

Amnesia globale transitoria

Transient global amnesia

R. Galimi

UO di Neurologia, Azienda Ospedaliera della Valtellina e della Valchiavenna, Presidio Ospedaliero di Sondalo (SO)

Summary

Objectives

To review the clinical aspects, new imaging findings and recent clinicoepidemiological data with regard to the phenotype, functional anatomy and putative cellular mechanisms of transient global amnesia (TGA). Despite several new hypotheses concerning the pathogenesis of TGA, there is still no consensus about its cause. Herein, the evidence in support of and against the main pathogenic hypotheses are critically evaluated.

Methods

Relevant literature published since the first reports of TGA published in 1956 is reviewed, with the aim of accurately describing the demographic and clinical features of TGA. A systematic review of the literature on the relationships between focal ischaemia, migraine, epileptic phenomena, venous flow abnormalities and TGA was performed by searching the literature for all relevant studies. References were identified through searches with the search terms "amnesia", "transient global amnesia", "TGA", "hippocampus" and "CA1". Only papers published in English were included.

Results

Classical proposals about its possible aetiology (epilepsy, vascular disease and migraine) and other new theories (Leao's spread-

ing depression or influence of stress) have been assessed. While there is data in favour and against hypotheses of the aetiology of TGA, there is no current consensus which satisfactorily explains the nature of this type of amnesia. A number of recent neuroimaging studies suggests involvement of the mesial temporal area (amygdala and hippocampus) and/or thalamus leading to transient disruption of blood flow, and appearing as focal magnetic resonance (MR) hyperintensities showing restricted diffusion on diffusion-weighted MR imaging (DW-MRI).

Conclusions

TGA is defined as a selective deficit of memory that appears suddenly and lasts less than 24 hours. The present state of knowledge about memory deficits associated with TGA is still limited, and there are still several aspects that require clarification, particularly regarding recovery. Recent neuroimaging findings suggest that transient perturbation of hippocampal function is correlated with TGA, as focal lesions can be reliably detected in the CA1 field of the cornu ammonis with DW-MRI. Future research should focus on elucidating the pathophysiological correlates of the acute phase, particularly on deciphering which trigger induces the pathophysiological cascade that affects CA1 neurons.

Key words

Transient global amnesia • Cerebral ischemia • Migraine • Epilepsy • Diffusion-weighted imaging • Risk factors

Introduzione

L'amnesia globale transitoria (AGT) costituisce un particolare disturbo della memoria caratterizzato da improvviso episodio di amnesia anterograda e retrograda della durata di diverse ore. Non esistono trattamenti o terapie profilattiche per la malattia. Nel 1956, Guyotat e Courjon descrivono la AGT e si soffermano in particolare sulle caratteristiche epidemiologiche di 16 pazienti (età, situazione contingente, durata, disturbi cognitivi, anamnesi ed esame clinico). Tuttavia il termine di AGT è stato utilizzato da Fisher e Adams nel 1964 per definire un tipo particolare tipo di disturbo della memoria caratterizzato da un episodio amnesico in cui il paziente rimane sbigottito per diverse ore¹. Successivamente lo spettro delle caratteristiche cliniche e neuropsicologiche della AGT sono state descritte, sebbe-

ne l'eziologia e la fisiopatologia esatte di questo disturbo non siano ancora completamente conosciute². Ischemia cerebrale, fenomeni epilettici ed emicrania rappresentano ancora l'ipotesi fisiopatogenetiche maggiori. Recenti studi neuroradiologici suggeriscono un coinvolgimento delle strutture dell'ippocampo, infatti essi hanno dimostrato lesioni focali caratterizzati da iperintensità alla risonanza magnetica in diffusione (DWI) localizzati nella porzione laterale dell'ippocampo. Lo scopo del presente articolo è quello di fornire una panoramica sui recenti progressi della AGT, con particolare riguardo agli aspetti clinici e agli studi recenti con l'uso delle moderne tecniche di neuroimaging, inoltre dal momento che la AGT costituisce uno stato neuropsichiatrico acuto, comune nella pratica clinica con regressione entro le 24 ore, essa deve essere prontamente riconosciuta dal clinico per la diagnosi differenziale

Correspondence

Rocco Galimi, UO di Neurologia, AOVV, Presidio Ospedaliero di Sondalo, via Zubiani 33, 23035 Sondalo (SO), Italia • E-mail: gIrocco@tiscalinet.it

con l'attacco ischemico transitorio (TIA) o con altre manifestazioni neuropsichiatriche. Nel descrivere il disturbo verranno usati i termini di *amnesia anterograda* (amnesia di fissazione), per indicare il deficit di apprendimento di eventi successivi all'insorgenza della patologia e quello di *amnesia retrograda* per la perdita di memoria relativa a eventi precedenti il fatto morboso. Quando i due disturbi sono associati si parla di amnesia retro-anterograda. L'amnesia anterograda limita fortemente la possibilità di acquisire e registrare nuove informazioni, mentre quella retrograda non consente di riportare alla coscienza engrammi fissati precedentemente.

Manifestazioni cliniche

L'AGT è definita dall'esordio improvviso di un'amnesia ante-retrograda, cioè da un deficit dell'apprendimento e un deficit di memoria, la cui durata è di solito inferiore alle 24 ore. Gli attacchi iniziano bruscamente e senza preavviso. Nel corso dell'attacco l'amnesia retrograda può estendersi per eventi precedenti di settimane o mesi. Durante l'attacco il paziente è in grado di eseguire ordini complessi inoltre, l'identità personale è conservata, così come le funzioni motorie, sensitive e riflesse. Il comportamento del paziente è del tutto normale, eccetto che per le domande incessanti e ripetitive alla sua situazione contingente, domande che riguardano generalmente l'orientamento "che ora è?", "dove stiamo andando?", "cosa sta succedendo?" Il disturbo è evidente a eventuali testimoni. Durante la fase acuta, insieme al disturbo della memoria è stato osservato anche un'alterazione dello stato emotivo, che migliora nella fase periacuta. Queste osservazioni suggeriscono che i cambiamenti dell'umore e l'aumento del livello dell'ansia durante l'episodio possono essere considerati dei sintomi. Una possibile spiegazione delle alterazioni della sfera emotiva può essere che l'AGT condivide alcune caratteristiche fisiopatologiche con i disturbi dell'umore e dell'ansia. In genere la memoria a breve termine è intatta, mentre vi è un deficit completo dell'apprendimento così che le informazioni che vengono date al paziente durante l'episodio non vengono fissate, e quindi il paziente tende a ripetere sempre, e in modo angosciante, le stesse domande la cui risposta viene rapidamente dimenticata. Durante la fase acuta possono essere presenti lievi sintomi vegetativi, come cefalea, nausea e vertigini. Alcuni studi indicano che un danno subclinico delle funzioni della memoria può persistere per mesi dopo l'episodio acuto³⁻⁵. Tuttavia, una metanalisi di 25 studi recentemente pubblicata, non ha dimostrato differenze nelle prestazioni cognitive a lungo termine tra pazienti e controlli sani⁶. L'incidenza dell'AGT varia fra 3 e 8 per 100.000 persone all'anno⁷⁻⁸. Il tasso di recidiva varia a seconda degli studi ed è stato descritto un tasso di recidiva annuale compreso tra il 6 e il 10%⁹. La maggior parte degli attacchi sembra verificarsi sponta-

