocati somatosensibili (SSEP): l'uso di MEP consente una valutazione continua della funzionalità delle vie motorie, che sono molto sensibili al danno vascolare, mentre l'uso di SSEP fornisce ulteriori informazioni sul mantenimento di un buon apporto vascolare delle fibre nervose motorie.

Ci sono due test motori principali abitualmente sottoposti al paziente. Per indagare le aree motorie non primarie, è sufficiente chiedere al paziente di eseguire un movimento volontario ripetitivo del braccio (flessione-estensione) in modo continuo e osservare le interferenze generate dalla DES durante l'esecuzione del compito: ciò consente l'identificazione di siti corticali o sottocorticali che, quando stimolati, causano un'interruzione del movimento in corso. Recentemente, è stato introdotto un test intraoperatorio più avanzato, chiamato *hand manipulation-task (hMT)*: al paziente viene chiesto di eseguire un movimento rotatorio con la mano, utilizzando uno strumento a forma di cacciavite; mentre il paziente esegue questi test motori, viene applicata la DES, la quale causa interferenze con il movimento in corso a seconda delle aree stimulate, siano esse corticali (S1, M1, vPM) o sottocorticali (fibre a forma di U, fascicolo longitudinale superiore (SLF)). L'*hMT*, rispetto al semplice compito di movimento di flessione-estensione, consente lo studio dell'integrazione sensomotoria, una componente cruciale del controllo motorio. Entrambi i test sono stati applicati con successo anche a livello sottocorticale, per definire i limiti della resezione tumorale e per preservare il controllo del movimento (10).

Mappaggio corticale aree del linguaggio

Per la mappatura della funzione del linguaggio ci sono diversi protocolli di stimolazione. Il più comunemente usato consiste nell'erogazione di treni di impulsi bifasici di 50 o 60 Hz partendo da un basso stimolo di una corrente costante con impulsi d'onda quadra di 1,5 mA aumentati fino a un massimo di 6mA.

Durante questa stimolazione, al paziente viene chiesto di eseguire un test linguistico, che varia a seconda della localizzazione del tumore, del livello basale di prestazione del paziente e del protocollo neuropsicologico. La stimolazione viene applicata durante un breve periodo immediatamente prima dell'inizio dello stimolo, così da permettere alla stimolazione corticale elettrica di influenzare l'elaborazione neurale necessaria per produrre una risposta appropriata al compito (14).

Il test più frequentemente sottoposto ai pazienti è la denominazione delle immagini (*PN, picture naming*). Gli errori durante la PN sono stati aggregati in sei categorie: parafasie semantiche (es. re → "regina"), circonlocuzioni (es. penna → "cosa usata per scrivere"), parafasie fonologiche (cancellazioni o sostituzioni di sillabe), neologismi (parole inventate), errori di prestazione (balbuzie) e speech arrest (arresto del linguaggio di natura fonetico-articolatoria).

Il PN viene utilizzato per il mappaggio di gliomi nei lobi frontali, parietali, temporali o insulari; diverse regioni corticali possono produrre errori diversi durante la DES: il giro sopramarginale posteriore (SMG) ha dimostrato di produrre errori di prestazione (ad esempio, linguaggio confuso, balbuzie), il giro temporale medio posteriore genera frequentemente parafasie semantiche.

Altri test linguistici da sottoporre sono: il conteggio numerico, la ripetizione di parole (per pazienti con afasia di conduzione, nel mappaggio di aree critiche come FA, STG anteriore e SMG); la lettura del testo (per i tumori nei lobi frontali, parietali, temporali e insulari); la scrittura di testo sotto dettatura (per tumori nei lobi frontali parietali e temporali); esercizi di sintassi del linguaggio (per la stimolazione delle aree IFG, pars opercularis e triangolare e AF) (14).

Inoltre, la DES applicata alle aree del linguaggio ha permesso di confermare il modello del dual stream ventrale e dorsale, in quanto la stimolazione al di sopra del solco temporale superiore compromette l'elaborazione fonologica, mentre nei siti temporali inferiori compromette l'elaborazione semantica (14).

1.4 Obiettivi dello studio

La procedura di Awake Surgery (AS, chirurgia a paziente sveglio) è una tecnica chirurgica impiegata per la resezione di tumori cerebrali localizzati in aree ad alta valenza funzionale, quali il movimento, il linguaggio e altre funzioni superiori. È la tecnica chirurgica più avanzata per preservare l'integrità delle funzioni nervose cognitive e/o motorie ed effettuare una rimozione tumorale radicale.

Durante la procedura chirurgica il paziente è vigile e cosciente per tutta la durata dell'intervento, svolge compiti motori o linguistici e interagisce attivamente con l'equipe di sala operatoria.

La vasta applicazione di questa tecnica chirurgica, che comporta un elevato stress emotivo per il paziente sveglio in sala operatoria, ha posto la questione di stabilire i criteri psicologici che deve presentare il paziente per far sì che possa essere in grado sia di affrontare l'intervento da sveglio sia di essere collaborativo. Le indicazioni più recenti che si trovano in letteratura descrivono come un'approfondita valutazione preoperatoria di tipo psicologico sia uno step fondamentale, al fine di ottenere un profilo psicologico del paziente e stabilire la sua compatibilità a questo particolare tipo di intervento. Tuttavia, ancora ad oggi non è possibile far riferimento a criteri psicologici di eleggibilità standardizzati e uniformati, né sono presenti in letteratura test psicometrici specifici condivisi in centri nazionali ed internazionali che misurano quantitativamente varie dimensioni psicologiche di interesse a tal fine.

In relazione a ciò, l'obiettivo della tesi è quello di analizzare correlazioni tra il profilo psicologico che presenta il paziente durante la valutazione preoperatoria e la buona riuscita dell'intervento Awake, al fine di stabilire quali possano essere fattori predittivi di outcome nei pazienti sottoposti ad Awake Surgery. A tal proposito, sono stati presi in considerazione i seguenti fattori:

- l'anamnesi psichiatrica, per valutare disturbi psichiatrici pregressi;
- la valutazione psicologica del paziente in fase preoperatoria, per valutare l'entità dello stato psicopatologico reattivo preoperatorio. Oltre che sul giudizio clinico, tale valutazione si è basata sui punteggi di tre test psicometrici eseguiti nelle

settimane antecedenti l'intervento, al fine di ottenere una misura quantitativa e qualitativa dello stato psichico presentato dal paziente;

- la presenza di un disturbo comportamentale organico dovuto alla lesione cerebrale.

