

Riabilitazione cognitiva in pazienti neuro-oncologici: tre casi clinici

Chiara Zucchella¹, Andrea Pace², Francesco Pierelli^{1,3}, Michelangelo Bartolo¹

Abstract

Cognitive impairment is one of the most common neurological disorders in neuro-oncological patients, linked with morbidity, disability, and poor quality of life. As pharmacologic interventions have not yet proven effective in the treatment of cognitive deficits, cognitive rehabilitation could represent an alternative approach. This paper presents three case studies, describing the cognitive intervention and discussing its effectiveness in the light of current evidence.

Keywords: Neuro-oncology; Neuropsychology; Rehabilitation; Cognitive deficits
Cognitive rehabilitation in neuro-oncological patients: three case reports
CMI 2012; 6(2): 67-73

- ¹ UOC Neuroriabilitazione, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo NEUROMED, Pozzilli (Isernia)
² SSD Neurologia, IRCCS Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma
³ Dipartimento di Scienze Medico-chirurgiche e biotecnologie, "Sapienza" Università di Roma

INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi 50 anni si è assistito a un rilevante sviluppo delle terapie mediche e chirurgiche rivolte ai pazienti affetti da tumore del sistema nervoso centrale. Tuttavia, a fronte di una maggiore aspettativa di vita, spesso questi pazienti presentano, oltre a disturbi motori, anche deficit cognitivi e comportamentali. Dal punto di vista epidemiologico, la percentuale di pazienti neuro-oncologici che presenta deficit cognitivi, rilevati con valutazioni neuropsicologiche formali, risulta estremamente importante [1-4], variando dal 29% in pazienti con glioma di basso grado non sottoposti a radioterapia [5] fino al 90% riportato per pazienti affetti da altri tumori cerebrali e sottoposti a trattamento radio- o chemioterapico [3,6-10].

Ad oggi l'esatta fisiopatologia dei disturbi cognitivi non è stata del tutto chiarita e tra le diverse cause è possibile individuare il tumore stesso (da considerare in termini di sede, dimensione, progressione e tasso di crescita) e le complicanze neurologiche correlate al

tumore, tra cui l'epilessia [2,11-15]. È documentato che anche gli stessi trattamenti, chirurgico, radioterapico, chemioterapico, possono avere effetti collaterali sul versante cognitivo [14,16,17].

Nonostante il notevole impatto che tali disturbi determinano sull'autonomia dei pazienti e sulla loro qualità di vita [18,19], pochi studi hanno indagato le strategie per prevenire o trattare le alterazioni neuropsicologiche in questa popolazione.

Perché descriviamo questi casi

La presenza di disturbi cognitivi in corso di patologia oncologica è frequente, incide significativamente sulla qualità di vita e sull'autonomia del paziente, ma è spesso sottovalutata.

La valutazione neuropsicologica permette l'inquadramento delle funzioni cognitive e la definizione di un programma riabilitativo individuale volto al recupero o alla compensazione dei deficit

Corresponding author
Dott.ssa Chiara Zucchella
UOC Neuroriabilitazione
IRCCS Istituto
Neurologico Mediterraneo
NEUROMED
Via Atinense 18
86077 Pozzilli, Isernia
Cell.: 349.2116493
chiara.zucchella@gmail.com

Ad oggi non esistono terapie farmacologiche efficaci nel trattamento dei deficit cognitivi in generale, e in particolare nei pazienti affetti da tumore cerebrale [20]. La riabilitazione neuropsicologica potrebbe pertanto rappresentare un approccio alternativo. Sebbene in letteratura vi siano numerosi studi a sostegno dell'efficacia della riabilitazione cognitiva in pazienti affetti da diverse patologie neurologiche (ictus cerebrale, trauma cranico, sclerosi multipla, malattie neurodegenerative quali malattia di Alzheimer e malattia di Parkinson) [21-28], per quanto riguarda l'utilizzo della riabilitazione cognitiva nei pazienti neuro-oncologici le evidenze sono ancora limitate [29].

