

***UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MODENA E
REGGIO EMILIA***
In convezione con l'Università degli Studi di Parma

Dottorato di ricerca in Neuroscienze

Ciclo XXXIV

Chirurgia dell'epilessia del lobo temporale

Candidato: Dott.ssa Elisa Moriconi

Relatore (Tutor): Prof. G. Pavesi

INDICE

1. Introduzione	pag.3
1.1. <i>Definizione</i>	pag.3
1.2 <i>Epidemiologia</i>	pag.3
2. Etiologia: Zona epilettogena vs “network” epilettogeno	pag.4
3. Anatomia del lobo temporale	pag.4
3.1 <i>Anatomia corticale</i>	pag.5
3.2 <i>Anatomia sottocorticale</i>	pag.10
3.3 <i>Struttura microscopica dell’ippocampo</i>	pag.11
4. Funzioni e connessioni dell’ippocampo	pag.12
4.1 <i>Vie ippocampali nell’apprendimento e memoria</i>	pag.12
4.2 <i>Regolazione del comportamento emozionale</i>	pag.16
4.3 <i>Controllo motorio</i>	pag.16
4.4 <i>Regolazione delle funzioni ipotalamiche</i>	pag.16
5. Patofisiologia della TLE	pag.17
5.1 <i>Sclerosi ippocampale (HS)</i>	pag.17
5.1.1 <u><i>Patologia del DG nei pazienti con TLE</i></u>	pag.19
5.1.2. <u><i>Correlazione tra i sottotipi del HS e disturbi della memoria</i></u>	pag.20
5.2. <i>Displasia corticale focale (FCD)</i>	pag.22
5.3 <i>Tumori a basso grado associati ad epilessia (LEATs)</i>	pag.23
6. Semiologia	pag.24
7. Diagnosi	pag.25
7.1 <i>EEG e Video-EEG</i>	pag.25
7.2 <i>Risonanza magnetica</i>	pag.26
8. Valutazione neuropsicologica nei pazienti con epilessia	pag.28
9. Intervento	pag.30

10. Complicanze della chirurgia dell'epilessia ed outcome epilettogeno	pag.33
11. Outcome neuropsicologico	pag.39
12 Materiali e metodi	pag.41
12.1 <i>Iter preoperatorio</i>	pag.41
12.2 <i>Intervento chirurgico</i>	pag.41
12.3 <i>Iter postoperatorio</i>	pag.43
12.4 <i>Analisi delle immagini</i>	pag.44
12.5 <i>Analisi statistica</i>	pag.45
13 Risultati	pag.46
13.1 <i>Caratteristiche della popolazione generale</i>	pag.46
13.2 <i>Risultati in base alla volumetria</i>	pag.49
14 Discussione	pag.51
<i>Atlante delle immagini</i>	pag.56
<i>Bibliografia</i>	pag.64
<i>Riassunto tesi in italiano e inglese</i>	pag.70

1. Introduzione

L'epilessia rappresenta uno dei disordini neurologici più comunemente riscontrati con una incidenza annuale di circa 50 per 100000.⁷⁴ Circa 1% della popolazione degli Stati Uniti soffre di epilessia.

1.1. Definizione

Epilessia e crisi epilettiche sono le manifestazioni di una disfunzione cerebrale e possono essere l'espressione di un ampio spettro di cause sottostanti.⁷⁰

In base a quanto indicato dalla Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE), per i termini epilessia e crisi epilettica è possibile distinguere una definizione concettuale, che di solito è utile per la comunicazione con i pazienti, e una definizione pratica o operativa, che può essere usata nella pratica clinica o nella ricerca.^{35,36}

Definizione concettuale di crisi epilettica: transitoria occorrenza di segni e sintomi dovuta ad un'attività neuronale eccessiva o sincrona nel cervello.

Definizione concettuale di epilessia: disordine del cervello caratterizzato da una predisposizione duratura a generare crisi epilettiche e con conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali dovute a questa condizione. La definizione di epilessia richiede l'occorrenza di almeno una crisi epilettica.

Definizione clinica operativa (pratica) di epilessia: l'epilessia è una malattia del cervello definita da una delle seguenti condizioni:

- a) almeno 2 crisi epilettiche non provocate che si verificano nell'arco di tempo > 24 h
- b) una crisi non provocata e la probabilità di un'ulteriore crisi simile al rischio generale di ricorrenza di 2 crisi non provocate (almeno del 60%) che si verifica nei prossimi 10 anni
- c) la diagnosi di una sindrome epilettica

1.2 Epidemiologia

Il lobo temporale è la regione più epilettogena del cervello umano. Secondo quanto riportato da Hauser e Kurland⁴², che hanno fornito i migliori dati epidemiologici riguardo l'epilessia temporale (TLE), il tasso d'incidenza è di 10,4 casi per 100000 e la prevalenza era di 1,7 per 1000 persone.

Nei centri di epilessia la prevalenza di TLE è di solito del 60-70%.⁹⁸

Quest'ultimo dato può essere probabilmente spiegato con la frequente farmacoresistenza della TLE. In generale i pazienti con TLE hanno un migliore esito chirurgico e un più basso rischio di deficit neurologici in seguito ad escissione di corteccia funzionale rispetto all'epilessia extratemporale. Questo spiegherebbe il motivo per cui i neurologi o altri specialisti inviano più frequentemente i pazienti con TLE per una valutazione chirurgica.⁵⁹

2. Eziologia: Zona epilettogena vs “network” epilettogeno

Ci sono molti aspetti da valutare riguardo l'eziologia della TLE. Tradizionalmente si pensava che le crisi epilettiche parziali originassero da una specifica area della corteccia (*zona d'insorgenza delle crisi*) prima di diffondere in altre aree, note come zone epilettogene.⁷⁶

Secondo questa visione, la semiologia clinica critica associata a una minuziosa analisi in video-EEG permette di studiare l'evoluzione cronologica dei segni e dei sintomi ictali in modo da ricostruire l'origine e il percorso nel tempo e nello spazio della scarica epilettica. Ciò diventa di importanza cruciale per fornire gli elementi per una ipotesi diagnostica localizzatoria della zona epilettogena.²³

Secondo una visione più prettamente “chirurgica”, la zona epilettogena può essere definita come “la quantità minima di corteccia che deve essere resecata (inattivata o completamente disconnessa) per ottenere la guarigione della crisi”.^{23,62}

Negli ultimi anni si è proposto anche il concetto di *network epilettogeno* definito da Spencer come un insieme di strutture/regioni cerebrali corticali e sottocorticali, anatomicamente e funzionalmente connesse e bilateralmente rappresentate in cui l'attività di una qualunque parte influenza l'attività di tutte le altre. La rete intera è responsabile dei fenomeni clinici ed elettrografici associati alle crisi.⁹⁹

Dal punto di vista chirurgico, il concetto di *network epilettogeno* implica che un trattamento diretto a qualsiasi regione del *network* (es. neuromodulazione) dovrebbe essere efficace quanto i trattamenti diretti a uno specifico focus epilettico.²³

La più comune forma di epilessia intrattabile è TLE. Questa entità è il risultato di un anomalo circuito a livello del network temporo-mediale/limbico. E' una rete bilaterale, corticale e subcorticale e include l'ippocampo, l'amigdala, le cortecce entorinali, le neocortex temporali bilaterali e componenti extra-temporali del talamo mediale dei lobi frontali inferiori.⁹⁹

La chirurgia per TLE ha un target piuttosto ampio in cui vengono resecate multiple strutture e non soltanto una. E' pertanto difficile determinare se l'assenza di crisi epilettiche post-operatorie è la conseguenza della resezione di un focus epilettico o la distruzione di una determinata tipologia di network.^{59,76}

3. Anatomia del lobo temporale

L'anatomia del lobo temporale (TL) risulta particolarmente complessa. Scopo di questo paragrafo è quello di chiarire le caratteristiche anatomiche strutturali che permettano di capire la via chirurgia nel trattamento della TLE e le possibili conseguenze neuropsicologiche correlate con TLE e il suo trattamento chirurgico.