2. Materiali e metodi

2.1 Selezione dei partecipanti allo studio

La selezione dei partecipanti allo studio si è basata sull'inclusione in maniera retrospettiva dei pazienti con neoplasia cerebrale operati tramite intervento neurochirurgico di Awake Surgery presso il Reparto di Neurochirurgia degli Ospedali Riuniti di Ancona, nel periodo compreso tra gennaio 2020 e maggio 2023.

Nello specifico, sono stati inclusi pazienti con processo espansivo cerebrale benigno o maligno (per la maggior parte gliomi, di tutti i gradi della classificazione WHO), incluse le recidive, e pazienti con displasia corticale epilettogena. Di questi pazienti, sono stati considerati coloro che durante la valutazione preoperatoria hanno svolto i test psicologici *STAI-Y 1 e STAI-Y2 (State-Trait Anxiety Inventory – Forma Y)*, *BDI-II (Beck Depression Inventory)* e *SCL-90-R (Symptom Checklist-90-Revised)*; inoltre, sono stati inclusi anche quei pazienti che non hanno potuto svolgere i test a causa di un disturbo comportamentale organico provocato dalla lesione cerebrale.

Sono stati raccolti i dati demografici del paziente, quali età, sesso, lingua, scolarità; la lateralità manuale; dati relativi alla sede ed all'istologia del tumore; i sintomi di esordio e le comorbidità del paziente; il quadro cognitivo; l'anamnesi psichiatrica; le risposte dei test psicologici sottoposti in fase preoperatoria; l'eventuale presenza di disturbo comportamentale organico provocato dalla lesione cerebrale.

La positività ad un'anamnesi psichiatrica pregressa è stata considerata sia in termini dicotomici (presenza o assenza di diagnosi), che in termini qualitativi: i pazienti sono stati distinti in gruppi, quali nessuna diagnosi psichiatrica, anamnesi psichiatrica positiva per depressione, disturbo d'ansia, disturbo di personalità, disturbo ansioso-depressivo misto.

Le risposte dei tre test psicometrici sono state elaborate tramite il sistema di scoring digitale di Giunti Testing. Per il test psicologico STAI-Y sono stati riportati i punteggi relativi alle due dimensioni dell'ansia di stato e dell'ansia di tratto espressi in punteggio grezzo, punteggio T, percentile e in maniera dicotomica (Yes/No) considerando come

valore cutoff un percentile > 65esimo. Per il test psicologico BDI-II sono stati riportati il punteggio grezzo, il percentile e l'esito dicotomico (Yes/No) definito dal rapporto interpretativo Giunti. Per il test SCL-90R sono stati riportati i punteggi grezzi, punteggi T, percentili e dicotomici (Yes/No) con cutoff percentile > 55esimo, per nove dimensioni sintomatologiche primarie, quali somatizzazione (SOM), ossessività-compulsività (OC), ipersensibilità interpersonale (IS), depressione (DEP), ansia (ANX), ostilità (OS), ansia fobica (PHOB), ideazione paranoide (IP), psicoticismo (PSY) e per i tre indici globali di valutazione, quali Globality Severity Index (GSI), Positive Symptom Total (PST), Positive Symptom Distress Index (PSD).

La presenza di disturbo comportamentale organico si riferisce al riscontro di alterazioni emotivo-comportamentali più o meno marcate attribuibili a sindrome frontale. La presenza di un disturbo comportamentale organico è stata espressa in maniera dicotomica (presenza o assenza del disturbo).

Le misure di outcome dello studio sono state:

- il fallimento della procedura di Awake, definito dalla richiesta di sedazione del paziente fino alla conversione in anestesia generale;
- la compliance intraoperatoria del paziente, che è stata valutata come *Good intraoperative compliance*, per coloro che hanno mantenuto una buona collaborazione durante l'intervento, e *Poor intraoperative compliance*, per chi ha manifestato uno stato di agitazione, paura, ansia o scarsa tolleranza al dolore, tale da mettere a rischio la riuscita dell'intervento e da determinare una gestione più complessa a carico dello psicologo e dell'anestesista in sala operatoria. È stata utilizzata una scala da 0 a 3 per definire il grado di collaborazione del paziente (0 = massimo della collaborazione, 1 = discreta collaborazione, 2 = scarsa collaborazione, 3 = assenza di collaborazione); sono stati considerati pazienti con *Good intraoperative compliance* coloro che hanno ottenuto un punteggio di 0 e 1, pazienti con *Poor intraoperative compliance* chi ha ottenuto un punteggio di 2 e 3.

2.2 Analisi statistica

I punteggi dei test psicometrici in punti T e percentili sono stati considerati come variabili continue; l'anamnesi psichiatrica è stata considerata come variabile categorica dicotomica (presenza o assenza di diagnosi pregressa di disturbo psichiatrico) e nominale, distinta in disturbo depressivo, disturbo d'ansia, disturbo di personalità o sindrome ansioso-depressiva mista; la presenza di disturbo comportamentale organico è stata considerata come variabile categorica dicotomica.

I valori sono stati presentati come media (\pm deviazione standard) per le variabili continue e come numero di soggetti (e valore percentuale) per le variabili categoriche. Confronti sono stati effettuati mediante i test t di studenti ed il test de chi quadro, come appropriato.

La regressione logistica è stata utilizzata per valutare l'associazione tra l'anamnesi psichiatrica, i punteggi del test psicometrici e la presenza di disturbo comportamentale organico con gli outcomes di compliance intraoperatoria e di conversione dell'intervento in anestesia generale. Le analisi di regressione logistica sono state corrette per età e genere.

I risultati sono stati considerati statisticamente significativi per $p < 0,05$.

L'analisi statistica è stata condotta tramite il software STATA/IC 13.1 (StataCorp, LP, Texas, USA).

3. Risultati

I pazienti inclusi nello studio sono stati 43.

L'outcome di conversione in anestesia generale si è verificato in 4 pazienti del totale; l'outcome di *Poor intraoperative compliance* ha interessato 8 pazienti, mentre 35 sono stati i pazienti che hanno concluso l'intervento con una *Good intraoperative compliance*.

Non sono emerse correlazioni statisticamente significative tra le variabili considerate e l'outcome di conversione in anestesia generale. Invece, l'outcome di scarsa compliance intraoperatoria correla significativamente con alcune delle variabili considerate; per tale motivazione, quest'ultimo outcome è stato preso come riferimento nella descrizione della popolazione.