Di seguito saranno presentati e discussi tre casi di pazienti affetti da patologia oncologica del sistema nervoso centrale, con differenti diagnosi istologica, il cui trattamento ha previsto un primo approccio di tipo chirurgico e successivamente un intervento di natura riabilitativa. Tali pazienti sono rappresentativi della popolazione che tipicamente affrisce ai reparti di neuroriabilitazione.

CASI CLINICI

I casi qui riportati fanno parte di una più ampia casistica di soggetti affetti da neoplasia primitiva del sistema nervoso centrale, trattati chirurgicamente e ricoverati presso l'UOC Neuroriabilitazione dell'IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo NEUROMED [30].

Tutti i pazienti sono stati valutati dal punto di vista neuropsicologico con una batteria di strumenti standardizzati che comprendeva: *Mini Mental State Examination* [31], *Digit Span* [32], Test di Corsi [32], 15 Parole di Rey [33], Test di Memoria Logica [34], *Frontal Assessment Battery* [35], Matrici Colorate di Raven [36], Matrici attentive [36], *Trail Making Test Part A e B* [37], Figura complessa di Rey (copia) [38], Fluenza fonologica [39], Fluenza semantica [36].

L'intervento di riabilitazione cognitiva consisteva in 16 sedute individuali della durata di un'ora, condotto in quattro sessioni alla settimana, per un periodo complessivo di trattamento di 4 settimane. Le sessioni prevedevano l'esecuzione di esercizi al computer volti ad allenare: orientamento spazio-temporale, funzioni mnesiche, attenzione, abilità di critica, ragionamento logico e astrazione, funzioni visuo-spaziali. In ciascuna seduta era anche proposto l'ap-

prendimento di strategie metacognitive e di *problem-solving*, utilizzabili dai pazienti nelle situazioni di vita quotidiana. La selezione dei singoli esercizi, la cui difficoltà poteva essere gradualmente aumentata, veniva effettuata dal neuropsicologo sulla base delle specifiche esigenze riabilitative di ciascun paziente. La valutazione basale e quella di follow-up dopo l'intervento cognitivo venivano eseguite da due differenti psicologi, entrambi con competenze specifiche in ambito neuropsicologico.

Per tutti i pazienti si trattava di una prima diagnosi; tutti hanno effettuato l'intervento cognitivo prima di iniziare i trattamenti antitumorali (radioterapia, chemioterapia). In tutti i casi il trattamento cognitivo era inserito nell'ambito di un progetto riabilitativo che comprendeva anche fisioterapia e terapia occupazionale.

Caso 1. Riguarda un maschio di 74 anni, destrimane, con 7 anni di scolarità. Il paziente aveva eseguito una RM encefalo con mezzo di contrasto a causa del persistere, da circa tre mesi, di disturbi del linguaggio, di tipo *afasia nominum*, associati a riduzione del visus e ipostenia all'emisoma destro. L'indagine neuroradiologica aveva evidenziato la presenza di lesione espansiva in sede frontale sinistra con edema perilesionale, che al successivo esame istologico era risultata compatibile con glioblastoma (IV grado WHO). Il paziente era stato sottoposto a valutazione neurochirurgica e quindi a intervento per asportazione della lesione. All'ingresso nel reparto di Neuroriabilitazione, dopo 9 giorni dall'intervento chirurgico, il paziente risultava vigile, collaborante, parzialmente orientato nello spazio e nel tempo, orientato rispetto alle cose e alle persone, disfagico. La deambulazione era possibile solo per circa 1-2 metri con doppio appoggio e andatura di tipo atassico. L'autonomia nelle attività della vita quotidiana (ADL) risultava ridotta. Il quadro cognitivo era caratterizzato da disturbi mnesici, attentivi e a carico delle abilità logico-esecutive (Tabella I).