neamente, ma in alcuni casi è stato riportato un possibile fattore precipitante. Gli eventi precipitanti comprendono, improvvisa immersione in acqua fredda o calda, sforzo fisico, stress emotivo o psicologico, dolore, procedure mediche, rapporti sessuali e manovre Valsalva-associate. L'insorgenza di AGT potrebbe essere associata a eventi che coinvolgono una risposta allo stress, un sovraccarico allostatico, alterazioni nell'omeostasi dell'organismo e stati emotivi, soprattutto in individui suscettibili¹⁰⁻¹¹. Sebbene allarmante per il paziente e i parenti, questo tipo di amnesia è quasi sempre benigna e raramente recidiva.

Criteri diagnostici

La diagnosi di AGT è principalmente clinica e le neuroimmagini possono contribuire positivamente alla diagnosi. Normalmente l'AGT si risolve da sola entro 4-8 ore o comunque si dovrebbe risolvere completamente entro 24 ore. Infatti un episodio di amnesia di durata superiore deve far pensare a un'altra eziologia, come a un evento vascolare, al contrario un episodio di amnesia della durata inferiore a un'ora suggerisce un episodio di natura epilettica. Nel 1990, Hodges e Warlow¹² ritenevano che l'incertezza eziologica della malattia fosse la conseguenza della mancanza sia di criteri diagnostici ben definiti che di studi epidemiologici ben documentati. Essi hanno cercato di affrontare il problema conducendo studi su una serie di 153 casi per formulare i criteri diagnostici (Tab. I). Essi dimostrarono che gli aspetti clinici non risultavano particolarmente rilevanti al fine di distinguere i pazienti con AGT pura dai pazienti con amnesia di altra natura, tuttavia la soddisfazione dei criteri diagnostici era significativamente predittiva per un buon outcome. I pazienti colpiti da amnesia che non incontravano i criteri per AGT presentavano un prognosi peggiore. Attualmente sono molto utilizzati i criteri diagnostici di Caplan e Hodges (Tab. II)¹²⁻¹³.

Diagnosi differenziale

Sono poche ma importanti le patologie che potrebbero clinicamente simulare un'AGT (Tab. III). Un attacco ischemico transitorio nel territorio di distribuzione vascolare dell'arteria cerebrale posteriore potrebbe mostrare il quadro clinico di una sindrome amnestica¹⁴. Infatti, il corpo dell'ippocampo è vascolarizzato soprattutto dall'arteria cerebrale posteriore, che si ramifica nell'arteria cerebrale posteriore prossimale, nell'arteria ippocampale anteriore, media e posteriore e infine nei segmenti terminali longitudinali delle arterie ippocampali. Un infarto nel territorio dell'arteria coroidea anteriore potrebbe comportare deficit amnestici¹⁴. Lesioni strategiche del talamo mediale nel territorio di vascolarizzazione delle arterie talamo perforanti possono causare un'am-

TABELLA I.

Amnesia globale transitoria. Criteri diagnostici secondo Hodges e Warlow¹². *Transient global amnesia. Diagnostic criteria according to Hodges and Warlow*¹².

1.	Gli attacchi devono essere testimoniati e le relative informazioni raccolte da un osservatore attento che abbia assistito alla maggiore parte degli attacchi
2.	Durante l'attacco deve essere presente una chiara amnesia anterograda
3.	Assenza sia di obnubilamento della coscienza che di perdita dell'identità personale, il deterioramento cognitivo deve essere limitato alla amnesia (no afasia, aprassia, ecc.)
4.	Assenza di sintomi neurologici di accompagnamento sia durante che dopo l'attacco
5.	Assenza di segni di natura epilettica
6.	Gli attacchi si devono risolvere entro 24 ore
7.	Pazienti con trauma cranico recente o epilessia attiva devono essere esclusi

TABELLA II.

Criteri diagnostici per l'amnesia globale transitoria secondo Hodges e Caplan^{12,13}. *Diagnostic criteria for transient global amnesia according to Hodges and Caplan*^{12,13}.

•	Presenza di amnesia anterograda, testimoniata da un osservatore
•	Assenza di obnubilamento della coscienza o perdita dell'identità personale
•	Compromissione cognitiva limitata ad amnesia
•	Nessun segno focale neurologico o epilettico
•	Assenza di storia recente di trauma cranico o crisi epilettiche
•	Risoluzione dei sintomi entro 24 ore
•	Lievi sintomi vegetativi (cefalea, nausea, vertigini) potrebbero essere presenti durante la fase acuta

nesia diencefalica¹⁵. Crisi del lobo temporale o parziali complesse potrebbero presentarsi come amnesia epilettica transitoria, soprattutto quando si verificano ripetuti episodi di amnesia transitoria riferiti da un testimone¹⁶. Disturbi psichiatrici, come episodi dissociativi, fughe psicogene o un episodio acuto di depressione, compresi gli effetti collaterali dei farmaci psichiatrici, come un anticolinergico o una sindrome serotoninergica devono essere considerati nella diagnosi differenziale¹⁷. La diagnosi di

AGT può essere formulata se risultano soddisfatti i criteri diagnostici di Hodges & Caplan^{12,13}. La diagnosi di AGT dovrebbe essere esclusa nei casi in cui vi siano vertigine, atassia, diplopia, così come nei pazienti il cui deficit cognitivo vada oltre l'amnesia retrograda parziale e l'amnesia anterograda completa. Le condizioni che devono essere maggiormente prese in considerazione, dopo avere escluso manifestazioni metaboliche da ipoglicemia o iponatriemia, sono le seguenti:

TABELLA III.