Le caratteristiche clinico-demografiche dei partecipanti in relazione allo sviluppo dell'outcome di scarsa compliance intraoperatoria sono riassunte in *Tabella 1*. I valori riguardanti le variabili quantitative sono espresse come media; i valori riguardanti le variabili qualitative come numero di pazienti (e in valore percentuale).

Caratteristiche dei pazienti (43)	Good Intraoperative Compliance (35)	Poor Intraoperative Compliance (8)
Età (anni)	50,89	44,25
Maschi	12 (35%)	5 (63%)
Femmine	23 (65%)	3 (37%)
Scolarità (anni)	12,97	11,38

Sede tumore:		
○ Frontale	13 (37%)	2 (25%)
○ Fronto-temporale	2 (6%)	2 (25%)
○ Fronto-parietale	5 (14%)	1 (13%)
○ Temporale	6 (17%)	2 (24%)
○ Parietale	7 (20%)	1 (13%)
○ Parietooccipitale	2 (6%)	0
Istologia tumore*		
○ WHO I	2 (6%)	0
○ WHO II	1 (3%)	2 (25%)
○ WHO III	3 (9%)	2 (25%)
○ WHO IV	19 (54%)	2 (25%)
○ Cavernoma	2 (6%)	0
○ Cicatrici epilettogene	2 (6%)	0

Tabella 1: Caratteristiche del campione.

*Per 8 pazienti non è stato possibile risalire all'istologia del tumore.

La presenza di anamnesi psichiatrica sia in termini qualitativi che quantitativi in relazione allo sviluppo dell'outcome di conversione in anestesia generale è riportata in *Tabella 2*; in relazione con l'outcome di scarsa compliance intraoperatoria è riportata in *Tabella 3*.

Anamnesi psichiatrica	Intervento in procedura Awake (39)	Conversione in anestesia generale (4)
Positiva	11 (28%)	4 (100%)
Negativa	28 (72%)	0

Depressione maggiore	1 (3%)	2 (50%)
Disturbo d'ansia	2 (5%)	2 (50%)
Disturbo di personalità	3 (8%)	0
Sindrome ansioso-depressiva	5 (14%)	0

Tabella 2: Anamnesi psichiatrica (1)

Anamnesi psichiatrica	Good Intraoperative Compliance (35)	Poor Intraoperative Compliance (8)	p Value
Positiva	8 (23%)	7 (88%)	0,005
Negativa	27 (73%)	1 (12%)	
Depressione maggiore	1 (3%)	2 (25%)	0,025
Disturbo d'ansia	2 (6%)	2 (25%)	0,029
Disturbo di personalità	1 (3%)	2 (25%)	0,034
Sindrome ansioso-depressiva	4 (11%)	1 (13%)	

Tabella 3: Anamnesi psichiatrica (2).

L'anamnesi psichiatrica correla in modo statisticamente significativo con l'outcome di scarsa compliance intraoperatoria: pazienti con diagnosi di disturbo psichiatrico hanno un maggior rischio di avere una *Poor intraoperative compliance* in sede di intervento rispetto a chi ha diagnosi muta (Odds Ratio (OR) = 30,1; p=0,005; intervallo di confidenza (IC) al [95%] = [2.7 - 331.1]), corretto per età e genere. Nello specifico, depressione maggiore (OR = 64,50; p = 0,025, IC [95%] = [1,7– 2462,3]), disturbo d'ansia (OR = 41,7; p = 0,029, IC [95%] = [1,5– 1185,8]), disturbo di personalità (OR = 316,6; p = 0,034, IC [95%] = [1,5– 64820,8]) hanno un rischio maggiore di manifestare uno stato di agitazione durante l'intervento tale da mettere a rischio la procedura Awake.

I risultati dei test psicometrici dei partecipanti in relazione allo sviluppo dell'outcome di conversione in anestesia generale e di compliance intraoperatoria sono riportati in *Tabella 4* e in *Tabella 5*.

Punteggi test psicometrici	Intervento in procedura Awake (31)	Conversione in anestesia generale (4)
<i>STAI-Y1</i> (punti T)	48,93	47,75
<i>STAI-Y2</i> (punti T)	46,23	47,75
<i>BDI-II</i> (punti percentile)	47,39	68,75
<i>SCL-90-R</i> (punti T)		
- SOM	49,06	51,5
- OC	48,26	58
- IS	47,1	47,25
- DEP	49,10	50,5
- ANX	50	54,75
- HOS	47,98	57,25
- PHOB	50,61	63,25
- PAR	44,13	44,25
- PSY	50,65	51,5
- GSI	48,42	53
- PST	49,10	52
- PSDI	47,87	54,25

Tabella 4: Punteggi test psicometrici (1)

Punteggi test psicometrici	Good Intraoperative Compliance (35)	Poor Intraoperative Compliance (8)	P value
<i>STAI-Y1</i> (punti T)	46,78	55,63	0,037
<i>STAI-Y2</i> (punti T)	44,56	52,75	0,025
<i>BDI-II</i> (punti percentile)	47,25	60,13	
<i>SCL-90-R</i> (punti T)			
- SOM	48,1	51,25	
- OC	47,83	52,50	
- IS	47,00	48,50	
- DEP	48,90	49,25	
- ANX	48,80	53,88	
- HOS	47,77	51,88	
- PHOB	50,13	56,50	
- PAR	44,13	44,12	
- PSY	50,27	51,00	
- GSI	47,70	51,50	
- PST	48,60	50,50	
- PSDI	47,10	52,63	

Tabella 5: Punteggi test psicometrici (2)

Il questionario *STAI-Y* è risultato correlare in modo statisticamente significativo con l'outcome di scarsa compliance intraoperatoria. Per quanto riguarda la forma 1 (scala dell'ansia di stato), all'aumentare del punteggio T, aumenta il rischio di manifestare uno stato di agitazione in sede intraoperatoria (OR = 1,097 per ogni incremento unitario; p = 0,037, IC [95%] = [1,- 1,20]; anche per quanto riguarda la forma 2 (scala dell'ansia di tratto), all'aumentare del punteggio T, aumenta il rischio di manifestare una scarsa

compliance (OR = 1,13 per incremento unitario; p = 0,025, IC [95%] = [1,01– 1,26]), corretto per età e genere.

La presenza di disturbo comportamentale organico in relazione all'outcome di conversione in anestesia generale è riportata in *Tabella 6*, in relazione all'outcome di compliance intraoperatoria è riportata in *Tabella 7*.