Caso 2. Riguarda una donna di 59 anni, destrimane, con 11 anni di scolarità, la cui malattia era esordita con sintomatologia caratterizzata da nausea e vomito. Gli esami neuroradiologici (TC e RM con mdc) evidenziavano nella fossa cranica posteriore la presenza di tre lesioni solide extraparenchimali; la paziente era quindi sottoposta a intervento neurochirurgico per asportazione della lesione che, all'esame istopatologico risultava essere un meningioma psammoma-

Test	Caso 1		Caso 2		Caso 3	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Mini Mental State Examination	25,2	26,2	18,4*	24,9	26,9	30
Digit Span	4,5	4,5	3*	5	3,75	4,75
Test di Corsi	4,5	4,5	3*	5,25	2,75*	4,75
15 Parole di Rey (rievocazione immediata)	13,9*	17,9*	22,3*	29,3	25	41
15 Parole di Rey (rievocazione differita)	2,9*	3,9	4,7	10,7	1,5*	7,5
Test di memoria logica (rievocazione immediata)	3,2	3,7	6	6,6	1,4*	5,8
Test di memoria logica (rievocazione differita)	2,5	3	5,6	6,8	0,6*	5,6
Frontal Assessment Battery	14,3	14,3	11,5*	14,5	13,3	15,3
Matrici Colorate di Raven 47	19	21	15,5*	17*	16*	33
Matrici attentive	30*	32	17,5*	26,2*	13,5*	50,5
Trial Making Test Part A	108*	98*	124*	96*	175*	126*
Trial Making Test Part B	294*	283*	311*	245	326*	264
Figura complessa di Rey – copia	5,9*	9,8*	17,5*	22,5*	15,5*	27,5*
Fluenza fonologica	17	22	15	16	3*	25
Fluenza semantica	26	28	17	31	8	30

Tabella I. *Punteggi ai test neuropsicologici pre- e post- training cognitivo*

* punteggi al di sotto dei valori normativi di riferimento

toso (I grado WHO). Il trasferimento in Neuroriabilitazione avveniva dopo 13 giorni dall'intervento chirurgico. All'ingresso la paziente appariva vigile, collaborante, in grado di eseguire ordini semplici. Dal punto di vista motorio presentava grave emiparesi sinistra, con possibili movimenti di apertura-chiusura della mano e di flessione del ginocchio. La paziente richiedeva assistenza per tutte le ADL di base. Alla valutazione neuropsicologica vi era il riscontro di deficit cognitivi multisettoriali (Tabella I).

Caso 3. Riguarda un maschio di 56 anni, destrimane, con 13 anni di scolarità. La malattia era esordita con episodio critico a secondaria generalizzazione di tipo tonico-clonica. Sottoposto a esame TC e RM encefalo con mdc, si rilevava la presenza di lesione eteroformata intra-assiale con componente solida a sede fronto-temporo-insulare destra. Il paziente veniva quindi sottoposto a intervento neurochirurgico per asportazione della neoformazione, che all'esame istopatologico risultava compatibile con oligoastrocitoma II grado WHO. All'ingresso in Neuroriabilitazione, dopo 9 giorni dall'intervento neurochirurgico, il paziente risultava vigile, orientato e collaborante, sebbene fosse evidente un lieve rallentamento ideomotorio, caratterizzato da un aumento della latenza nelle risposte anche a domande semplici. All'esame obiettivo vi era evidenza di moderata ipostenia all'emisoma sinistro. La stazio-

ne eretta era possibile con base allargata e supervisione. Era possibile la deambulazione solo con assistenza diretta e per pochi passi. Non vi erano evidenti deficit delle sensibilità. Il profilo cognitivo risultava caratterizzato da deficit a carico delle funzioni mnesiche e delle abilità logiche e attentive (Tabella I).