Diagnosi differenziale della TGA. *Differential diagnosis of TGA.*

a.	Infezione cerebrale (febbre, PCR elevata, leucocitosi)
b.	Crisi parziale complessa prolungata o stato epilettico non convulsivo (amnesia, arresto del linguaggio, alterazione della coscienza)
c.	Amnesia epilettica transitoria (episodio di amnesia transitoria di breve durata non superiore a 60 minuti, ripetuti episodi di amnesia transitoria)
d.	Trauma cranico/contusione (segni di concussione, amnesia retrograda)
e.	Amnesia psicogena (pazienti giovani, caratterizzata prevalentemente da amnesia retrograda)
f.	Ictus che coinvolge l'ippocampo e il talamo (sonnolenza, sintomi neurologici focali)
g.	Intossicazioni e assunzione di farmaci (amnesia, sonnolenza, screening tossicologico)

Delirium

Il delirium è una sindrome psico-organica, a esordio acuto o subacuto, caratterizzata da un'alterazione dello stato di coscienza. Dal punto di vista clinico si caratterizza per la compromissione dello stato di vigilanza e dell'attenzione, dell'orientamento, del pensiero astratto e della memoria, del comportamento e del ciclo sonno-veglia. L'alterazione nella percezione sensoriale (frequente nelle fasi iniziali del delirium) può estendersi fino a generare una alterata percezione della forma, delle dimensioni, della posizione e del movimento di un oggetto, illusioni dovute a false interpretazioni dello stimolo (scambiare le irregolarità cromatiche del pavimento con la presenza di acqua o insetti) e vere allucinazioni prevalentemente visive, ma anche uditive. Le allucinazioni visive sono fortemente suggestive per delirium.

Amnesia epilettica transitoria (transient epileptic amnesia, TEA)

Si tratta di una forma di epilessia caratterizzata da episodi ricorrenti e transitori di perdita isolata della memoria. Gli episodi hanno la tendenza di avvenire al risveglio e sono caratterizzati da amnesia anterograda e retrograda. La diagnosi si basa su una storia di episodi di amnesia transitoria testimoniata, su anomalie epilettiformi all'elettroencefalogramma e su una buona risposta ai farmaci antiepilettici. La brevità e la frequenza degli episodi di TEA, la loro tendenza ad avvenire al risveglio, il deficit di prestazione di fronte a compiti cognitivi complessi e l'anamnesi di epilessia con associate anomalie epilettiformi sono di aiuto nella diagnosi differenziale. La TGA, invece non è associata ad alterazione della coscienza, perdita dell'identità personale o movimenti stereotipati. L'EEG durante la fase acuta della TGA non mostra alterazioni suggestive di attività epilettiforme.

Amnesia psicogena

Le amnesie psicogene sono comuni nei soggetti giovani e l'amnesia è per lo più caratterizzata prevalentemente da amnesia retrograda. In un contesto caratterizzato da apprendimento conservato e assenza di domande incessanti e ripetitive, si assiste alla perdita sia della memoria autobiografica che dell'identità personale. L'amnesia psicogena è spesso scatenata da eventi stressanti della vita.

Fuga psicogena

Si intende un improvviso, inaspettato allontanamento dal proprio ambiente, con incapacità a ricordare il proprio passato, confusione riguardo alla propria identità e parziale o completa assunzione di una nuova personalità.

Attacco ischemico transitorio

La AGT può essere confusa con il TIA in quanto eventuali testimoni possono riferire di un disturbo temporaneo del-

la memoria oppure un disorientamento, mentre in realtà il soggetto colpito presentava un episodio di afasia e non era in grado di esprimersi. L'afasia è spesso associata ad altri sintomi motori o sensitivi.

Crisi parziali complesse

Le crisi parziali complesse possono presentare un evento iniziale, cioè l'aura, caratterizzato da una sensazione di aumentata realtà o familiarità (*déjà-vu*) o di estraneità e non familiarità (*jamais-vu*). Le esperienze psichiche che possono essere sperimentate dal soggetto sono davvero tante, la paura e l'ansia sono tra le esperienze affettive più comuni, ma può essere riferita contentezza, depressione così come senso di depersonalizzazione. Spesso i pazienti riportano che gli oggetti e le persone nell'ambiente circostante possono rimpicciolirsi o ingrossarsi (micropsia e macropsia). Quando vi è alterazione della coscienza con un periodo di non responsività, possono comparire componenti motorie che prendono la forma di automatismi come schiocchi delle labbra, movimenti di masticazione o di deglutizione, salivazione, maldestri movimenti delle mani. Una delle difficoltà che si incontra nel valutare la AGT è quella di capire se il paziente, durante l'attacco, era in contatto con l'ambiente e capace di prestazioni mentali a livello elevato e se era presente un'amnesia retrograda; queste caratteristiche sono importanti per la diagnosi differenziale con una crisi parziale complessa.

Fisiopatologia

Vari fattori eziologici come ischemia focale, emicrania, fenomeni epilettici, anomalie del flusso venoso sono stati proposti per spiegare la fisiopatologia dell'AGT. L'esatta fisiopatologia dell'AGT non è nota, ciononostante vi è accordo unanime che la patologia è dovuta a un'alterazione patologica che coinvolge la regione mediobasale del lobo temporale, paraippocampo e ippocampo. L'AGT normalmente colpisce pazienti tra i 40 e gli 80 anni di età, in genere gli attacchi si manifestano spesso in pazienti di età superiore ai 50 anni per il resto sani. Sin dai tempi dalla sua descrizione, sono stati ipotizzati diversi meccanismi associati alla fisiopatologia dell'AGT: a) meccanismi correlati sia all'AGT che all'ictus; b) meccanismi correlati ad anomalie del flusso venoso; c) meccanismi correlati sia all'AGT che all'emicrania; d) meccanismi fisiopatologici che correlano l'AGT alla disfunzione ippocampale; e) meccanismi correlati alla epilessia; e ancora f) meccanismi psicologici. Data l'insorgenza improvvisa dell'AGT e dei reperti neuroradiologici, è stato ipotizzato che nell'eziologia dell'AGT siano coinvolti meccanismi simil-ictali in termini di eziologia emodina-