Anatomicamente il TL continua posteriormente nel lobo occipitale come giro linguale, sulla superficie basale il giro paraippocampale continua posteriormente attraverso l'istmo nel giro del

cingolo, superiormente il TL si connette all'insula tramite la radice temporale ("temporal stem"), antero-medialmente al globus pallidus tramite l'amigdala e antero-lateralmente al lobo frontale inferiore tramite il limen insula. La porzione mediale del TL dietro l'uncus è separata dal talamo mediante la fessura corioidea.¹¹²

3.1 Anatomia corticale

E' possibile suddividere il TL in 4 superfici: laterale, superiore, basale e mesiale.

La *superficie laterale* del TL è costituita dal giro temporale superiore (T1), medio (T2) ed inferiore (T3) separati rispettivamente dal solco temporale superiore e medio. I limiti di questa superficie sono superiormente la fessura silviana, anteriormente ed inferiormente dalle normali strutture ossee, posteriormente è separato dal lobo occipitale dalla linea parieto-temporale, una linea immaginaria che connette il "notch" preoccipitale e il solco parietooccipitale e postero-superiormente è separato dal lobo parietale dalla linea occipitotemporale, una linea che connette il limite più posteriore della fessura silviana con la linea parietotemporale.¹¹² (Fig. 1 Atlante immagini)

La *superficie superiore o opercolare* che affronta la fessura silviana è formata, antero-posteriormente da 3 parti: il planum polare, una superficie relativamente piatta senza alcun giro, dal giro temporale trasverso anteriore o giro di Heschl's e dal planum temporale posteriormente (costituito dal giro temporale trasverso medio e posteriore).⁵⁷ (Fig. 2a Atlante immagini)

La *superficie inferiore o basale* è formata da 3 giri e da due solchi lunghi e uno breve. In direzione latero-mediale è costituita da parte del giro temporale inferiore (T3), dal solco occipito-temporale (solco lungo), giro fusiforme (T4), il solco collaterale (solco lungo) e il giro paraippocampale (T5). Anteriormente al solco collaterale, continuo o meno con quest'ultimo, c'è il solco rinale (solco breve) che corre lateralmente all'uncus, tra uncus e giro fusiforme. La dentellatura del solco collaterale verso il corno temporale genera una prominenza a livello del pavimento del corno temporale, chiamata eminenza collaterale e, a livello del pavimento dell'atrio, chiamata trigono collaterale.⁵⁷ (Fig. 2b Atlante immagini)

La *superficie mediale* del TL, che svolge un ruolo importante nella patogenesi dell'epilessia, rappresenta ancora una sfida per il neurochirurgo perché le strutture che lo costituiscono non sono facilmente identificabili.

Le strutture neuronali che compongono il TL mesiale fanno parte del lobo limbico, per cui questa struttura verrà descritta per prima.

Il **lobo limbico** è situato infero-medialmente rispetto agli emisferi ed è separato dalla corteccia adiacente dalla fessura limbica. La fessura limbica è un solco discontinuo composto

successivamente dal solco cingolato, subparietale, calcarino anteriore collaterale e rinale. Broca nel 1878 divise il lobo limbico nel giro limbico e intralimbico che è diventata una tradizione stabilita.

Il giro limbico è costituito dal giro subcallosale, cingolato e paraippocampale. La corteccia retrospleniale e un lobulo ristretto, l'istmo, congiungono il cingolo con il giro paraippocampale dietro e sotto lo splenio del corpo calloso. (Fig.3, Atlante immagini)

Il giro intralimbico si incurva entro il giro limbico ed è suddiviso da alcuni autori in 3 parti: 1) la sua porzione anteriore include una zona ristretta nella regione subcallosale, il *rudimento pre-ippocampale* o ippocampo precommisurale; 2) l'ippocampo sopracommisurale, *l'indusium griseum*, situato sulla superficie superiore del corpo calloso ed è costituito da una lamina neuronale che copre il corpo calloso fino alla splenio ed è esso stesso coperto su ciascun lato della linea mediana da due piccoli fascicoli di sostanza bianca, le strie longitudinali mediale e laterale; 3) l'ippocampo vero e proprio (o ippocampo retrocommisurale) che è l'unica parte ben sviluppata.

Il **giro paraippocampale (PHG)** può essere diviso in due segmenti: 1) posteriore, stretto e la sua superficie posteriore, il *subiculum*, che è separato dall'ippocampo dal solco ippocampale superficiale; 2) un segmento anteriore più voluminoso, chiamato *lobulo piriforme*, che comprende l'uncus e l'area entorinale.²⁴ Il PHG è pertanto delimitato anteriormente dalla grande ala delle sfenoide ed antero-superiormente dall'uncus dove il *notch* uncale separa il segmento posteriore dell'uncus superiormente dal giro PHG localizzato inferiormente, posteriormente dall'istmo, lateralmente dal solco collaterale posteriormente e dal solco rinale più anteriormente, medialmente è correlato con il margine libero del tentorio e con il contenuto della cisterna ambient.¹¹² (Fig. 4 Atlante immagini)

L'**uncus** inferiormente è separato dal PHG attraverso il *notch* uncale, anteriormente continua con la porzione anteriore del PHG senza un limite netto, superiormente l'uncus continua con il globus pallidus, la superficie basale è separata dal polo temporale lateralmente dal solco rinale e medialmente si affaccia verso l'incisura tentoriale. Visto dalla sua superficie basale l'uncus ha la forma di una punta di freccia con il suo apice mediale che separa un segmento anteriore e uno posteriore.¹¹² (Fig.5 Atlante immagini)

La porzione anteriore dell'uncus appartiene al PHG e contiene due protusioni, il giro semilunaris, che occupa la porzione superiore, e il giro ambient, che è inferiore e mediale al giro semilunaris, separati dal solco semilunaris. Il segmento anteriore si affaccia alla cisterna carotidea, alla carotide interna e al segmento prossimale di M1.⁵⁷

L'apice dell'uncus affronta il nervo oculomotore.

Il segmento posteriore dell'uncus appartiene all'ippocampo ed è costituito in direzione antero-posteriore dal giro uncinato, banda di Giacomini e giro intralimbico. Il margine posteriore

dell'uncus è il sito di attacco della fimbria che si allarga appena si avvicina al giro intralimbico e si sparge sopra la superficie del giro intralimbico. Il segmento posteriore dell'uncus affronta la cisterna crurale, l'arteria cerebrale posteriore sotto e l'arteria corioidea anteriore sopra.