RISULTATI

Nella Tabella I sono raccolti i punteggi ottenuti dai tre pazienti nei singoli test neuropsicologici prima e dopo il training cognitivo; i punteggi riportati corrispondono ai punteggi corretti per età e scolarità secondo i dati normativi sulla popolazione italiana. In considerazione del ridotto numero di soggetti, non è stata effettuata un'analisi statistica sul gruppo; di seguito vengono comunque indicati i risultati del trattamento per ogni singolo paziente.

Nel caso 1, alla valutazione post-training emerge un miglioramento delle funzioni mnesiche a maggiore componente strategica e una riduzione dei tempi di esecuzione nelle prove attentive.

Dopo il trattamento, il caso 2 migliora le performance attentive in termini di tempo e di accuratezza, oltre alla funzionalità frontale.

Il caso 3 evidenzia, alla valutazione finale, un miglioramento generalizzato dell'efficienza cognitiva, che interessa sia le funzioni mnesiche sia le abilità logico-esecutive.

Domande che il medico dovrebbe porsi trovandosi davanti a casi di questo tipo

- Sono presenti disturbi cognitivi? Il paziente o i familiari li riferiscono?
- Tali disturbi interferiscono con l'autonomia del paziente nella vita quotidiana, nell'attività lavorativa o limitano la sua partecipazione sociale?
- Ci sono i presupposti per una presa in carico riabilitativa, anche sul versante cognitivo? Quali obiettivi ci si può realisticamente porre?

DISCUSSIONE

I dati ottenuti dai casi proposti indicano che l'esecuzione di un intervento cognitivo in fase precoce, dopo l'intervento chirurgico, sembra avere effetti positivi in termini di efficienza cognitiva in relazione alle funzioni trattate in pazienti affetti da tumore cerebrale indipendentemente dalla diagnosi istologica. In particolare, l'effetto della riabilitazione appare più rilevante per le funzioni logico-esecutive, verosimilmente grazie all'acquisizione di strategie compensatorie. Tale effetto positivo, sebbene non sempre consenta di riportare la prestazione entro i valori normali di riferimento, è da intendersi in un'ottica riabilitativa di riduzione della disabilità e facilitazione alla partecipazione.

Questi risultati sono coerenti con precedenti studi che, seppur impiegando approcci riabilitativi differenti, hanno dimostrato l'efficacia di interventi di riabilitazione cognitiva in questa popolazione, condotti in fase post-acute [29,40,41].

Sherer e colleghi [40] hanno dimostrato che un intervento di terapia cognitiva e vocazionale risulta efficace nel migliorare indipendenza e produttività dei pazienti. Locke e collaboratori [41], combinando un intervento di riabilitazione cognitiva con tecniche di *problem-solving*, hanno riportato un effetto positivo del training in termini di apprendimento di strategie per la gestione di problematiche quotidiane, mentre Gehring e colleghi [29] hanno descritto un training di riabilitazione computerizzata associato all'insegnamento di strategie compensatorie con effetti positivi nel breve termine sui disturbi soggettivamente riferiti dai pazienti, e nel lungo termine sulle performance cognitive.

Da questi studi emerge che la riabilitazione cognitiva, intesa come l'insieme delle procedure e degli strumenti volti al recupero e/o alla compensazione dei deficit, appare un metodo efficace di intervento [42].

La peculiarità dell'approccio proposto nei casi descritti risiede nella precocità dell'intervento cognitivo, che viene avviato già in

fase acuta, mediamente entro due settimane dall'intervento chirurgico; la necessità di intervenire rapidamente è infatti ancora più pressante in questa tipologia di pazienti in cui la progressione di malattia può risultare spesso veloce.

Nonostante questi risultati incoraggianti, allo stato attuale la scarsità di indagini che coinvolgono la riabilitazione neuropsicologica dei pazienti con tumori cerebrali ha lasciato ancora irrisolte molte domande circa la fattibilità degli interventi in questa popolazione. Fattori come ad esempio la tempistica ottimale e l'intensità dei trattamenti sono sconosciuti. Analogamente, non esistono criteri definiti che indichino quali siano i pazienti che possono beneficiare in misura maggiore del trattamento o che impatto possano avere fattori quali il grado e il tipo del tumore, la prognosi, l'epoca della diagnosi o la gravità della compromissione cognitiva.