mica o tromboembolica^{18 19}. In uno studio caso-controllo condotto su 114 pazienti con AGT non sono state riscontrate evidenze certe di un'associazione con la malattia cerebrovascolare, tuttavia in questo gruppo si riscontrava un'incidenza significativamente aumentata di emicrania^{20 21}. Una metanalisi ha confermato che non vi è alcuna associazione tra fattori di rischio vascolare e TGA, compresa l'emicrania⁹. Inoltre, i pazienti con AGT hanno una prognosi migliore per quanto riguarda ulteriori eventi cerebrovascolari rispetto ai pazienti con attacco ischemico transitorio^{7 8 21-23}. Ciononostante, a favore dell'ipotesi ischemica dell'AGT vi è la dimostrazione della ipoperfusione bitemporale durante l'attacco e modificazioni nella regione medio-temporale sinistra dimostrate attraverso la risonanza magnetica nucleare (RMN), di durata di 48 ore, interpretati come edema cellulare²⁴⁻²⁶. Valutazioni di neuroimmagine in pazienti con TGA non hanno mostrato anomalie sia all'angio-RM che nelle immagini di perfusione durante gli episodi acuti, rendendo così meno probabile la possibilità di un'ischemia arteriosa^{2 26 27}. Studi recenti hanno suggerito l'insufficienza venosa con conseguente ipoperfusione dell'ippocampo^{28 29}. L'ipotesi dell'anomalia del flusso venoso era stata suggerita dal riscontro che la manovra di Valsalva aumentava il reflusso venoso e pertanto la pressione venosa intracranica in pazienti con insufficienza delle valvole della vena giugulare rispetto ai soggetti sani^{30 31}. Sembra difficile, tuttavia, correlare le lesioni focali e limitate dell'ippocampo identificate nell'AGT con un aumento globale della pressione venosa intracranica, infatti non ci sono dimostrazioni consistenti di neuroimmagine nell'AGT^{32 33}. Esiste una correlazione tra AGT, emicrania ed emicrania con aura. Circa il 30% degli attacchi di emicrania sono preceduti da uno o più sintomi neurologici dovuti alla perturbazione della corteccia cerebrale, definiti comunemente aura. Da tempo la causa dell'aura era stata attribuita alla *cortical spreading depression* (CSD)^{34 35} che consiste in una depolarizzazione transitoria neuronale e gliale mediata dal glutammato, seguita da una soppressione di lunga durata dell'attività neuronale, che si propaga attraverso la corteccia a una velocità di 3-5 mm/min ed è accompagnata da un'iperperfusion di breve durata seguita da una ipoperfusione. L'ipotesi della CSD come causa della TGA era stata avanzata più di 20 anni fa da Olesen e Jorgensen³⁶ sulla base di precedenti studi sul flusso ematico cerebrale³⁷. Numerosi studi hanno riportato una maggiore tendenza alla patologia emicranica nei pazienti con AGT rispetto ai controlli sani, ma i pazienti raramente avevano un'emicrania attiva nei mesi precedenti l'AGT o caratteristiche emicraniche durante la fase acuta dell'AGT^{9 38 39}. La CSD può anche essere indotta nell'ippocampo, dove si propaga su tutta la superficie corticale e modula l'eccitabilità dei neuroni CA1, alterando la distribuzione dei recettori dei trasmettitori

eccitatori, compreso il glutammato^{40 41}. Situazioni di stress emotivo, fisico e comportamentale precedono l'inizio dell'AGT. Secondo l'ipotesi della CSD, esperienze emotive o forti stimoli sensoriali possono stimolare l'ippocampo con rilascio di glutammato, scatenando così la CSD con conseguente alterazione transitoria dell'ippocampo^{36 42}. Il glutammato svolge un ruolo nella trasmissione sinaptica eccitatoria a livello dell'ippocampo, inoltre assume un ruolo importante sulle funzioni cognitive, emotive e sull'ansia⁴³. Il settore CA1 del corno di ammine ippocampale mostra una vulnerabilità selettiva allo stress metabolico e ossidativo, il meccanismo alla base della particolare vulnerabilità della regione ippocampale e della tossicità al glutammato non sono chiari, ma potrebbero essere dovuti a differenze determinate su base genomica per quanto riguarda la tollerabilità al glutammato e la distribuzione dei suoi recettori, nonché a un aumento della trasmissione sinaptica eccitatoria^{44 45}. Secondo studi condotti in animali la CSD potrebbe provocare stati ipossici nel campo CA1 con conseguente danno cellulare ai neuroni CA1⁴⁶. Nell'uomo, la CSD nell'ippocampo non è ancora stata dimostrata. Comunque, la correlazione tra emicrania e AGT ovvero la maggiore incidenza di una storia di emicrania nei pazienti con AGT rispetto ai controlli sani, riguarda prevalentemente pazienti giovani che hanno un alto rischio di emicrania se confrontati ai pazienti anziani e questo potrebbe rappresentare una coincidenza, inoltre la ricorrenza di episodi di AGT è rara mentre gli attacchi di emicrania sono frequenti. Rispetto al tessuto neocorticale, nell'ippocampo la soglia di induzione della CSD è sostanzialmente più alta, e nel corso dell'AGT, i pazienti in genere non presentano sintomi di attacco acuto di emicrania. Pertanto non ci sono evidenze conclusive per una correlazione tra emicrania e AGT. Per quanto riguarda i meccanismi fisiopatologici della disfunzione ippocampale, recenti studi sugli animali mirati allo studio delle risposte allo stress da parte dell'ippocampo, hanno dimostrato che lo stress emotivo e comportamentale acuto compromette il potenziamento a lungo termine (*long-term potentiation*) e aumenta la depressione a lungo termine nei neuroni CA1, con conseguente compromissione della memoria dipendente dall'ippocampo⁴⁷. I neuroni di CA1 ricevono impulsi da neuroni presinaptici eccitatori e inibitori. I principali impulsi eccitatori provengono dalla corteccia entorinale e dai neuroni piramidali CA3. A livello fisiologico/cellulare si ritiene che nei processi di memoria sono coinvolti il potenziamento a lungo termine della funzione sinaptica^{48 49}. Il potenziamento, a sua volta, è associato a un aumento della grandezza^{50 51} e modificazione nella composizione^{52 3} delle spine dendritiche dell'ippocampo che coinvolge principalmente le cellule con funzione eccitatoria^{54 55}. Lo stress acuto potrebbe pertanto modulare i meccanismi sinaptici CA1 coinvolti nell'ap-

prendimento e nella memoria^{47 56}. Secondo un'altra ipotesi l'AGT potrebbe costituire l'espressione di un fenomeno epilettico che coinvolge il sistema diencefalo-ippocampale⁵⁷. Questa teoria è stata avanzata in seguito all'osservazione di alcune somiglianze tra l'AGT e gli attacchi epilettici che coinvolgono selettivamente la memoria^{58 59}. L'AGT non è associata ad alterazione della coscienza, perdita dell'identità personale o movimenti stereotipati. L'elettroencefalogramma eseguito durante la fase acuta dell'AGT non mostra alterazioni suggestive di attività epilettiforme. L'ipotesi di una probabile origine psicogena dell'AGT era stata affrontata e discussa più di 50 anni fa⁶⁰. Alcuni studi hanno sottolineato il frequente riscontro di eventi emotivi precipitanti, come eventi a intenso contenuto emotivo prima dell'episodio di AGT^{9 11}, mentre altri studi hanno evidenziato la presenza di disturbi psicopatologici, come tratti fobici o e sintomi depressivi o attacchi di panico^{9 61}.