Il **giro dentato (DG)**, insieme con l'ippocampo, formano due cilindri incastrati tra loro e separati l'un l'altro dal solco ippocampale. Il solco ippocampale può essere diviso in una parte superficiale e una parte profonda. La parte profonda scompare presto e rimane visibile come *solco ippocampale vestigiale* che separa l'ippocampo dal DG. La parte superficiale è meglio evidenziata come *solco ippocampale superficiale* e separa il DG dal sottostante subiculum del PHG. Il DG continua anteriormente con la banda di Giacomini e posteriormente nel giro fasciolare, una banda grigia di sostanza liscia localizzata posteriormente allo splenio del corpo calloso. Superiormente il DG è separato dalla fimbria attraverso il solco fimbriodentato. Il DG presenta un tipico aspetto rugoso simile ai denti. La parte superficiale del DG è la *margo denticulatus* composta da protrusioni rotondeggianti che formano i denti del giro. Ci sono di solito 15 denti, quelli della porzione media sono i più larghi. Numerosi vasi penetrano i solchi tra essi rifornendo l'ippocampo. La presenza dei denti sulla margo denticulatus è specifica degli umani e dei primati superiori.²⁴

L'ippocampo (o corpo di Ammone, CA) occupa la parte mediale del pavimento del corno temporale e può essere diviso in 3 parti: testa, corpo e coda. La *testa* è diretta prima anteriormente e poi medialmente andando a costituire la parete mediale dall'apice del corno temporale anteriore alla fessura corioidea. La testa dell'ippocampo è l'unica parte dell'ippocampo libera dal plesso corioideo. Il limite posteriore della testa corrisponde al segmento iniziale della fimbria e della fessura corioidea. La testa è caratterizzata da 4-5 digitazioni e superiormente è collegata alla porzione postero-inferiore dell'amigdala, composta dai nuclei basali e laterali, che protrude dalla parte più anteriore del tetto del corno temporale ed è frequentemente fusa con la parte mediale della testa dell'ippocampo. Anteriormente la testa si rapporta al recesso uncale del corno temporale. Il recesso uncale costituisce il prolungamento dell'eminenza collaterale e rappresenta la porzione più anteriore del ventricolo temporale, lateralmente all'apice uncale e anteriormente alla testa dell'ippocampo.

L'emergenza della fimbria, del plesso corioideo e conseguentemente della fessura corioidea segna l'inizio del corpo dell'ippocampo. Il corpo dell'ippocampo è diretto antero-posteriormente e infero-superiormente nella parte mediale del pavimento del corno temporale, restringendosi sempre di più avvicinandosi all'atrio del ventricolo laterale. La fimbria decorre sul bordo mediale del corpo dell'ippocampo mentre lateralmente è presente l'eminenza collaterale, che rappresenta la parte laterale del pavimento del corno temporale. A livello della porzione mediale del corpo la parete mediale del corno temporale diventa la fessura corioidea che comunica medialmente con la cisterna ambient. All'estremità posteriore della porzione intraventricolare del pulvinar e del talamo, che

costituiscono le pareti dell'atrium, l'ippocampo ritorna ad avere decorso trasverso e dà origine alla coda dell'ippocampo. La coda forma la parte mediale del pavimento dell'atrium. Lateralmente la coda è correlata con il trigone collaterale, medialmente si fonde con il calcar avis.¹¹² (Fig.6 Atlante immagini)

La **fimbria** è formata dalla sostanza bianca che riveste la superficie intraventricolare dell'ippocampo, chiamata alveus, che si ispessisce lungo il bordo mediale dell'ippocampo formando la fimbria. L'alveus rappresenta la sostanza bianca sottocorticale dell'allocortex ippocampale. La fimbria rappresenta la parte iniziale del fornice e passa posteriormente per diventare la *crus* del fornice. Ciascuna crus si avvolge intorno alla superficie posteriore del pulvinar e del talamo e gira supero-medialmente verso la superficie inferiore dello splenio del corpo calloso. Entrambe le crura sono unite dalla commessura ippocampale. A livello del forame di Monro le colonne del fornice formano il limite superiore ed anteriore del forame stesso. Le colonne del fornice poi si separano prevalentemente dietro alla commessura anteriore e sono dirette inferiormente e posteriormente attraverso la parete laterale del terzo ventricolo per raggiungere i corpi mamillari sul pavimento del terzo ventricolo.¹¹²

L'**amigdala** insieme con l'ippocampo rappresenta il centro del sistema limbico. L'attuale idea è che l'amigdala sia divisa in una amigdala temporale o principale che è localizzata nel lobo temporale, e un'amigdala estesa o extratemporale che è localizzata nel pavimento primordiale del ventricolo laterale. L'amigdala temporale è composta da una serie di nuclei della sostanza grigia che possono essere divisi in 3 gruppi principali: basolaterale, corticomediale e il gruppo centrale. Il giro semilunare dell'uncus è parte del nucleo corticale dell'amigdala. Dal punto di vista neurochirurgico l'amigdala può essere considerata interamente localizzata entro uncus. Superiormente si fonde con il glubus pallidus senza un limite ben definito, inferiormente la porzione posteriore dell'amigdala sporge sulla porzione più anteriore del tetto del corno temporale continuando nel recesso uncale e della parte superiore testa dell'ippocampo con cui può essere fusa. L'amigdala costituisce pertanto la parete anteriore del corno temporale. Medialmente è correlata con la porzione anteriore e posteriore dell'uncus.¹¹² (Fig. 7 Atlante immagini)

Il **tetto del corno temporale** è parte della radice temporale ("temporal stem") e comprende una componente retrolentiforme (fibre parieto-pontine, occipito-pontine, occipito-collicolari, occipito-tettali ma anche le radiazioni talamiche posteriori, comprese le radiazioni ottiche) e una componente sublentiforme della capsula interna (fibre temporo-pontine e parieto-pontine, comprese le radiazioni acustiche dal corpo genicolato mediale al giro temporale superiore e trasverso). Anche il *tapetum* del corpo calloso e la coda del nucleo caudato fanno parte del tetto del corno temporale. Dal punto di vista neurochirurgico la componente più importante del tetto del corno temporale è rappresentata dalla radiazione ottica. Dal momento che non c'è una chiara separazione del tetto del

corno temporale dal talamo e che le radiazioni ottiche originano dal corpo genicolato laterale che a sua volta appartiene al talamo, è ragionevole considerare il tetto del corno temporale come un'estensione laterale del talamo. Quando dal punto di vista neurochirurgico si vuole entrare nel ventricolo temporale passando dal tetto è importante non rimuoverlo troppo medialmente per il rischio di danneggiare il talamo.¹¹²