	Intervento in procedura Awake (39)	Conversione in anestesia generale (4)
Disturbo comportamentale organico	7 (18%)	0

Tabella 6: Disturbo comportamentale organico (1)

	Good intraoperative compliance (35)	Poor intraoperative compliance (8)
Disturbo comportamentale organico	7 (20%)	0

Tabella 7: Disturbo comportamentale organico (2)

Il disturbo comportamentale organico emerge come variabile non statisticamente significativa al confronto diretto.

4. Discussioni

L'intervento di Awake Surgery ad oggi è considerato il *gold standard* per la rimozione di gliomi in aree eloquenti. Infatti, la primaria indicazione all'intervento, è la rimozione dei cosiddetti *tumori eloquenti*, cioè di quei tumori localizzati in aree cerebrali critiche deputate alle funzioni linguistiche, alle funzioni sensorimotorie o ad altre funzioni cognitive; tra queste, la preservazione del linguaggio è il rationale più frequentemente e largamente riconosciuto per gli interventi di Awake (17). Infatti, i network cortico-sottocorticali responsabili della funzione linguistica sono numerosi, complessi e dipendenti dall'individualità del paziente, per cui si rende necessaria la definizione dei limiti funzionali di resezione del tumore tramite il mappaggio cerebrale intraoperatorio, più che nelle altre localizzazioni cerebrali.

Essendo l'Awake Surgery inserita in un contesto multidisciplinare che coinvolge neurochirurghi, neurologi, neurofisiologi, anestesisti e psicologi, l'eleggibilità del paziente all'intervento richiede un'analisi approfondita delle sue caratteristiche da tutte queste prospettive.

Ad oggi l'eleggibilità del paziente all'intervento è, in alcuni ambiti, fonte di dibattito, con attuali indicazioni e controindicazioni non ben definite dalla letteratura (17).

Di seguito, riportiamo i criteri di inclusione/esclusione del paziente che si ritrovano in letteratura, confrontandoli con i dati del nostro studio.

Esaminando l'età dei pazienti sottoposti all'intervento, osserviamo che l'Awake Surgery è in genere proposta a popolazioni adulte (17); nel nostro studio, c'è stato un solo caso pediatrico (17 anni), mentre per la restante popolazione l'età media si ritrova nel range di 44-50 anni (*Tabella 1*). Tuttavia, alcuni studi riportano l'applicazione della procedura anche nella popolazione pediatrica, in genere per bambini maggiori di 10 anni (18): come affermano *Huguet et al.* (19), un intervento Awake nei bambini dovrebbe essere attentamente valutato a causa della maggiore fragilità psicologica e dell'aumento dei rischi chirurgici; ciò non toglie che, se ben selezionati e preparati, i bambini possono ottenere un outcome simile a quello dei pazienti adulti.

Per quanto riguarda i criteri neurologici e neurochirurgici, come riportato dagli autori *Fiore et al.*, i criteri di esclusione più importanti per l'intervento sono deficit cognitivi e deficit motori gravi; seguono crisi epilettiche incontrollate, interventi neurochirurgici pregressi ed ipertensione endocranica (17). In uno studio, sono stati esclusi anche pazienti con ipotetica istologia tumorale aggressiva, processi espansivi di grandi dimensioni e lesioni multifocali (20). In relazione a questi ultimi dati, nel nostro studio estesi processi espansivi e presunta istologia maligna non hanno rappresentato delle controindicazioni: 21 pazienti su 43 hanno ricevuto diagnosi istologica di glioblastoma di grado IV secondo la classificazione WHO. Inoltre, questo dato non sembra essere predittore di fallimento della procedura Awake, né di scarsa compliance intraoperatoria, dato che 19 pazienti su 21 con glioblastoma hanno completato la procedura con ottima performance (*Tabella 1*).

Considerando ora i criteri anestesiológicos, criteri di esclusione più frequentemente riportati sono le patologie respiratorie e cardiovascolari, seguite da obesità, reflusso gastroesofageo severo e diabete mellito (17). La selezione anestesiológica effettuata sulla nostra popolazione rispecchia tali criteri: le comorbidità dei pazienti del nostro studio sono in linea con i dati condivisi dalla letteratura, ad eccezione per una paziente, la quale riportava in anamnesi storia di broncopneumopatia cronico ostruttiva, diabete mellito di tipo 2 e sovrappeso corporeo, ed ha comunque avuto accesso all'intervento.

Un'altra classe di criteri di selezione per il paziente Awake sono i criteri neuropsicologici. I criteri neuropsicologici di esclusione del paziente più frequentemente citati negli studi sono lo scarso livello di funzionamento cognitivo globale, definito da un punteggio sotto soglia al *MMSE (Mini Mental State Examination)*, in quanto impedirebbe ai pazienti una corretta comprensione e realizzazione delle procedure oppure deficit linguistici importanti, come l'afasia grave (17). *Santini et al.* hanno misurato il deficit linguistico sottoponendo i pazienti al test *BADA (Battery for Analysis of Aphasic Deficits)* ed hanno escluso dall'intervento pazienti che ottenevano una percentuale di errore superiore al 30%. Altri criteri di esclusione applicati sono la presenza di deficit attentivi ed alterazioni di funzioni esecutive, valutate tramite strumenti psicometrici standardizzati, come il *FAS (Word fluency test)*, il *TMT A e B (the Trail Making Test)* ed il *Digit Span test* (21).

Anche nella nostra popolazione la valutazione neuropsicologica è stata effettuata per ogni paziente, al fine di identificare disturbi del linguaggio o altri deficit cognitivi utilizzando test cognitivi standardizzati. Tra questi menzioniamo il *Mini Mental State Examination (MMSE)* per il decadimento cognitivo; il *Laiacona-Capitani Naming Test* ed il *Battery for Analysis of Aphasic Deficits (BADA)* per le funzioni linguistiche; il *15 Rey Word List (RWL)* per esaminare la memoria verbale a breve e lungo termine; il *Word Fluency (FAS)* per valutare la fluidità lessicale ed il *Frontal Assessment Battery (FAB)* per la valutazione delle funzioni esecutive.

In relazione allo scopo del nostro studio, la selezione del paziente all'intervento dal punto di vista psicologico è un tema che ad oggi risulta argomento di dibattito. C'è un crescente interesse per definire indicazioni di eleggibilità e criteri di inclusione/esclusione psicologici, dato che investigazioni sistematiche in letteratura risultano poco conclusive, soprattutto rispetto ad altri parametri precedentemente discussi.