Neuroimaging

Le principali tecniche che sono state utilizzate per lo studio della AGT sono: la risonanza magnetica di diffusione (*diffusion-weighted imaging*, DWI), la tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET) e la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (*single photon emission computed tomography*, SPECT). I dati rilevati dai diversi studi sono risultati eterogenei, conflittuali e molti casi non hanno messo in evidenza alterazioni⁶².

Risonanza magnetica (RM)

Recenti dati di neuroimmagine, provenienti da studi in cui è stata utilizzata la RM di diffusione (DWI), hanno dimostrato lesioni focali iperintense che correlano con una riduzione della diffusione nell'ippocampo laterale in più dell'80% (Fig. 1). In un certo numero di pazienti, tuttavia, non vi sono lesioni riconoscibili in DWI nonostante la sintomatologia tipica. Ciò suggerisce un fenomeno soglia-dipendente dei meccanismi fisiopatologici che provoca deficit funzionali in CA1, ma non alterazioni di segnale individuabili alla RM. Tuttavia, nei pazienti senza lesioni ippocampali identificabili non può essere esclusa una diversa eziologia che conduce alla sindrome amnestica. Il principio della DWI si basa sulla naturale sensibilità del segnale RM al movimento delle molecole di acqua: queste, attraverso i campi magnetici generati dai gradienti di risonanza, sono costrette a un cambiamento di fase responsabile del tipo di segnale, determinato dal coefficiente di diffusione dell'acqua all'interno delle membrane cellulari, che risulta d'intensità inversamente proporzionale alla possibilità di movimento dell'acqua stessa⁶³. Pertanto, aree in cui è presente un

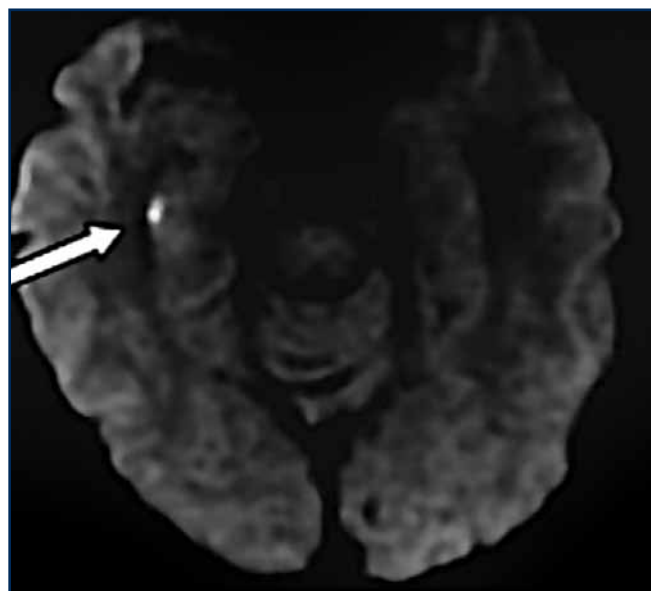


FIGURA 1.

Immagine pesata in diffusione (DWI), un alterato segnale di piccole dimensioni viene evidenziato nel giro ippocampale destro. L'iperintensità corrisponde a una riduzione della diffusione⁶⁷. *Diffusion weighted image (DWI), an altered signal is highlighted in the smaller right hippocampal gyrus. The hyperintensity corresponds to a reduction of the spread⁶⁷.*

danno delle membrane cellulari, per l'elevato coefficiente di diffusione saranno caratterizzate da segnale ipointenso. Al contrario si verifica nella fase acuta delle lesioni ischemiche, quando l'edema citotossico sequestra acqua nel compartimento intracellulare, ancora ricco di membrane, con effetto di ridurre la diffusione e di produrre un aumento di segnale che corrisponde a un'iperintensità sulle immagine in diffusione⁶⁴. Con l'uso della RM ad alta risoluzione sono stati rilevati lesioni focali iperintense che correlano con una riduzione della diffusione nell'ippocampo laterale. Quasi tutte le lesioni focali, di dimensione da 1 a 5 mm, si trovarono nell'area corrispondente al settore CA1 (settore di Sommer) del corno di Ammone ippocampale^{2 25}. La cascata fisiopatologica nel campo CA1 del corno di Ammone che porta a evidenziare le alterazioni rilevate al neuroimaging è rappresentata dai seguenti eventi: a) fattore scatenante; b) stress metabolico dei neuroni CA1; c) aumento ingresso del calcio mediato dal glutammato; d) glicolisi anaerobica; e) aumento del lattato; f) diminuzione della diffusione cellulare; g) piccolo del lattato; h) edema citotossico; i) transitoria lesione in DWI. Il decorso delle lesioni che coinvolgono l'ippocampo nella fase acuta della TGA è stata studiata misurando l'andamento temporale del coefficiente di diffusione apparente delle lesioni in DWI mediante l'uso di RM seriati a 3 Tesla^{21 65}. Utilizzando la DWI è possibile vedere lo sviluppo delle lesioni nel corso di 24-48 ore e

le lesioni possono essere rilevate per un massimo di 7-10 giorni dopo l'AGT. Sebbene il decorso dei cambiamenti in diffusione nell'AGT simula l'evoluzione temporale delle lesioni ischemiche con l'applicazione di un protocollo di immagine dedicate, è stato dimostrato che il decorso dei cambiamenti nel tempo delle lesioni DWI è diversa rispetto alla "classica" evoluzione temporale delle lesioni ischemiche focali acute²⁵. Alcune principali raccomandazioni pratiche per gli esami DWI nell'AGT sono, l'utilizzo preferibilmente di 3 Tesla, una finestra temporale di 24-72 ore dopo l'insorgenza dei sintomi e uno spessore di 3 mm della sezione per ridurre al minimo l'effetto di averaging del volume parziale^{2 65}. Le lesioni identificate in DWI possono essere rilevate anche mediante l'uso di immagini in T2⁶⁶. Non sono state osservate sequele strutturali nel CA1 rilevabili con RM ad alta risoluzione^{2 67}. Gli studi con RM DWI/T2 ad alta risoluzione suggeriscono una eziologia multifattoriale, non ischemica, che porta a una via fisiopatologica comune nel senso di una transitoria alterazione della funzione dei neuroni dell'ippocampo CA1 senza sequele strutturali o neuropsicologici².