La **fessura corioidea** è una piega localizzata tra il talamo e il fornice ed è il sito di attacco del plesso corioideo nel ventricolo laterale. La fessura corioidea ha una forma ad arco a C e si estende dal forame di Monro attraverso il corpo, l'atrium e il corno temporale del ventricolo laterale e termina a livello del *punto corioideo inferiore*, o velum terminale di Aeby, appena dietro l'uncus. A livello del punto corioideo inferiore l'arteria corioidea anteriore entra nel ventricolo e la vena ventricolare inferiore esce per congiungersi con la vena di Rosenthal. Nel corno temporale la fessura corioidea è localizzata tra la *stria terminalis* del talamo supero-medialmente e la fimbria infero-lateralmente. I plessi corioidei sono attaccati attraverso un duplice strato, uno di ependima e un altro di pia, che costituisce la *tela corioidea*. La tela corioidea è attaccata a un ispessimento del ventricolo chiamata *taenia corioidea*. Nel corno temporale la tela corioidea è tesa tra 2 *taeniae*, la *taeniae* della stria terminalis e quella della fimbria, la prima è di solito solo lievemente visibile mentre la seconda può essere spesso vista chiaramente. Alla giunzione della testa e corpo dell'ippocampo la *taeniae* della fimbria e quella della stria terminalis si uniscono. La fessura corioidea rappresenta la parete mediale dei 2/3 posteriori del corno temporale. La sua identificazione è molto importante dal punto di vista neurochirurgico: tutte le strutture localizzate lateralmente al plesso corioideo appartengono al lobo temporale e possono essere rimosse, tutte le strutture localizzate medialmente al plesso corioideo nel corno temporale appartengono al talamo e non dovrebbero essere danneggiate. L'apertura della fessura corioidea nel corno temporale conduce alle strutture della cisterna ambiens.¹¹² (Fig. 4 Atlante immagini)

L'**area entorinale** occupa il terzo anteriore del PHG e la porzione antero-inferiore dell'uncus. L'area entorinale forma pertanto una sorta di "corazza" intorno all'amigdala. Lateralmente è limitata dal solco rinale (anteriormente) e dal solco collaterale (posteriormente). Il limite posteriore corrisponde al limite posteriore dell'uncus. L'area entorinale è composta da una mesocortex a sei strati e svolge un ruolo maggiore come punto di ritrasmissione tra le connessioni efferenti ed afferenti tra l'ippocampo e le aree corticali associative del lobo parietale, temporale e frontale.⁵⁷ (Fig. 8 Atlante immagini)

3.2 Anatomia sottocorticale

Quando si cerca di scegliere il miglior approccio chirurgico per l'epilessia temporale bisogna considerare non solo il miglior approccio per aver un buon controllo sull'epilessia a lungo termine ma anche per ridurre il più possibile il rischio di sviluppo di deficit neurologici.

Le **radiazioni ottiche**, o via genicocalcarina, dal corpo genicolato laterale (LGB) del talamo, localizzato appena dietro il punto corioideo inferiore, si dividono in 3 fasci: il fascio posteriore che si porta direttamente indietro per raggiungere il labbro superiore del solco calcarino; il fascio medio che fa una curva parziale anteriore nel suo decorso verso la corteccia calcarina.; il fascio anteriore che fa una prominente curva anteriore, chiamata *loop di Meyer*, sul tetto del corno temporale, lungo la sua strada verso il labbro inferiore del solco calcarino. Il danno al *loop di Meyer* produce una quadrantopsia controlaterale superiore. Le radiazioni ottiche coprono completamente il tetto del corno temporale e vanno oltre la parete anteriore di alcuni millimetri. Esse coprono anche la parete laterale del corno temporale ad eccezione della sua parte anteriore. A livello dell'atrio, le radiazioni ottiche coprono solo la parete laterale.^{57,112}

Il **fascicolo uncinato** (UF) e il **fascicolo longitudinale inferiore** (ILF) sono importanti nella chirurgia dell'epilessia per il loro ruolo nella funzione della memoria. Il UF connette il lobo temporale anteriore con la corteccia orbito-frontale facendo una curva profonda al limen insula occupando la parte anteriore della radice temporale. Potrebbe avere un ruolo importante nel riconoscimento facciale, azioni, oggetti e anche emozioni.

Il ILF decorre sulla parete laterale del corno temporale, lateralmente ed inferiormente alla radiazione ottica. Connette il lobo temporale anteriore con il giro fusiforme e la parte dorso-laterale del lobo occipitale. Il ILF avrebbe un ruolo importante nell'apprendere e ricordare gli stimoli visivi, in particolare nel ricordare gli stimoli visivi delle parole, per questo avrebbe un ruolo importante nell'imparare a leggere.⁵⁷

Il **fascicolo arcuato** (AF), secondo la descrizione di Catani, consiste di due parti indirette e una diretta. La prima parte indiretta collega il giro frontale inferiore con il giro sopramarginale, la seconda parte indiretta connette il giro sopramarginale con la porzione posteriore del giro temporale superiore, la parte diretta dell'AF connette il giro frontale inferiore con la parte posteriore del giro temporale superiore decorrendo dorsalmente all'insula e formando un arco. Il AF ha un ruolo maggiore nella parte fonologica del linguaggio, un suo danno può causare un deficit nella produzione del linguaggio o di parole appropriate.⁵⁷

Il **fascicolo occipito-frontale inferiore** (IFOF) connette la corteccia frontale inferiore e la corteccia prefrontale dorsolaterale alla parte posteriore della superficie inferiore del lobo temporale e alle parti del lobo occipitale superiori al solco calcarino. L'IFOF è situato nei due terzi posteriori della radice temporale e nella via transilviana della resezione temporo-mesiale può essere danneggiato con l'incisione del solco limitante inferiore. Dal punto di vista funzionale può avere un ruolo importante nel nominare le immagini, riconoscere gli oggetti, nel riconoscere il linguaggio.⁵⁷

3.3 Struttura microscopica dell'ippocampo

Il corno di Ammone (CA o ippocampo vero e proprio), dal livello più profondo a quello più superficiale, e dalla cavità ventricolare verso il solco ippocampale superficiale, può essere diviso in 6 strati.²⁵ (Fig. 9 Atlante immagini)

- 1) **Alveus**: copre la superficie intraventricolare e contiene gli assoni dei neuroni dell'ippocampo e del subiculum che sono le principali vie efferenti di queste strutture. Queste fibre entrano poi nella fimbria
- 2) **Stratum oriens**: a limiti scarsamente definiti, è composto dalle cellule a canestro (“basket cells”) ed è attraversato dagli assoni dei neuroni piramidali prima di arrivare all'alveus
- 3) **Stratum piramidale**: contiene i neuroni piramidali, che sono le cellule principali del CA. Dalla porzione basale del soma del neurone si distacca l'assone che attraversa lo stratum oriens fino all'alveus. Questi assoni piramidali proiettano principalmente ai nuclei settali ma alcune sono fibre associative per altri neuroni piramidali e forse anche all'ippocampo controlaterale. Lungo il loro decorso tali assoni hanno anche i collaterali di Schaffer che ritornano indietro nello stratum radiatum e raggiungono altri neuroni piramidali. Dall'apice del soma dei neuroni piramidali si distacca un dendrite apicale che attraversa l'intero spessore del CA fino allo stratum molecolare. Nello stratum piramidale, come in altri strati, si trovano sparpagliati interneuroni e cellule stellate.
- 4) **Stratum radiatum**: formato principalmente dai dendriti apicali dei neuroni piramidali che si connettono a questo livello con i collaterali di Schaffer, con fibre dai nuclei settali e fibre commissurali
- 5) **Stratum lacunosum**: formato principalmente da fibre perforanti e collaterali di Schaffer
- 6) **Stratum molecolare**: vicino al solco ippocampale vestigiale, si mescola con quello del giro dentato. Contiene principalmente le arborizzazioni dei dendriti apicali dei neuroni piramidali. I neuroni piramidali, mediante i loro prolungamenti, raggiungono tutti gli strati del CA e i dendriti ricevono una grande quantità di informazioni

Dal momento che l'ippocampo appartiene all'allocortex che presenta solo 3 strati, i sei strati del CA possono essere raggruppati in 3: stratum oriens, stratum piramidale e zona molecolare (stratum radiatum + lacunosum + molecolare)