La questione dell'efficacia della riabilitazione cognitiva è pertanto ancora molto dibattuta e lo sarà ancor di più se, come previsto, la prevalenza di pazienti che necessitano di interventi di questo tipo è destinata a crescere nel prossimo futuro [42].

Il recente contributo delle neuroscienze ha costituito da un lato un'importante legittimazione dell'intervento anche nel settore cognitivo, dall'altro ha aperto nuove prospettive di ricerca mirate, in un'ottica più ecologica, a migliorare le competenze funzionali nella vita quotidiana e a promuovere una qualità di vita orientata alla "partecipazione". La presa in carico del paziente neuro-oncologico, pertanto, non può che configurarsi come multicomponentiale, nell'ambito del modello biopsicosociale, cui si ispira per definizione l'approccio riabilitativo e che trova oggi espressione concettuale nell'*International Classification of Functioning (ICF)* [43]. Proprio per questo la riabilitazione cognitiva si sta orientando verso un modello comprensivo che, oltre a identificare il deficit (che ci dice che cosa trattare, ma non ancora come trattare), ne conside-

ra anche le possibili conseguenze emotive, comportamentali e sociali [44], ponendo quindi come obiettivo dell'intervento cognitivo quello di promuovere una maggiore autonomia e indipendenza del soggetto nel vivere quotidiano [45]. La questione della generalizzazione, cioè del trasferimento dei risultati ottenuti in seduta alle situazioni ecologiche, diventa quindi un punto cruciale per valutare l'effettiva utilità degli interventi [46]. È infatti ovvio che i neuropsicologi non possono addestrare i pazienti a gestire tutte le difficoltà che si troveranno ad affrontare nelle attività di tutti i giorni: il trasferimento delle competenze dai compiti "allenati" a quelli "non allenati", così come l'applicazione di strategie o l'addestramento all'utilizzo di ausili esterni rappresentano quindi elementi di grande importanza per il successo clinico dell'intervento. Cicerone e colleghi [28,47] hanno tuttavia precisato che, ad oggi, relativamente pochi studi hanno cercato di valutare il verificarsi del trasferimento degli effetti del trattamento a situazioni e comportamenti di vita quotidiana, sebbene molti forniscano prove a sostegno dell'utilità pratica della riabilitazione cognitiva. Nella pratica corrente è pertanto auspicabile che i neuropsicologi, oltre all'applicazione delle misure neuropsicologiche formali (test), effettuino anche valutazioni funzionali, attraverso questionari, osservazioni comportamentali e interviste cliniche [48].

Inoltre, poiché i tumori cerebrali, in particolare quelli maligni, hanno la tendenza a recidivare, il mantenimento nel tempo dei risultati ottenuti alla conclusione del trat-

tamento rappresenta un'ulteriore questione che merita di essere indagata. Nei casi descritti non è stato possibile effettuare un follow-up, in quanto i pazienti dopo la dimissione sono stati seguiti da centri oncologici per i successivi controlli.

In conclusione, nonostante l'alta incidenza di deficit neuropsicologici nei pazienti neuro-oncologici, i trattamenti di riabilitazione cognitiva in questa popolazione non sono ben definiti. I nostri dati suggeriscono che la riabilitazione effettuata precocemente dopo l'intervento chirurgico determini un miglioramento delle performance cognitive, indipendentemente dal tipo di tumore.