Criteri psicologici di selezione del paziente

La selezione dei pazienti per l'Awake Surgery è uno step molto importante. La fase di veglia del paziente richiesta dall'Awake è una fase critica, caratterizzata da un importante stress emotivo, in cui il paziente deve rimanere cosciente, vigile e collaborare con il team chirurgico. Eventuali complicazioni come stati di agitazione, paura, intolleranza al dolore mettono a serio rischio la buona riuscita dell'intervento, e possono determinare l'impossibilità di completare la procedura del mappaggio cerebrale o la necessità di sedare il paziente fino alla conversione dell'intervento in anestesia generale, aumentando così il rischio di complicanze nel postoperatorio. Per tutta la durata dell'intervento, il team chirurgico deve poter fare affidamento sul fatto che il paziente rimanga stabile e che collabori quando richiesto.

È proprio su questo argomento che ad oggi la letteratura è più carente: ogni studio sulla procedura Awake rimarca come un'approfondita valutazione preoperatoria di tipo psicologico sia irrinunciabile nella selezione del paziente, per valutare lo stato psichico e stabilire la compatibilità del paziente a questo particolare tipo di intervento. Tuttavia,

raramente si ritrova negli studi scientifici una sezione dedicata alla definizione dei criteri psicologici di inclusione/esclusione del paziente, e, quando presente, non è supportata da evidenze particolari.

Ricercando nelle varie banche dati, ad oggi abbiamo riscontrato due lavori che si occupano dell'argomento in modo approfondito: la review *Indication and eligibility of glioma patients for awake surgery: A scoping review by a multidisciplinary perspective* (17) ed *Eligibility criteria and psychological profiles in patient candidates for awake craniotomy: a pilot study* (21).

- **Disturbi psichiatrici**

In molti studi, le malattie psichiatriche sono considerate controindicazioni all'intervento, per la possibilità che uno stato psichico alterato possa interferire con la partecipazione attiva del paziente durante la fase Awake. Quello che si teme è che uno stato ansioso del paziente possa comportare uno scarso autocontrollo in sala operatoria e quindi un'evoluzione scarsamente gestibile verso uno stato di paura e agitazione tali da dover richiedere una maggiore sedazione del paziente fino a una conversione in anestesia generale. Uno stato depressivo, invece, può ridurre il livello di tolleranza al dolore, problematica assai importante in un intervento con paziente sveglio, e provocare anche in questo caso un'agitazione eccessiva del paziente. Anche i disturbi di personalità possono essere una criticità per la cooperazione del paziente durante la fase Awake (21), (22).

Per quanto riguarda il nostro studio, disturbi psichiatrici pregressi non hanno rappresentato un criterio di esclusione; è comunque importante ribadire che non ci siamo ritrovati ad escludere, e pertanto a gestire in sala operatoria, pazienti con disturbi psicotici o in fase di scompenso psichiatrico acuto. Dei 43 pazienti partecipanti al nostro studio, 3 pazienti avevano diagnosi pregressa di depressione maggiore, 4 pazienti avevano diagnosi di disturbo d'ansia, 3 pazienti diagnosi di disturbo di personalità, 5 pazienti sindrome ansioso-depressiva mista, per un totale di 15 pazienti con anamnesi psichiatrica positiva. Di questi 15 pazienti, 11 hanno completato la procedura in Awake e 4 sono stati convertiti in anestesia generale; per quanto riguarda la collaborazione

intraoperatoria, 8 pazienti hanno manifestato una buona collaborazione, 7 pazienti hanno sviluppato una *Poor intraoperative compliance* (Tabella 3).

Analizzando statisticamente questi dati, emerge che l'anamnesi psichiatrica è un forte predittore di scarsa compliance intraoperatoria: pazienti con diagnosi pregressa di disturbo psichiatrico hanno un rischio di manifestare uno stato di agitazione durante l'intervento tale da mettere a rischio la procedura Awake di 30,1 volte maggiore rispetto a chi ha diagnosi muta (Odds Ratio (OR) = 30,1; p=0,005; Intervallo di confidenza (IC) al [95%] = [2.7 - 331.1]). Nello specifico, è stato calcolato un *Odds ratio* di 65,5 per chi aveva diagnosi di depressione maggiore (OR = 64,50; p = 0,025, IC [95%] = [1,7– 2462,3]), di 41,7 per diagnosi di disturbo d'ansia (OR = 41,7; p = 0,029, IC [95%] = [1,5– 1185,8]), di 316,6 per diagnosi di disturbo di personalità (OR = 316,6; p = 0,034, IC [95%] = [1,5– 64820,8]).

Inoltre, osservando i dati in *Tabella 2*, possiamo notare che dei 4 pazienti convertiti in anestesia generale sul totale del campione, tutti presentavano anamnesi psichiatrica pregressa. Si tratta di un dato forte, che è in linea con la letteratura, secondo cui l'anamnesi psichiatrica viene considerata un potenziale criterio di esclusione. Tuttavia, analizzando statisticamente questa correlazione, non emerge una significatività statistica, probabilmente a causa della scarsa numerosità del campione e del ridotto numero di pazienti che hanno subito una conversione in anestesia generale.

Questi risultati sono quindi in linea con i criteri di selezione del paziente che si ritrovano in letteratura, da cui emerge che l'anamnesi psichiatrica pregressa viene considerata un criterio di esclusione: *Santini et al.* considerano la presenza di disturbi psichiatrici generici come controindicazione all'eleggibilità del paziente Awake (21), *Fiore et al.* considerano la positività a una diagnosi psichiatrica, quale disturbo di personalità, disturbo ossessivo-compulsivo e depressione, come un criterio di esclusione "ben stabilito" (17).

Il nostro studio dimostra come l'anamnesi psichiatrica positiva per depressione, disturbo d'ansia e disturbo di personalità sia un fattore prognostico sfavorevole per la buona riuscita dell'intervento Awake, in particolare per la cooperazione del paziente durante l'intervento. Tuttavia, non si qualifica come controindicazione assoluta all'intervento, dal

momento che non sussiste una correlazione significativa con l'outcome di fallimento dell'Awake Surgery. Questo dato potrebbe essere dovuto alla buona tollerabilità della procedura Awake, per la quale potrebbero non esistere controindicazioni assolute di carattere psicologico, ma piuttosto dei fattori di "warning" che potrebbero rendere più difficoltoso il compimento della procedura, e come tali, rendere il paziente meritevole di maggior attenzione e gestione psicologica e/o anestesiológica.