In sezione coronale il CA ha una struttura eterogenea per il differente aspetto dei neuroni piramidali. Il CA è distinto pertanto in 4 campi nominati da CA1 a CA4. (Fig. 10 Atlante immagini)

- CA1: continua dal subiculum. Il soma dei neuroni piramidali è di solito triangolare, piccolo e sparpagliato. Si distinguono 2 substrati: profondo, a contatto con lo stratum oriens e contiene pochi neuroni, e superficiale che contiene numerosi neuroni
- CA2: è formato da soma grandi, ovoidi e densamente impacchettati

- CA3: corrisponde alla curva o ginocchio del CA, dove entra nella concavità del DG. Il soma delle cellule dentate è simile a CA2 ma la densità è meno pronunciata. Un aspetto tipico di CA3 è la presenza di sottili fibre non mielinizzate. Le fibre muscoidi (“mossy fiber”) che insorgono dal DG. Queste fibre circondano i somi delle cellule piramidali e sono compresse tra lo strato piramidale e lo strato radiatum formando lo *stratum lucidum* che è caratteristico di CA3.
- CA4: si trova entro la concavità del DG. I corpi dei neuroni piramidali sono grandi, ovoidi, pochi in quantità e sparpagliati tra larghe fibre muscoidi mielinizzate caratteristiche di CA4.

Considerando la diversa sensibilità all’ipossia nei differenti campi del CA, CA1 è definito il “settore vulnerabile” o settore di Sommer, CA3 è chiamato “settore resistente” o settore di Spielmeyer, CA4 è un settore di media vulnerabilità o settore di Bratz.

Il DG è fuso con il CA, separati solo dal solco ippocampale vestigiale che spesso è impossibile da distinguere. Nella sua struttura il DG è più semplice del CA. Sono chiaramente visibili i 3 strati dell’allocortex:

- 1) ***Stratum granulosum***: è lo strato più importante, contiene il corpo dei neuroni granulari, che sono piccoli e tondeggianti e densamente impacchettati. I loro assoni sono muscoidi e attraversano lo strato polimorfico fino al CA4 e CA3. Un singolo dendrite esce dalla base di ciascun corpo cellulare e si estende entro lo strato molecolare
- 2) ***Stratum moleculare***: è spesso e separato dallo strato molecolare del corno di Ammone dal solco ippocampale vestigiale. I suoi 2/3 esterni, vicini al solco, ricevono fibre dalle vie perforanti, mentre il suo 1/3 interno, a contatto con lo strato granuloso, è occupato da fibre commisurali e settali
- 3) ***Stratum polimorfico***: unisce lo strato granulosum a CA4 ed è attraversato da assoni dei neuroni granulari.

Il DG e CA4 definiscono un’entità chiamata anche *area dentata*, mentre CA4 da sola è talvolta chiamata *end-folium*.

4. Funzioni e connessioni dell’ippocampo

4.1 Vie ippocampali nell’apprendimento e memoria

E’ possibile distinguere la memoria in recente, a breve termine che dipende dall’ippocampo, e in remota (memoria a lungo termine) che dipende dall’isocortex.²⁵ Dal momento che la memoria remota risulta risparmiata anche nei pazienti con grosse lesioni del lobo temporale mesiale, la memoria permanente deve essere custodita altrove.¹⁰¹ L’area entorinale, nonostante le sue piccole

dimensioni, costituisce il principale input all'ippocampo. L'ippocampo è coinvolto in tutti gli aspetti della memoria dichiarativa (semantica ed episodica).

Il termine **memoria dichiarativa** si riferisce ai ricordi che vengono acquisiti e richiamati in modo cosciente ed esplicito e si basa pertanto su processi cognitivi come la valutazione, il paragone e l'inferenza e dipende dal sistema limbico finché non è consolidata.^{5,58}

Si differenzia pertanto dalla **memoria implicita non dichiarativa**, o **riflessiva**, che possiede proprietà automatiche o riflesive e la sua formazione non dipende dalla consapevolezza ma si accumula lentamente con la ripetizione di numerose prove successive, si esprime particolarmente attraverso il miglioramento delle prestazioni relative a certi compiti e si presta con difficoltà a venire espressa con affermazioni dichiarative (Kandel et al). Esempi di memoria riflessiva sono l'apprendimento di abilità percettive e motorie come andare in bicicletta o guidare l'auto o l'apprendimento di tecniche o regole come quelle grammaticali.^{5,58}

La memoria dichiarativa fornisce un modo di rappresentare il mondo esterno ed ha 2 componenti principali: semantica (fatti che riguardano il mondo) ed episodica (l'abilità di risperimentare un evento luogo e tempo specifico nel suo originale contesto).¹⁰⁰

La memoria semantica concerne le conoscenze fattuali riguardo il mondo, concetti ed idee che vengono acquisite nel tempo e forniscono informazioni per la comprensione del presente. Esempi sono l'apprendimento del linguaggio, la conoscenza di eventi storici, di persone o eventi pubblici, o la conoscenza di fatti scientifici, numeri o equazioni matematiche.

La memoria episodica è una memoria autobiografica per eventi sperimentati personalmente con una consapevolezza del contesto spazio-temporale. Costituisce una sorta di viaggio mentale in cui richiamiamo alla memoria il contesto associato ad un evento e la sua valenza emozionale. Esempio di memoria episodica sono la memoria per eventi speciali, i nomi di amici e colleghi, la strada per la scuola o il lavoro, etc.⁵

L'allocortex dell'ippocampo, sebbene composta da soli 3 strati, risulta coinvolta pertanto in funzioni cognitive molto elevate, in più i neuroni dell'ippocampo sono caratterizzati da una marcata plasticità per cui stimoli ripetuti producono una modificazione persistente del loro stato fisiologico. Esistono degli importanti circuiti neuronali tra la struttura ippocampale e la regione paraippocampale e altre regioni della corteccia cerebrale alla base della funzione memoria.

La regione paraippocampale, che giace adiacente all'ippocampo, contornata dal subiculum, può essere divisa in 5 parti: il presubiculum, il parasubiculum, la corteccia entorinale (EC), a sua volta suddivisa in una area mediale (MEA) e una laterale (LEA), la corteccia peririnale (PER), che comprende l'area 35 e 36 di Brodmann, e la corteccia postrinale (POR). La regione paraippocampale è costituita da 6 strati.

In base al decorso delle fibre ippocampali, è possibile dividere i circuiti intraippocampali in 2 vie coinvolte nella memoria: la via *polisinaptica*, che lega tutte le parti dell'ippocampo mediante una

lunga catena di neuroni, e la via *diretta*, che raggiunge direttamente i neuroni in uscita dall'ippocampo.^{25,101,108}

1) La via *polisinaptica* origina dallo strato II della corteccia entorinale dalla quale origina la via perforante. La via perforante “perfora” il subiculum per raggiungere lo strato molecolare del giro dentato dove entra in contatto con i dendriti delle cellule granulari. Le fibre della via perforante sono glutaminergiche, hanno pertanto un ruolo eccitatorio sul giro dentato. In particolare LEA proietta prevalentemente al terzo esterno dello strato molecolare del DG e MEA al terzo medio.