PET e SPECT

A partire dagli anni '90 sono stati eseguiti diversi studi di imaging quantitativo delle alterazioni del glucosio cerebrale regionale, del metabolismo dell'ossigeno e del flusso emetico cerebrovascolare con PET e SPECT, in modo particolare con PET. I dati derivati da studi PET e SPECT sono difficili da confrontare e interpretare. La maggior parte dei cambiamenti si normalizza nel corso del follow-up. Studi SPECT hanno dimostrato modificazioni emodinamiche confermando così una transitoria perturbazione del lobo temporale mediale durante la fase acuta della AGT^{68 69}. Studi PET hanno dimostrato alterazioni in diverse regioni come ippocampo, amigdala, nucleo lentiforme e neocorteccia⁷⁰. La maggior parte degli studi ha anche rilevato contemporanee modificazioni in riduzione o aumento del flusso ematico cerebrale in altre strutture anatomiche, quali le aree unilaterali o bilaterali talamiche, prefrontali, frontali, dell'amigdala, striatali, cerebellari, occipitali, precentrali e postcentrali.

Valutazione neuropsicologica

Gli aspetti neuropsicologiche, nel corso della fase acuta della sindrome, sono caratterizzati da un disturbo selettivo della memoria episodica in assenza di compromissione delle funzioni cognitive generali o di altre componenti della memoria tipo la memoria a breve termine, la memoria semantica, la memoria procedurale o memoria implicita e il priming (fenomeno attraverso il quale i soggetti acquisterebbero la capacità di identificare una

parola ripresentata in condizione di rumore o riprodurre la parola quando viene loro proposta la radice o parte di questa)^{71 72}. La metamemoria (insieme dei processi di gestione e controllo delle operazioni svolte dalla memoria) è conservata, questo spiega sia l'ansia reattiva che le domande incessanti e ripetitive nel corso della sindrome. La compromissione cognitiva è limitata all'amnesia senza afasia o aprassia. Il sistema della memoria episodica risulta maggiormente interessato con estesa amnesia anterograda e significativa amnesia retrograda^{71 72}. Tuttavia l'esatto meccanismo che porta alla compromissione della memoria episodica rimane sconosciuto^{72 73}. Alla fine dell'attacco si assiste a un progressivo, rapido e quasi completo recupero della memoria anterograda, al contrario il completo recupero della memoria retrograda è più lento con la ricomparsa prima degli avvenimenti passati e poi quelli recenti. Quando l'attacco finisce, non sono riscontrabili alterazioni delle funzioni mentali, a eccezione di un vuoto permanente di memoria per quanto concerne il periodo dell'attacco stesso e un periodo da ore a giorni precedente. Nello studio prospettico di 41 pazienti con AGT sono stati analizzati dettagliatamente sia l'anatomia funzionale e la prognosi delle lesioni dell'ippocampo sia valutazione neuropsicologica ed è stato dimostrato, nel corso della fase acuta, un significativo deficit della memoria episodica verbale (n = 14/18) associata con le lesioni dell'emisfero dominante e una compromissione della memoria visuospatiale associata con le lesioni dell'emisfero non dominante².

Conclusioni

L'AGT con carattere episodico rappresenta una condizione benigna nella maggior parte dei pazienti e non richiede ulteriori indagini, piuttosto rassicurazioni, spiegazioni e supporto psicologico ai pazienti e ai parenti. È degno di nota il fatto che l'AGT, anche se può sembrare pericolosa, non è predittiva di ictus e il suo tasso di recidiva è basso (alcuni pazienti potrebbero avere un secondo episodio), quando la sintomatologia incontra i criteri di TGA pura^{74 75}. Le attuali evidenze suggeriscono che un'alterazione transitoria della funzione dell'ippocampo è correlata con l'AGT, perché è possibile rilevare con certezza lesioni focali nel campo CA1 del corno di Ammone mediante DWI. Il livello massimo di individuazione di queste lesioni è 24-72 ore dopo l'insorgenza dei sintomi. Il neuroimaging indica che la vulnerabilità dei neuroni C1 dell'ippocampo svolge un ruolo fondamentale nella cascata fisiopatologica che porta alla compromissione della funzione ippocampale durante l'AGT. Sono consigliabili ulteriori indagini, anche di neuroimaging, se sono presenti fattori di rischio cerebrovascolare, se il paziente ha meno di 50 anni o se la sintomatologia è ambigua. Uno studio retrospetti-

vo ha dimostrato che il rischio di ictus nei soggetti che hanno riportato un episodio di AGT è simile a quello della popolazione generale, e sostanzialmente il rischio di ictus è minore rispetto ai soggetti con TIA documentato⁷³⁻⁷⁴. Allo stato attuale, i dati clinici, epidemiologici e di neuroimaging suggeriscono cause multifattoriali, a eziologia non vascolare, che portano a una via fisiopatologica comune con conseguenti perturbazioni transitorie dei neuroni ippocampali CA1, in assenza di sequele neuropsicologiche o strutturali. Chiarire i correlati fisiopatologici della fase acuta, soprattutto la decifrazione dei fattori che scatenano la cascata fisiopatologica che colpisce i neuroni CA1, costituisce una sfida futura.