Nel prossimo futuro la ricerca in questo settore dovrà produrre evidenze basate su un più solido rigore metodologico, che considerino gruppi di controllo, randomizzazione, prove di generalizzazione alla vita reale e follow-up a lungo termine, al fine di trarre conclusioni valide e definitive circa l'efficacia di questo tipo di interventi. Lo sviluppo delle tecniche di imaging funzionale potrebbe inoltre colmare il divario tra la pratica clinica e la comprensione dei meccanismi neurali sottostanti il recupero, permettendo di misurare *in vivo* il riemergere di abilità precedentemente perse, almeno a livello macroscopico.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

Punti chiave

- Durante l'anamnesi è importante indagare le funzioni cognitive
- Indirizzare il paziente a eseguire una valutazione neuropsicologica presso centri e personale competente
- Indirizzare il paziente a eseguire la valutazione cognitiva in fase precoce, già prima dell'intervento terapeutico (chirurgia, radio-/chemioterapia)
- La sfera cognitiva si compone di funzioni complesse (logico-esecutive, memoria procedurale, memoria di lavoro, memoria a breve e lungo termine, attenzione, abilità visuo-spaziali, linguaggio, ecc.) che devono essere indagate dal neuropsicologo con strumenti specifici, validati e standardizzati
- La valutazione cognitiva deve essere svolta da psicologi con competenza specifica in neuropsicologia
- Un intervento cognitivo individualizzato, iniziato già in fase precoce, è in grado di migliorare le performance cognitive

BIBLIOGRAFIA

1. Archibald YM, Lunn D, Ruttan LA, et al. Cognitive functioning in long-term survivors of high grade glioma. *J Neurosurg* 1994; 80: 247-53
2. Weitzner MA, Meyers CA. Cognitive functioning and quality of life in malignant glioma patients: a review of the literature. *Psychooncology* 1997; 6: 169-77
3. Tucha O, Smely C, Preier M, et al. Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors. *Neurosurgery* 2000; 47: 324-33
4. Meyers CA, Brown PD. Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1305-9
5. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mild-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 2002; 360: 1361-8
6. Taphoorn MJB, Klein Schiphorst A, Snoek FJ, et al. Cognitive functions and quality of life in patients with low-grade gliomas: the impact of radiotherapy. *Ann Neurol* 1994; 36: 48-54
7. Klein M, Taphoorn MJ, Heimans JJ, et al. Neurobehavioural status and health-related quality of life in newly diagnosed high-grade glioma patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4037-47
8. Taphoorn MJB. Neurocognitive sequelae in the treatment of low-grade gliomas. *Semin Oncol* 2003; 30 (Suppl. 19): 45-8
9. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 157-65
10. van Nieuwenhuizen D, Klein M, Stalpers LJ, et al. Differential effect of surgery and radiotherapy on neurocognitive functioning and health-related quality of life in WHO grade I meningioma patients. *J Neurooncol* 2007; 84: 271-8
11. Rozental JM, Levine RL, Nickles RJ, et al. Cerebral diaschisis in patients with malignant glioma. *J Neurooncol* 1990; 8: 153-61
12. Otte A, Roelcke U, von Ammon K, et al. Crossed cerebellar diaschisis and brain tumor biochemistry studied with positron emission tomography, [18F] fluorodeoxyglucose and [11C] methionine. *J Neurol Sci* 1998; 156: 73-7
13. Hahn CA, Dunn RH, Logue PE, et al. Prospective study of neuropsychologic testing and quality-of-life assessment of adults with primary malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 992-9
14. Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol* 2004; 3: 159-68
15. Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1388-95
16. Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, et al. Mood and cognitive side effects of interferon- α therapy. *Semin Oncol* 1998; 25(1 Suppl. 1): 39-47
17. Correa DD, De Angelis LM, Shi W, et al. Cognitive functions in low-grade gliomas: disease and treatment effects. *J Neurooncol* 2007; 81: 175-84
18. Meyers CA. Functional outcomes. In: Berger MS, Prados M (eds). *Textbook of Neuro-Oncology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005; pp. 101-4
19. Gustaffson M, Edvardsson T, Ahlstrom G. The relationship between function, quality of life and coping in patients with low-grade gliomas. *Support Care Cancer* 2006; 14: 1205-12
20. Gehring K, Sitskoorn MM, Aaronson NK, et al. Interventions for cognitive deficits in adults with brain tumours. *Lancet Neurol* 2008; 7: 548-60
21. Sohlberg MM, McLaughlin KA, Pavese A, et al. Evaluation of attention process training and brain injury education in persons with acquired brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22: 656-76
22. Levine B, Robertson IH, Clare L, et al. Rehabilitation of executive functioning: an experimental-clinical validation of goal management training. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 299-312
23. Sinforiani E, Banchieri L, Zucchella C, et al. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004; 9: 387-91
24. Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 75-90
25. O'Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, et al. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 761-9