- **Sintomatologia ansioso-depressiva reattiva**

La fase preoperatoria di valutazione psicologica del paziente prevede la valutazione del suo stato psicopatologico reattivo preoperatorio. Sebbene certi livelli di ansia e deflessione dell'umore sono considerati fisiologicamente normali in relazione alla situazione che sta vivendo il paziente, lo scopo di questa valutazione è stato quello di stabilire se la sintomatologia ansioso-depressiva reattiva preoperatoria fosse tale da predire una mancata collaborazione durante la fase Awake. Oltre al giudizio clinico, lo stato psichico del paziente è stato approfondito somministrando nelle settimane antecedenti l'intervento tre tipi di test psicometrici in grado di valutare in modo quantitativo, oltre che qualitativo, lo stato psicopatologico dei pazienti: *State-Trait Anxiety Inventory – Forma Y (STAI-Y1 e STAI-Y2)*, *Beck Depression Inventory – Second Edition (BDI-II)* e *Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90R)*.

Lo *STAI-Y (State-Trait Anxiety Inventory)* è un questionario formato da 40 item, ai quali il soggetto deve rispondere in termini di intensità (da "quasi mai" a "quasi sempre"); gli item sono raggruppati in due scale, la scala 1 misura l'ansia di stato, cioè l'ansia situazionale e transitoria che la persona manifesta in un dato contesto, la scala 2 valuta l'ansia di tratto, cioè l'ansia come tratto di personalità stabile e duraturo (16).

Il test *BDI-II (Beck Depression Inventory)* è composto da 21 domande ai quali il partecipante deve rispondere con l'affermazione che meglio descrive il proprio stato emotivo; questo test valuta la gravità dei sintomi depressivi del soggetto, indagando l'area somatico-affettiva, cioè la tristezza, la perdita di interesse, i disturbi del sonno e dell'appetito, la difficoltà di concentrazione, e l'area cognitiva, che riguarda l'autocritica, il pessimismo o il senso di colpa (16).

Il questionario *SCL-90-R (Symptom Checklist-90)* valuta lo stato psicologico e psicopatologico dell'individuo; il partecipante deve indicare il grado di disagio o la frequenza con cui ha sperimentato i sintomi riportati in ognuna delle 90 domande del questionario. Il test restituisce un profilo dei sintomi psicologici del paziente distinguendo nove dimensioni: somatizzazione (SOM), ossessività-compulsività (O-C), ipersensibilità interpersonale (I-S), depressione (DEP), ansia (ANX), ostilità (HOS), ansia fobica (PHOB), ideazione paranoide (PAR) e psicotismo (PSY). Tre indici globali completano la valutazione: global severity index (GSI), Positive Symptom Total (PST) e Positive Symptom Distress Index (PSDI) (16).

Tutti i pazienti del nostro studio hanno svolto questi tre test psicometrici in fase preoperatoria, ad eccezione di 4 pazienti con sindrome frontale, per i quali la loro ridotta capacità critica rendeva non attendibile le risposte ai test. Inoltre, per ulteriori 4 pazienti non è stato possibile recuperare i test svolti, perciò non sono stati considerati nell'analisi.

La *Tabella 4* e la *Tabella 5* riportano le medie dei punteggi ottenuti dai pazienti nei vari test, in punti T per *STAI-Y* e *SCL-90-R* e in percentili per il *BDI-II*. Per quanto riguarda l'outcome di compliance intraoperatoria (*Tabella 5*), analizzando statisticamente i dati, i test *STAI-Y1* e *STAI-Y2* risultano essere statisticamente significativi nel predire la compliance intraoperatoria del paziente e si candidano quindi come fattori predittivi di outcome nei pazienti sottoposti ad Awake Surgery.

Secondo i risultati, c'è una relazione significativa tra l'aumento del punteggio T del test *STAI-Y* e l'aumento del rischio di manifestare uno stato di agitazione in sede intraoperatoria, con un Odds ratio di 1,097 per la forma *Y1* (scala dell'ansia di stato; OR = 1,097; p = 0,037, IC [95%] = [1,0 – 1,20]), e con un Odds ratio di 1,132 per la forma *Y2* (scala dell'ansia di tratto; OR = 1,132; p = 0,025, IC [95%] = [1,01– 1,26]). Ciò significa che per ogni aumento unitario del punteggio T dello *STAI-Y*, il rischio per il paziente di avere una scarsa compliance intraoperatoria aumenta del 9,7% e del 13,7% (a seconda della forma *Y1* o *Y2*) rispetto al rischio di non manifestarlo; un punteggio STAI più alto si associa quindi a un aumentato rischio di difficile collaborazione da parte del paziente durante l'intervento. Infatti, possiamo ben osservare come ci sia una differenza tra le medie di

punteggio dei pazienti con buona compliance rispetto a quelli con scarsa compliance di circa 9 punti per la forma *Y1* e di circa 8 punti per la forma *Y2* (*Tabella 5*), la quale differenza risulta statisticamente significativa.

Si tratta di un risultato interessante, che potrebbe essere considerato sia per comprendere chi siano potenzialmente i soggetti da attenzionare maggiormente sulla base del punteggio STAI ottenuto, sia per stabilire un punteggio *cut-off* nel questionario *STAI-Y* sulla base del quale orientarsi nella selezione del paziente all'intervento. *Santini et al.*, riscontrano che l'ansia e la paura del dolore emersi dai questionari psicologici (tra cui lo *STAI-Y*) sottoposti ai pazienti siano da considerare "segni di allarme" in grado di compromettere la collaborazione del paziente in sede intraoperatoria (21). In aggiunta, anche *Fiore et al.* riconoscono che l'ansia e la paura del paziente correlate all'intervento siano dei fattori critici per una buona cooperazione in fase Awake, e sottolineano l'importanza di indagare in particolare la sintomatologia ansiosa per stabilirne la gravità o per gestirla pre-operatoriamente con un lavoro a livello psicologico.

Per quanto riguarda gli altri due test, confrontando le medie dei punteggi ottenuti possiamo comunque individuare un trend: i pazienti con buona collaborazione intraoperatoria hanno ottenuto delle medie di punteggio ai test più basse rispetto a quelli che hanno manifestato una scarsa compliance (*Tabella 5*). Questo andamento è vero soprattutto per il *BDI-II*, in cui c'è una differenza tra le medie di punteggio maggiore di 10 punti e per il *SCL-90-R* nelle dimensioni di fobia (PHOB), ansietà (ANX), ossessione-compulsione (OC) con differenze di medie di punteggio tra i 4 e i 6 punti.