Il passaggio successivo sono gli assoni delle cellule granulari, fibre muscoidi glutaminergiche, detta anche via delle fibre muscoidi, che attraversano lo strato polimorfico e stimolano i dendriti di CA4 e soprattutto CA3. Gli assoni di CA3 e CA4 entrano nell'alveus e poi nella fimbria. Questi assoni, tuttavia, prima emettono i collaterali di Schaeffer che raggiungono i dendriti apicali di CA1. La parte distale di CA3 proietta alla parte CA1 prossimale e la parte prossimale di CA3 proietta alla parte distale di CA1.¹⁰⁸ Gli assoni di CA1 rappresentano la principale via di uscita dell'ippocampo attraverso la fimbria. Un ulteriore elemento che si aggiunge alla via polisinaptica è il subiculum. Gli assoni di CA1, entrando nell'alveus, producono collaterali che raggiungono il subiculum. La parte prossimale dello strato piramidale di CA1 proietta alla parte distale del subiculum mentre CA1 distale proietta alla parte prossimale del subiculum. Il subiculum, costituito da neuroni glutaminergici, emette pertanto la risposta definitiva, attraverso le fibre che costituiscono la maggior parte dell'alveus e fimbria.^{25,108} (Fig. 11 Atlante immagini)

Dalla fimbria, attraverso la crus, il corpo e poi le colonne del fornice, le fibre raggiungono il nucleo anteriore del talamo sia direttamente sia attraverso i corpi mamillari, mediante il tratto mamillo-talamico. Dal talamo gli impulsi raggiungono la corteccia cingolata posteriore (area 23), la corteccia retrospleniale (area 29 e 30). Alcune proiezioni arrivano anche alla corteccia cingolata anteriore (area 24).

Gli input provenienti dalla corteccia originano da ampie aree corticali che includono la corteccia associativa parietale posteriore (area 7), la vicina corteccia temporale e occipitale (area 40, 39 e 22). L'area 7 invia fibre all'area entorinale attraverso il giro paraippocampale. La principale funzione attribuita alla corteccia associativa parietale posteriore, collegata anche con il sistema visivo superiore, è la percezione della posizione di un oggetto nello spazio. Sia la percezione spaziale, sia la memoria episodica che la memoria dei fatti in relazione l'un l'altro dipendono da questo sistema polisinaptico. La via polisinaptica e le sue proiezioni corticali vengono anche denominate *sistema limbico mediale di Papez*.²⁵ (Fig. 12 Atlante immagini)

2) La via *intraippocampale diretta* origina prevalentemente dallo strato III della EC, da questo strato le fibre raggiungono direttamente i neuroni piramidali di CA1. In particolare LEA proietta alla parte distale di CA1 e MEA alla parte prossimale di CA1. Gli assoni di CA1 proiettano direttamente entro il subiculum, mantenendo la segregazione degli input dalla EC a CA1, e gli

assoni del subiculum ritornano negli strati profondi dell'area entorinale.¹⁰⁸ I neuroni di questi strati spediscono assoni alle aree associative, ovvero la corteccia associativa temporale inferiore, polo temporale e corteccia prefrontale. Il principale input dalla corteccia è la corteccia associativa temporale inferiore (area 37,20) che raggiunge la EC attraverso la PER (aree 35-36). (Fig.13 Atlante immagini)

La funzione di questa corteccia è quella di riconoscere e descrivere gli oggetti, la memorizzazione dei quali dipende dalla via diretta. Si crede pertanto che la memoria semantica coinvolga la via diretta, mentre la memoria spaziale ed episodica coinvolga principalmente la via polisinaptica.

Prima di convergere sulla EC, le fibre corticali correlate con la via polisinaptica trasmettono al giro paraippocampale, mentre quelle connesse con la via diretta raggiungono l'ippocampo attraverso la PER. La PER svolge quindi un ruolo fondamentale nella memoria semantica.

Da questo schema risulta evidente come la EC sia una struttura di convergenza in cui le informazioni in ingresso ed in uscita vengono mantenute separate da 2 vie parallele: la via PER-LEA-HP che trasmette informazioni non spaziali degli stimoli esterni e la via POR-MEA-HP che trasmette informazioni spaziali.¹⁰⁸

In realtà si è visto che la EC ha un ruolo più importante in associazioni più complesse. Questo è dimostrato da diverse evidenze. In primo luogo le proiezioni di PER e POR alla EC spesso si sovrappongono, in secondo luogo esiste un'estesa rete di connessione nella EC che collega LEA e MEA. Ciò fa sì che le informazioni non spaziali di LEA e le informazioni spaziali di MEA diventino associate a livello della EC, prima di entrare nell'ippocampo. Sia l'ippocampo che la EC associano informazioni che sono rilevanti per la memoria. Si teorizza che la EC sostenga una rappresentazione della memoria più universale di informazioni associate mentre l'ippocampo è coinvolto nel processare i dettagli di queste informazioni attraverso processi di separazione dei motivi o completamento. L'osservazione che l'attività nell'ippocampo incrementa quando una persona sta richiamando alla memoria dettagli supporta l'idea che l'ippocampo abbia un ruolo importante nel processare i dettagli delle informazioni.¹⁰⁸

Esistono inoltre dei circuiti regolatori sia interni sia esterni all'ippocampo che modulano i neuroni piramidali. I neuroni di basket ad esempio, contenuti nello strato oriens del corno di Ammone e nello strato molecolare e polimorfico del DG, con le loro fibre GABA hanno una potente azione inibitoria sui neuroni piramidali nel corno di Ammone e sulle cellule granulari del DG.

Un circuito regolatorio esterno coinvolge i nuclei settali del talamo. Questo circuito origina dagli assoni dei neuroni piramidali dell'ippocampo e subiculari che proiettano, attraverso la fimbria e il fornice precommissurale, ai nuclei settali laterali dai quali gli impulsi raggiungono il nucleo settale mediale e il nucleo del braccio verticale della banda diagonale. Il nucleo settale mediale è un nucleo colinergico Ch1 e il nucleo del braccio verticale è un nucleo colinergico Ch2. Da questi nuclei le fibre colinergiche e GABAergiche proiettano indietro all'ippocampo attraverso la stessa via (fornice

e fimbria) terminando sulle cellule granulari del DG e sui neuroni piramidali del corno di Ammone. Queste fibre colinergiche settali hanno un'azione eccitatoria su queste cellule sia direttamente, sia indirettamente inibendo gli interneuroni inibitori ippocampali e rafforzano pertanto la capacità di memorizzazione, specialmente per la memoria spaziale e l'apprendimento.

I due ippocampi sono connessi tra loro attraverso il fornice con le fibre commissurali e potrebbero influenzarsi l'un con l'altro. Nei primati tuttavia le fibre commissurali sono poche e raggiungono solo limitate regioni dell'ippocampo.

Raggiungono l'ippocampo anche fibre noradrenergiche che insorgono nel locus ceruleus e che appartengono al fascio noradrenergico dorsale attraverso il fornice ma anche attraverso la striae longitudinali. Le fibre serotoninergiche dai nuclei del rafe potrebbero anche raggiungere l'ippocampo attraverso la striae longitudinale con un probabile ruolo inibitorio.