26. Winkens I, Van Heugten CM, Wade DT, et al. Efficacy of time pressure management in stroke patients with slowed information processing: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 1672-9
27. Brissart H, Daniel F, Morele E, et al. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2011; 167: 280-90
28. Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92: 519-30
29. Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3712-22
30. Bartolo M, Zucchella C, Pace A, et al. Early rehabilitation after surgery improves functional outcome in inpatients with brain tumours. *J Neurooncol* 2012; 107: 537-44
31. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98
32. Orsini A, Grossi D, Capitani E, et al. Verbal and spatial immediate memory span: normative data from 1355 adults and 1112 children. *It J Neurol Sci* 1987; 8: 539-48
33. Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G. The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. The Group for the standardization of the mental deterioration battery. *Eur Neurol* 1996; 36: 378-84
34. Carlesimo GA, Buccione I, Fadda L, et al. Standardizzazione di due test di memoria per uso clinico: Breve Racconto e Figura di Rey. *Nuova Rivista di Neurologia* 2002; 12: 3-13
35. Apollonio I, Leone M, Isella V, et al. The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci* 2005; 26: 108-16
36. Spinnler H, Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *It J Neurol Sci* 1987; 8(Suppl): 1-120
37. Giovagnoli AR, Del Pesce M, Mascheroni S, et al. Trail making test: normative values from 287 normal adults controls. *It J Neurol Sci* 1996; 17: 305-9
38. Caffarra P, Vezzadini G, Dieci F, et al. Rey-Osterreith Complex Figure: normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci* 2002; 22: 443-7
39. Zappalà G, Measso G, Cavarzeran F, et al. Aging and memory: corrections for age, sex and education for three widely used memory tests. *It J Neurol Sci* 1995; 16: 177-84
40. Sherer M, Meyers CA, Bergloff P. Efficacy of postacute brain injury rehabilitation for patients with primary malignant brain tumors. *Cancer* 1997; 80: 250-7
41. Locke DEC, Cerhan JH, Wu W, et al. Cognitive rehabilitation and problem-solving to improve quality of life of patients with primary brain tumors: a pilot study. *J Support Oncol* 2008; 6: 383-91
42. Caltagirone C, Zannino GD. Telecommunications technology in cognitive rehabilitation. *Funct Neurol* 2008; 23: 195-9
43. OMS. ICF: Classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute. Trento: Ed. Erickson, 2002
44. Sohlberg MM, Mateer CA. Improving attention and managing attentional problems. Adapting rehabilitation techniques to adults with ADD. *Ann NY Acad Sci* 2001; 931: 359-75
45. Wilson BA. Compensating for cognitive deficits following brain injury. *Neuropsychol Rev* 2000; 10: 233-43
46. Geusgens CA, Winkens I, van Heugten CM, et al. Occurrence and measurement of transfer in cognitive rehabilitation: A critical review. *J Rehabil Med* 2007; 39: 425-39
47. Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: Updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 1681-92
48. Sbordone RJ, Guilmette TJ. Ecological validity: prediction of everyday and vocational functioning from neuropsychological test data. In: Sweet JJ (a cura di). *Forensic Neuropsychology*. Lisse, The Netherlands: Swets & Zeitlinger, 1999; pp. 227-54