Inoltre, considerando l'outcome di conversione in anestesia generale, assistiamo a una differenza tra le medie di punteggio di ben 21 punti per il test *BDI-II*, e di 10-12 punti per alcune dimensioni dell'*SCL-90-R*, quali ossessione-compulsione (OC, 10 punti), ostilità (HOS, 10 punti) e fobia (PHOB, 13 punti).

Sebbene queste ultime differenze tra le medie dei punteggi non raggiungano il livello di significatività statistica, è bene notare come questo andamento compare proprio nelle dimensioni dei test attribuibili ai disturbi dello spettro ansioso e depressivo, quali il *BDI-II* e le dimensioni di ansia, fobia e ossessione-compulsione del *SCL-90-R*.

Quest'andamento generale dei punteggi ai test, anche se non confermato statisticamente, può fornire un'indicazione che potrebbe essere utile per ulteriori indagini o considerazioni.

- **Disturbo comportamentale organico – Sindrome frontale**

La sindrome frontale può essere rilevata in pazienti affetti da tumore cerebrale. Si tratta di un quadro clinico caratterizzato da deficit cognitivi e/o disturbi emotivo-comportamentali, dovuti a lesioni nel circuito fronto- limbico. A livello cognitivo risultano compromesse le capacità attentive e di pianificazione delle azioni: si assiste a un deficit di focalizzazione e mantenimento dell'attenzione volontaria, un inadeguato impiego di strategie di Problem Solving e tendenza alla perseverazione. A livello emotivo/comportamentale si manifestano due disturbi comportamentali, uno di tipo "disinibito" caratterizzato da eccessiva disinibizione, instabilità affettiva, atteggiamento fatuo, impulsività, inappropriatelyzza, incapacità di inibire risposte comportamentali incongrue con l'ambiente circostante e un altro di tipo apatico-abulico. In entrambi i tipi di disturbi è presente ridotta capacità di insight ed autocritica fino all'anosognosia.

Di fronte a questo tipo di pazienti, è descritta una minore cooperazione e partecipazione attiva ai test sottoposti durante l'intervento. Nonostante dalla letteratura non emerga una chiara controindicazione all'intervento per pazienti con sindrome frontale, si riscontra un orientamento a escludere questi pazienti: gli autori *Santini et al.* suggeriscono di valutare la gravità della sindrome frontale tramite il test *Frontal Behaviour Questionnaire*, e di escludere pazienti che abbiano ottenuto un punteggio sotto-range (21).

Nel nostro studio, 7 sono stati i pazienti con disturbo comportamentale organico che sono stati sottoposti a procedura Awake. Come riportato in *Tabella 6* e in *Tabella 7*, di questi pazienti tutti e 7 hanno completato l'intervento in *Full Awake Anesthesia* e tutti hanno mantenuto una buona cooperazione durante l'intervento. Questo dato è in contrapposizione con le indicazioni che si ritrovano in letteratura ad escludere pazienti con sindrome frontale. Il nostro è tuttavia un elemento da considerare con riserva per la scarsa numerosità del campione. Inoltre, per tutti e 7 i pazienti si trattava di un disturbo

comportamentale di entità lieve o moderata ed i pazienti mostravano un livello di motivazione, capacità di comprensione e critica e collaborazione che sono stati considerati sufficienti per l'accesso all'intervento di tipo Awake.

5. Conclusioni

Ad oggi, la selezione del paziente Awake dal punto di vista psicologico rimane poco definita. Non è possibile far riferimento, in termini di linee guida nazionali ed internazionali, a criteri di eleggibilità a livello psicologico/psichiatrico standardizzati, né sono indicati test psicometrici specifici ed omogenei da somministrare per la selezione del paziente.

Nel nostro studio abbiamo preso in considerazione diversi elementi del profilo psicologico del paziente al fine di trovare una correlazione significativa con l'outcome di buona riuscita dell'intervento. Dai risultati ottenuti, emergono fattori che correlano significativamente con l'outcome di scarsa compliance intraoperatoria, però non vi sono fattori in grado di predire il fallimento della procedura Awake, cioè la conversione in anestesia generale.

Questo risultato può essere sì dovuto alla limitata numerosità del campione, ma potrebbe essere interpretato a sostegno del fatto che non sussistano controindicazioni assolute all'intervento Awake, ma piuttosto che ci siano dei fattori "warning", in presenza dei quali, il paziente deve essere attenzionato e gestito maggiormente a livello psicologico o anestesilogico.

Tra gli elementi presi in considerazione, possiamo affermare che l'anamnesi psichiatrica positiva per depressione, disturbo d'ansia e disturbo di personalità e punteggi elevati ai test *STAI-Y1* e *STAI-Y2* risultano fattori predittivi sfavorevoli per la compliance intraoperatoria: lo stato psicologico di tali pazienti comporta un maggior rischio di sviluppare uno stato di agitazione durante la fase Awake, che può compromettere la riuscita dell'intervento. Questi dati sono in linea con l'orientamento che si riscontra in letteratura per quanto riguarda i criteri psicologici di selezione del paziente.

Detto ciò, sottolineiamo come nel nostro studio ci siano stati pazienti psicologicamente critici che sono stati attenzionati e che hanno svolto un lavoro di preparazione psicologica e multidisciplinare nelle settimane preparatorie all'intervento, il quale verosimilmente ha avuto un valore rilevante nel consentire la riuscita della procedura Awake ed un'ottima collaborazione intraoperatoria. Ciò suggerisce come una gestione

ottimale e personalizzata di un paziente con aspetti psicologici critici possa comunque garantire una buona compliance durante l'intervento. Rimarchiamo anche l'importanza della gestione anestesiológica intraoperatoria.

In conclusione, possiamo affermare che, grazie alla buona tollerabilità chirurgica della procedura Awake, la controindicazione assoluta all'intervento di Awake Surgery per pazienti con anamnesi psichiatrica positiva citato in letteratura, non dovrebbe essere generalizzata a tutti i casi, ma che sia necessario approfondire la storia anamnestica del singolo paziente e capire se sia possibile gestire il suo stato psichico tramite uno specifico lavoro psicologico prima dell'intervento e adottare misure aggiuntive o personalizzate in sala operatoria, o se, al contrario, sia talmente severo da impedire una motivazione e cooperazione sufficiente durante l'intervento.