4.2 Regolazione del comportamento emozionale

Questa funzione è principalmente attribuita all'amigdala. Le fibre che insorgono dal nucleo basolaterale dell'amigdala proiettano al nucleo dorsomediale del talamo e poi alla corteccia prefrontale e avrebbero un ruolo regolatorio nel comportamento dell'individuo. Il nucleo centrale dell'amigdala potrebbe invece modulare le reazioni autonome prodotte dalle emozioni. Si pensa che anche l'ippocampo potrebbe intervenire nella regolazione del comportamento emozionale, specialmente quello causato dal dolore: le proiezioni dalla via polisinaptica ippocampale convergono infatti anche nella corteccia cingolata anteriore (area 24) dove terminano le vie spinoreticolotalamiche coinvolte nella percezione di alcuni aspetti del dolore.²⁵

4.3 Controllo motorio

L'ippocampo potrebbe anche partecipare al controllo del circuito ventrale striatale (o loop limbico) mediante le fibre che dall'ippocampo raggiungono lo striatum ventrale (nucleo accumbens) attraverso il fornice precommissurale. Il circuito striatale ventrale potrebbe avere un ruolo nel controllo del comportamento motorio (es. reazione motoria ad una emozione) e coinvolto anche nei meccanismi di dipendenza da droghe.²⁵

4.4 Regolazione delle funzioni ipotalamiche

L'ippocampo è coinvolto nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisario. Attraverso le sue proiezioni al nucleo ipotalamico paraventricolare, potrebbe inibire la secrezione ipofisaria di adrenocorticotropine (ACTH).²⁵

5. Patofisiologia della TLE

TLE può essere sporadica o familiare e può essere associata con lesioni strutturali evidenziate allo studio RM oppure può essere non-lesionale.⁵⁹

5.1 Sclerosi ippocampale (HS)

Rappresenta la forma più frequente di epilessia temporale nell'adulto, circa il 40% di tutte le epilessie dell'adulto. La HS è la causa dei due terzi delle epilessie intrattabili che richiedono un intervento chirurgico.⁹

Allo studio RM la HS appare come un'atrofia dell'ippocampo alle immagini T1 e come un aumento dell'intensità di segnale nelle immagini T2. Si può associare inoltre una dilatazione del corno temporale dovuto all'atrofia dell'ippocampo, all'atrofia delle strutture efferenti dall'ippocampo (inferiormente il giro paraippocampale, posteriormente il fornice ipsilaterale connesso al corpo mammillare ipsilaterale) e all'atrofia delle strutture indirettamente connesse con l'ippocampo (il resto del lobo temporale, il talamo e il nucleo caudato)⁶⁹

Il segno distintivo sul piano istologico per la classificazione della HS è la perdita segmentale delle cellule piramidali che può interessare qualunque settore del corno di Ammone. La perdita di cellule è sempre associata con un quadro di severa astrogliosi, definita da un reticolo denso che si colora intensamente con il GFAP (proteina acida gliofibrillare).

Attualmente ILAE riconosce 3 gruppi di sclerosi ippocampale¹²:

- HS-ILAE tipo 1: caratterizzata da una grave perdita di neuroni nel settore C1 (con una perdita di cellule > 80%) e nel settore C4 (con una perdita di cellule tra il 40-90%).
Possono essere interessati anche gli altri settori con una perdita variabile di cellule piramidali: C2 (30-50%) e C3 (30-90%). Il giro dentato (DG) è di solito affetto da una perdita del 50-60% delle cellule granulari. La perdita delle cellule granulari è talvolta focale nel DG e può associarsi a dispersione delle cellule granulari. A causa della grande variabilità della patologia delle cellule granulari senza una chiara associazione con un esito clinico, si è concordato che nella HS-ILAE tipo 1 può essere presente qualunque tipo di patologia delle cellule granulari. La HS-ILAE tipo 1 rappresenta la forma più comune delle sclerosi ippocampali, circa il 60-80% del totale
- HS-ILAE tipo 2: questa forma è caratterizzata prevalentemente da una perdita di cellule piramidali nel settore C1, interessando circa l'80% delle cellule piramidali. Gli altri settori possono presentare una lieve perdita cellulare, C2 < 20%, C3 < 20% e C4 < 25% delle principali cellule. Questa forma rappresenta circa il 5-10% di tutti i casi di chirurgia del TLE. La patologia del DG può includere una dispersione delle cellule granulari ma di solito non è presente una perdita severa delle cellule

- HS-ILAE tipo 3: mostra una perdita prevalente di cellule nel settore C4 (perdita cellulare di circa il 50%) e del giro dentato (perdita cellulare di circa 35%), mentre i settori C3 (< 30%), C2 (< 25%) e C1 (< 20%) sono solo moderatamente interessati. Questa forma di sclerosi ippocampale è piuttosto rara, circa il 4-7,4% di tutti i casi di chirurgia del TLE. E'probabile che la forma di tipo 3 sia più spesso associata alla forma di doppia patologia, come l'encefalite di Rasmussen ed altre lesioni
- Gliosi non associata a sclerosi ippocampale (no-HS): in circa il 20% dei pazienti che presentano crisi epilettiche che originano dal lobo temporale mesiale, istologicamente non si riscontra una perdita significativa di cellule ma solo la presenza di gliosi

La sclerosi ippocampale può associarsi frequentemente ad altre patologie, come la displasia corticale di tipo IIIa (*dual-pathology*), neuroni ectopici della sostanza bianca o tumori glioneuroni di basso grado.

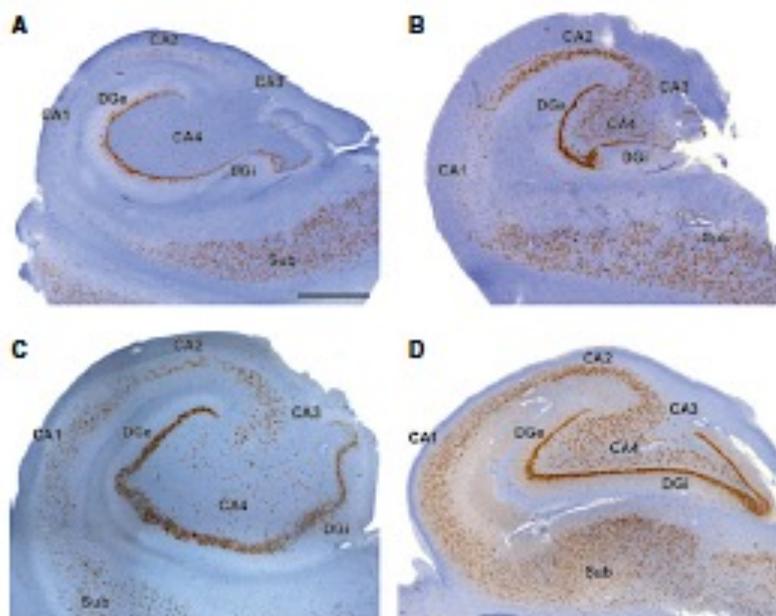


Fig.1 Sottotipi istologici di HS: A HS tipo I con perdita prevalente di neuroni in CA4 e CA1, B HS tipo 2 con prevalente perdita di neuroni e gliosi in CA1, C HS tipo 3 con prevalente perdita di neuroni e gliosi in CA4. D solo gliosi senza perdita di neuroni (no-HS) (Immagine da Blümcke I., et al. *International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a task force report from the ILAE commission on diagnostic methods. Epilepsia 2013;54(7)*)

I diversi tipi di sclerosi ippocampale sembrano correlarsi anche con differenti *outcome* clinici. In uno studio di Na el al.⁷², la HS-ILAE tipo 1 si correla più spesso con un fattore iniziale precipitante come le convulsioni febbrili (in circa il 53% dei casi). Si è osservata anche una correlazione significativa tra la durata dell'epilessia (tempo tra la prima crisi e l'intervento chirurgico) e il tipo di HS-ILAE. La HS-ILAE tipo 2 si associa a una più breve durata dell'epilessia (in media 6,6 anni) rispetto alle HS-ILAE tipo 1 e 3 (durata media dell'epilessia

rispettivamente di 15,2 e 16,9 anni). Il miglior *outcome* riguardo al controllo delle crisi dopo intervento chirurgico è stato osservato sempre nella HS-ILAE tipo 1, il tasso libero da crisi tende a ridursi con il passare degli anni per tutti i tipi di sclerosi ippocampale.