Bibliografia

- 1 Fisher CM, Adams RD. *Transient global amnesia*. Acta Neurol Scand Suppl 1964;40(Suppl 9):1-83.
- 2 Bartsch T, Alfke K, Stingele R, et al. *Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae*. Brain 2006;129:2874-84.
- 3 Hodges JR, Ward CD. *Observations during transient global amnesia. A behavioural and neuropsychological study of five cases*. Brain 1989;112:595-620.
- 4 Borroni B, Agosti C, Brambilla C, et al. *Is transient global amnesia a risk factor for amnesic mild cognitive impairment?* J Neurol 2004;251:1125-27.
- 5 Guillery-Girard B, Quinette P, Desgranges B, et al. *Long-term memory following transient global amnesia: an investigation of episodic and semantic memory*. Acta Neurol Scand 2006;114:329-33.
- 6 Jager T, Bazner H, Kliegel M, et al. *The transience and nature of cognitive impairments in transient global amnesia: a meta-analysis*. J Clin Exp Neuropsychol 2009;31:8-19.
- 7 Miller JW, Petersen RC, Metter EJ, et al. *Transient global amnesia: clinical characteristics and prognosis*. Neurology 1987;37:733-7.
- 8 Berli R, Hutter A, Waespe W, et al. *Transient global amnesia-not so rare after all*. Swiss Med Wkly 2009;139:288-92.
- 9 Quinette P, Guillery-Girard B, Dayan J, et al. *What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases*. Brain 2006;129:1640-58.
- 10 Kessler J, Markowitsch HJ, Rudolf J, et al. *Continuing cognitive impairment after isolated transient global amnesia*. Int J Neurosci 2001;106:159-68.
- 11 Merriam AE, Wyszynski B, Betzler T. *Emotional arousal-induced transient global amnesia. A clue to the neural transcription of emotion?* Psychosomatics 1992;33:109-13.
- 12 Hodges JR, Warlow CP. *Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:834-43.
- 13 Caplan L. *Transient global amnesia*. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier 1985, pp. 205-18.
- 14 Szabo K, Forster A, Jager T, et al. *Hippocampal lesion patterns in acute posterior cerebral artery stroke: clinical and MRI findings*. Stroke 2009;40:2042-45.
- 15 Graff-Radford NR, Tranel D, Van Hoesen GW, et al. *Diencephalic amnesia*. Brain 1990;113:1-25.
- 16 Butler CR, Graham KS, Hodges JR, et al. *The syndrome of transient epileptic amnesia*. Ann Neurol 2007;61:587-98.
- 17 Kopelman MD, Panayiotopoulos CP, Lewis P. *Transient epileptic amnesia differentiated from psychogenic "fugue": neuropsychological, EEG, and PET findings*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:1002-4.
- 18 Felix MM, Castro LH, Maia AC Jr, et al. *Evidence of acute ischemic tissue change in transient global amnesia in magnetic resonance imaging: case report and literature review*. J Neuroimaging 2005;15:203-5.
- 19 Di Filippo M, Calabresi P. *Ischemic bilateral hippocampal dysfunction during transient global amnesia*. Neurology 2007;69:493.
- 20 Hinge HH, Jensen TS, Kiaber M, et al. *The prognosis of transient global amnesia*. Arch Neurol 1986;43:673-6.
- 21 Hodges JR, Warlow CP. *The aetiology of transient global amnesia: a case-control study of 114 cases with prospective follow-up*. Brain 1990;113:639-57.
- 22 Melo TP, Ferro JM, Ferro H. *Transient global amnesia. A case control study*. Brain 1992;115:261-70.
- 23 Gandolfo C, Caponnetto C, Conti M, et al. *Prognosis of transient global amnesia: a long-term follow-up study*. Eur Neurol 1992;32:52-7.
- 24 Stillahard G, Landis T, Schiess R, et al. *Bitemporal Hypoperfusion in transient global amnesia: 99m-Tc-HM PAO SPECT and neuropsychological findings during and after an attack*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:339-42.
- 25 Sedlaczek O, Hirsch JG, Grips G, et al. *Detection of delayed focal MR change in the lateral hippocampus in transient global amnesia*. Neurology 2004;62:2165-70.
- 26 Toledo M, Pujadas F, Grive E, et al. *Lack of evidence for arterial ischemia in transient global amnesia*. Stroke 2008;39:476-9.
- 27 Budson AE, Schlaug G, Briemberg HR. *Perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in transient global amnesia*. Neurology 1999;53:239-40.
- 28 Bettermann K. *Transient global amnesia, the continuing quest for a source*. Arch Neurol 2006;63:1336-7.
- 29 Chung CP, Hsu HY. *Detection of intracranial venous reflux in patients of transient global amnesia*. Neurology. 2006;66:1873-7.
- 30 Sander D, Winbeck K, Etgen T. *Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia*. Lancet. 2000;356:1982-4.
- 31 Maalikjy Akkawi N, Agosti C. *Transient global amnesia: a clinical and sonographic study*. Eur Neurol 2000;49:67-71.
- 32 Strupp M, Bruning R, Wu RH. *Diffusion-weighted MRI in*