6. Bibliografia

1. Ottenhausen, M., Krieg, S. M., Meyer, B., & Ringel, F. (2015). Functional preoperative and intraoperative mapping and monitoring: increasing safety and efficacy in glioma surgery, *Neurosurgical Focus FOC*, 38(1), E3. Retrieved May 1, 2023
2. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2559-65. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4818. Epub 2012 Apr 23. PMID: 22529254.
3. Bu LH, Zhang J, Lu JF, Wu JS. Glioma surgery with awake language mapping versus generalized anesthesia: a systematic review. *Neurosurg Rev*. 2021 Aug;44(4):1997-2011. doi: 10.1007/s10143-020-01418-9. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33089447.
4. Kim SH, Choi SH. Anesthetic considerations for awake craniotomy. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2020 Jul 31;15(3):269274. doi: 10.17085/apm.20050. PMID: 33329824; PMCID: PMC7713838.
5. Li T, Bai H, Wang G, Wang W, Lin J, Gao H, Wang L, Xia L, Xie X. Glioma localization and excision using direct electrical stimulation for language mapping during awake surgery. *Exp Ther Med*. 2015 May;9(5):1962-1966. doi: 10.3892/etm.2015.2359. Epub 2015 Mar 16. PMID: 26136923; PMCID: PMC4471693.
6. Sporns O. Structure and function of complex brain networks. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013 Sep;15(3):247-62. doi: 10.31887/DCNS.2013.15.3/osporns. PMID: 24174898; PMCID: PMC3811098.)
7. Fiorenzo Conti, Piero Paolo Battaglini, Belluardo N, Fabrizio Benedetti, Fabio Benfenati, Roberto Bottinelli, Et Al. (2005). *Fisiologia Medica*. Milano : Edi-Ermes.
8. Mohammed N, Narayan V, Patra DP, Nanda A. Louis Victor Leborgne ("Tan"). *World Neurosurg*. 2018 Jun;114:121-125. doi: 10.1016/j.wneu.2018.02.021. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29452328.

9. Nasios G, Dardiotis E, Messinis L. From Broca and Wernicke to the Neuromodulation Era: Insights of Brain Language Networks for Neurorehabilitation. *Behav Neurol*. 2019 Jul 22;2019:9894571. doi: 10.1155/2019/9894571. PMID: 31428210; PMCID: PMC6679886.
10. Rossi M, Sciortino T, Conti Nibali M, Gay L, Viganò L, Puglisi G, Leonetti A, Howells H, Fornia L, Cerri G, Riva M, Bello L. Clinical Pearls and Methods for Intraoperative Motor Mapping. *Neurosurgery*. 2021 Feb 16;88(3):457-467. doi: 10.1093/neuros/nyaa359. PMID: 33476393; PMCID: PMC7884143.
11. Sokhal N, Rath GP, Chaturvedi A, Dash HH, Bithal PK, Chandra PS. Anaesthesia for awake craniotomy: A retrospective study of 54 cases. *Indian J Anaesth*. 2015 May;59(5):300-5. doi: 10.4103/0019-5049.156878. PMID: 26019355; PMCID: PMC4445152.
12. Kim SH, Choi SH. Anesthetic considerations for awake craniotomy. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2020 Jul 31;15(3):269-274. doi: 10.17085/apm.20050. PMID: 33329824; PMCID: PMC7713838.
13. Bonifazi S, Passamonti C, Vecchioni S, Trignani R, Martorano PP, Durazzi V, Lattanzi S, Mancini F, Ricciuti RA. Cognitive and linguistic outcomes after awake craniotomy in patients with high-grade gliomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Nov;198:106089. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106089. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32738586.
14. Morshed RA, Young JS, Lee AT, Berger MS, Hervey-Jumper SL. Clinical Pearls and Methods for Intraoperative Awake Language Mapping. *Neurosurgery*. 2021 Jul 15;89(2):143-153. doi: 10.1093/neuros/nyaa440. PMID: 33289505; PMCID: PMC8279835.
15. Suero Molina E, Schipmann S, Mueller I, Wölfer J, Ewelt C, Maas M, Brokinkel B, Stummer W. Conscious sedation with dexmedetomidine compared with asleep-awake-asleep craniotomies in glioma surgery: an analysis of 180 patients. *J Neurosurg*. 2018 Nov 1;129(5):1223-1230. doi: 10.3171/2017.7.JNS171312. PMID: 29328000.
16. <https://www.giuntipsy.it/>

17. Fiore G, Abete-Fornara G, Forgione A, Tariciotti L, Pluderi M, Borsa S, Bana C, Cogiமானian F, Vergari M, Conte V, Caroli M, Locatelli M, Bertani GA. Indication and eligibility of glioma patients for awake surgery: A scoping review by a multidisciplinary perspective. *Front Oncol.* 2022 Sep 21;12:951246. doi: 10.3389/fonc.2022.951246. PMID: 36212495; PMCID: PMC9532968.
18. Nossek E, Matot I, Shahar T, Barzilai O, Rapoport Y, Gonen T, Sela G, Korn A, Hayat D, Ram Z. Failed awake craniotomy: a retrospective analysis in 424 patients undergoing craniotomy for brain tumor. *J Neurosurg.* 2013 Feb;118(2):243-9. doi: 10.3171/2012.10.JNS12511. Epub 2012 Nov 2. PMID: 23121432.
19. Huguet L, Lohkamp LN, Beuriat PA, Desmurget M, Baptiste L, Szathmari A, Mottolese C, Di Rocco F. Psychological aspects of awake brain surgery in children-interests and risks. *Childs Nerv Syst.* 2020 Feb;36(2):273-279. doi: 10.1007/s00381-019-04308-8. Epub 2019 Jul 27. PMID: 31352575.
20. Pereira LC, Oliveira KM, L'Abbate GL, Sugai R, Ferreira JA, da Motta LA. Outcome of fully awake craniotomy for lesions near the eloquent cortex: analysis of a prospective surgical series of 79 supratentorial primary brain tumors with long follow-up. *Acta Neurochir (Wien).* 2009 Oct;151(10):1215-30. doi: 10.1007/s00701-009-0363-9. PMID: 19730779.
21. Santini B, Talacchi A, Casagrande F, Casartelli M, Savazzi S, Procaccio F, Gerosa M. Eligibility criteria and psychological profiles in patient candidates for awake craniotomy: a pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2012 Jul;24(3):209-16. doi: 10.1097/ANA.0b013e3182464aec. PMID: 22367187.
22. Hejrati N, Spieler D, Samuel R, Regli L, Weyerbrock A, Surbeck W. Conscious Experience and Psychological Consequences of Awake Craniotomy. *World Neurosurg.* 2019 Sep;129:e381-e386. doi: 10.1016/j.wneu.2019.05.156. Epub 2019 May 25. PMID: 31136840.