- transient global amnesia: elevated signal intensity in the left mesial temporal lobe in 7 of 10 patients.* Ann Neurol 1998;43:164-70.
- 33 Akkawi NM, Agosti C, Rozzini L. *Transient global amnesia and disturbance of venous flow patterns.* Lancet 2001;357:957.
- 34 Lipton RD, Scher AL, Kolodner K, et al. *Migraine in the United States: epidemiology and pattern of health care use.* Neurology 2002;58:885-94.
- 35 Rasmussen BH, Olesen J. *Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study.* Cephalalgia 1992;12:221-8.
- 36 Olesen J, Jorgensen MB. *Leao's spreading depression in the hippocampus explains transient global amnesia. A hypothesis.* Acta Neurol Scand 1986;73:219-20.
- 37 Crowell GF, Stump DA, Biller J, et al. *The transient global amnesia-migraine connection.* Arch Neurol 1984;41:75-9.
- 38 Schmidtke K, Ehmsen L. *Transient global amnesia and migraine. A case control study.* Eur Neurol 1998;40:9-14.
- 39 Lauritzen M. *Pathophysiology of the migraine aura: the spreading depression theory.* Brain 1994;117:199-210.
- 40 Wernsmann B, Pape HC, Speckmann EJ, et al. *Effect of cortical spreading depression on synaptic transmission of rat hippocampal tissues.* Eur J Neurosci 2006;23:1103-10.
- 41 Haghir H, Kovac S, Speckmann EJ, et al. *Patterns of neurotransmitter receptor distributions following cortical spreading depression.* Neuroscience 2009;163:1340-52.
- 42 Gorji A, Scheller D, Straub H, et al. *Spreading depression in human neocortical slices.* Brain Res 2001;906:74-83.
- 43 Bergink V, van Megen HJ, Westenberg HG. *Glutamate and anxiety.* Eur Neuropsychopharmacol 2004;14:175-83.
- 44 Ikegaya Y, Matsuki N. *Regionally selective neurotoxicity of NMDA and colchicine is independent of hippocampal neural circuitry.* Neuroscience 2002;113:253-6.
- 45 Quintana P, Alberi S, Hakkoum D, et al. *Glutamate receptor changes associated with transient anoxia-hypoglycaemia in hippocampal slice cultures.* Eur J Neurosci 2006;23:975-83.
- 46 Pomper JK, Haack S, Petzold GC, et al. *Repetitive spreading depression-like events result in cell damage in juvenile hippocampal slice cultures maintained in normoxia.* J Neurophysiol 2006;95:355-68.
- 47 Howland JG, Wang YL. *Synaptic plasticity in learning and memory: stress effects in the hippocampus.* Prog Brain Res 2008;169:145-58.
- 48 Larson J, Lynch G. *Induction of synaptic potentiation in hippocampus by patterned stimulation involves two events.* Science 1986;232:985-88.
- 49 Neves G, Cooke SF, Bliss TV. *Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: A neural network approach to causality.* Nat Rev Neurosci 2008;9:65-75.
- 50 Hering H, Sheng M. *Dendritic spines: Structure, dynamics and regulation.* Nat Rev Neurosci 2001;2:880-8.
- 51 Park M, Salgado JM, Ostroff L, et al. *Plasticity-induced growth of dendritic spines by exocytic trafficking from recycling endosomes.* Neuron 2006;52:817-30.
- 52 Chen LY, Rex CS, Casale MS, et al. *Changes in synaptic morphology accompany actin signaling during LTP.* J Neurosci 2007;27:5363-72.
- 53 Fukazawa Y, Saitoh Y, Ozawa F, et al. *Hippocampal LTP is accompanied by enhanced F-actin content within the dendritic spine that is essential for late LTP maintenance in vivo.* Neuron 2003;38:447-60.
- 54 Segal M. *Dendritic spines and long-term plasticity.* Nat Rev Neurosci 2005;6:277-84.
- 55 Förster E, Zhao S, Frotscher M. *Laminating the hippocampus.* Nat Rev Neurosci 2006;7:259-67.
- 56 Kim JJ, Foy MR, Thompson RF. *Behavioral stress modifies hippocampal plasticity through N-methyl-D-aspartate receptor activation.* Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:4750-3.
- 57 Fisher CM. *Transient global amnesia. Precipitating activities and other observations.* Arch Neurol 1982;39:605-8.
- 58 Kapur N. *Transient epileptic amnesia: a clinically distinct form of neurological memory disorder.* In: Markowitsch HJ, editor. *Transient global amnesia and related disorders.* Toronto: Hogrefe & Huber Publishers 1990, pp. 140-51.
- 59 Kapur N. *Transient epileptic amnesia a clinical update and a reformulation.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:1184-90.
- 60 Bender MD. *Syndrom of isolated episode of confusion with amnesia.* J Hillside Hospital 1956;5:212-5.
- 61 Inzitari D, Pantoni L, Lamassa M, et al. *Emotional arousal and phobia in transient global amnesia.* Arch Neurol 1997;54:866-73.
- 62 Tong DC, Grossman M. *What causes transient global amnesia? New insights from DWI.* Neurology 2004;62:2154-5.
- 63 Carr HY, Purcell EM. *Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiment.* Phys Rev 1954;94:630-8.
- 64 Lovblad KO, Laubach HJ, Baird AE, et al. *Clinical experience with diffusion weighted MR in patients with acute stroke.* AJNR Am J Neuroradiol 1998;19:1061-6.
- 65 Weon YC, Kim JH, Lee JS, et al. *Optimal diffusion-weighted imaging protocol for lesion detection in transient global amnesia.* AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:1324-8.
- 66 Nakada T, Kwee IL, Fujii Y, et al. *High-field, T2 reversed MRI of the hippocampus in transient global amnesia.* Neurology 2005;64:1170-4.
- 67 Cianfoni A, Tartaglione T, Gaudino S, et al. *Hippocampal magnetic resonance imaging abnormalities in transient global amnesia.* Arch Neurol 2005;62:1468-9.
- 68 Warren JD, Chatterton B, Thompson PD. *A SPECT study of the anatomy of transient global amnesia.* J Clin Neurosci 2000;7:57-9.
- 69 Jovin TG, Vitti RA, McCluskey LF. *Evolution of temporal lobe hypoperfusion in transient global amnesia: a serial single photon emission computed tomography study.* J Neuroimaging 2000;10:238-41.

- ⁷⁰ Eustache F, Desgranges B, Petit-Taboué MC, et al. *Transient global amnesia: implicit/explicit memory dissociation and PET assessment of brain perfusion and oxygen metabolism in the acute stage.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63:357-67.
- ⁷¹ Quinette P, Guillery B, Desgranges B, et al. *Transient global amnesia: working memory and acquisition processes in episodic memory.* Brain 2003;126:1917-34.
- ⁷² Eustache F, Desgranges B, Laville P, et al. *Episodic memory in transient global amnesia: encoding, storage, or retrieval deficit?* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66:148-54.
- ⁷³ Guillery B, Desgranges B, Katis S, et al. *Semantic acquisitions without memories: evidence from transient global amnesia.* Neuroreport 2001;12:3865-9.
- ⁷⁴ Zeman AZ, Hodges JR. *Transient global amnesia.* Br J Hosp Med 1997;58:257-60.
- ⁷⁵ Frederiks JA. *Transient global amnesia.* Clin Neurol Neurosurg 1993;95:265-83.

Glossario

Memoria a breve termine: conserva le informazioni fino a pochi minuti.

Memoria a lungo termine: conserva le informazioni per giorni o per tutta la vita.

Memoria autobiografica: caso particolare della memoria episodica, riguarda episodi realmente avvenuti al soggetto stesso.

Memoria di lavoro: la memoria a breve termine viene utilizzata non solo per mantenere in memoria delle parole o la disposizione degli oggetti, ma viene utilizzata anche in compiti pianificativi suddivisibili in passaggi intermedi il cui risultato di ciascun passaggio deve essere mantenuto in memoria per un breve tempo per poter procedere al passo successivo.

Memoria dichiarativa o esplicita: riguarda le informazioni comunicabili e che vengono richiamate consciamente, la memoria dichiarativa viene ulteriormente divisa in memoria episodica e memoria semantica.

Memoria episodica: riguarda le informazioni specifiche di un contesto particolare, come un momento e un luogo.

Memoria implicita: relativa alle informazioni relative a comportamenti automatici, rappresenta un tipo di memoria specializzato nell'accumulare informazioni provenienti dalla realtà circostante, questo tipo di memoria è utilizzata per l'apprendimento procedurale, come l'apprendimento di abilità motorie, ad esempio guidare un autoveicolo, o cognitive, ad esempio la capacità del problem solving. Il priming è un fenomeno che rientra nell'ambito della memoria implicita.

Memoria semantica: riguarda idee e affermazioni indipendenti da un specifico episodio ed è influenzata progressivamente da processi educativi.

Memoria sensoriale: conserva le informazioni grezze appena percepite, e nella maggior parte dei casi dura fino a pochissimi secondi.