5.1.1 Patologia del DG nei pazienti con TLE

E' stato osservato che la perdita delle cellule granulari nel DG si associa a disturbi nell'acquisizione e richiamo della memoria nei pazienti con TLE.^{10,19,21,79} La popolazione delle cellule granulari del DG è patologicamente affetta nella maggior parte dei pazienti con HS. Le tipologie di lesione in questo compartimento anatomico variano dalla dispersione delle cellule granulari (GCD), osservata in circa il 50% delle HS, alla severa perdita cellulare nella HS tipo 1.¹⁰ Non esistono tuttavia ancora scale standardizzate a livello internazionale per la patologia delle cellule granulari e gli studi clinico-patologici forniscono risultati complementari ma a volte anche contraddittori e non sono stati inclusi nella classificazione ILAE.¹² Una caratteristica interessante delle cellule granulari è di mantenere la capacità di generarsi nel corso della vita, anche nel cervello umano.²⁰ All'interno dell'ippocampo dei mammiferi sono state caratterizzate delle cellule precursori multipotenti del DG, localizzate subito al di sotto dello strato delle cellule granulari. Queste cellule proliferano sotto diversi stimoli molecolari e funzionali, generando neuroblasti migratori che poi si differenziano ulteriormente in cellule granulari al momento della migrazione entro il DG.^{37,90} Le neonate cellule granulari si integrano funzionalmente nell'ambito della via polisinaptica (o tri-sinaptica) ippocampale, espandendo i dendriti entro lo strato molecolare e i collaterali assonici (le fibre muscoidi) entro CA3 dove stabiliscono connessioni sinaptiche con le larghe escrescenze dendritiche dei neuroni piramidali a livello dello strato lucido. Il numero dei nuovi neuroni funzionalmente integrati viene contrastato dal fenomeno dell'apoptosi e la maggior parte delle nuove cellule muore entro 1-2 settimane dalla nascita. Nel cervello dei mammiferi è riconosciuto anche un declino con l'avanzare dell'età.⁹⁶ L'associazione tra HS e la GCD ha condotto all'ipotesi che le nuove cellule granulari si integrino in modo aberrante entro il DG e disturbino la via polisinaptica ippocampale, incrementando pertanto la suscettibilità epilettogena.⁷⁸ Germinazioni ricorrenti di fibre muscoidi (gli assoni delle cellule granulari) sono state riconosciute nei modelli animali di TLE ma anche nei campioni chirurgici di ippocampo umano. La neurogenesi e/o dispersione delle cellule granulari indotta dalle crisi epilettiche potrebbe rappresentare un meccanismo patogenetico maggiore sottostante all'attività epilettica ippocampale.⁷⁸ Le nuove cellule granulari si integrano anatomicamente e funzionalmente non solo nello strato granulare (dove sono destinate) ed ectopicamente nello strato molecolare del DG (GCD), ma anche ectopicamente a livello di CA4.⁷⁷ Questo reperto rafforza l'ipotesi che un'organizzazione anatomicamente aberrante nell'ippocampo epilettico contribuisce ad aumentare la suscettibilità

alle crisi. La maggior parte dei reperti favorirebbero l'ipotesi di una neuroangiogenesi indotta dalle crisi in età giovanile, che contribuisce ad una integrazione aberrante della rete e alla progressione delle crisi. Una ridotta propensione alla neurogenesi nelle fasi croniche della TLE, se riflette una deplezione delle cellule precursori²¹, potrebbe risultare in un tipo di perdita cellulare ben riconosciuta e in deterioramento cognitivo severo.⁷⁹

5.1.2. Correlazione tra i sottotipi del HS e disturbi della memoria

Come già detto l'ippocampo svolge un ruolo centrale nella memoria cosciente, ovvero dichiarativa, sia semantica che episodica che spaziale.¹⁰¹

Un danno bilaterale all'ippocampo può causare una importante amnesia anterograda. Numerosi studi hanno correlato la funzione della memoria particolarmente con il DG. E' stato identificato che la densità delle cellule granulari entro il braccio interno può rappresentare un fattore predittivo importante, responsabile del 78% della capacità di memoria totale in un singolo individuo.⁷⁹ E' stato pertanto suggerito che la neurogenesi delle cellule granulari rappresenti il substrato dell'acquisizione della memoria piuttosto che dell'eziologia epilettogena e che una riduzione dell'attività di neurogenesi nell'epilessia cronica compromette le funzioni cognitive maggiori²¹. Potrebbe esistere una significativa correlazione tra la capacità di proliferazione e differenziazione delle cellule staminali dell'adulto e l'efficienza della memoria, suggerendo che la codifica di nuovi ricordi correli con la capacità rigenerativa dell'ippocampo, anche nel cervello umano. Un'osservazione interessante è che un'importante perdita di neuroni piramidali in CA1 (HS-tipo 2) non correla con rilevanti deficit di memoria dichiarativa.^{19,84}

Questo reperto contrasta con punteggi di memoria severamente alterati nei pazienti con TLE e perdita di cellule ippocampali nel DG e in CA4 (HS-tipo 1 e 3). Tutto ciò suggerirebbe che il mantenimento dell'integrità della via DG-CA3-fimbria, come dimostrato nella fig.2 sottostante, potrebbe costituire un modello alternativo con cui l'ippocampo comunica con il resto del cervello senza le proiezioni di CA1.

La densità delle cellule granulari è fortemente predittiva della capacità di memoria di ciascun paziente. Si potrebbe dimostrare che la capacità di memoria sia altamente ostacolata con una perdita di cellule granulari maggiore del 60%.²⁰ Non tutti gli studi, tuttavia, in letteratura hanno dimostrato che i differenti sottotipi di HS correlino significativamente con disfunzione della memoria pre- e post-operatoria.⁴⁹ Potrebbero infatti subentrare fattori confondenti clinici correlati con il carico e la severità della malattia epilettica. La HS-tipo 1, ad esempio, ha di solito un'insorgenza clinica più precoce e una più lunga storia di epilessia, rispetto agli altri sottotipi di HS. La HS di tipo 3 si presenta di solito ad insorgenza più tardiva, in modo simile alla HS tipo 2, ma spesso si associa a disturbi della memoria simili ai pazienti con HS tipo 1. Quando rivediamo l'organizzazione della mieloarchitettura dei differenti sottotipi di HS,

osserviamo il mantenimento della via DG-CA3-fimbria e anche dei collaterali di CA3 che proiettano al subiculum. Questo supporterebbe l'idea dell'esistenza di una rete intricatamente connessa ippocampo-paraippocampale.²⁰

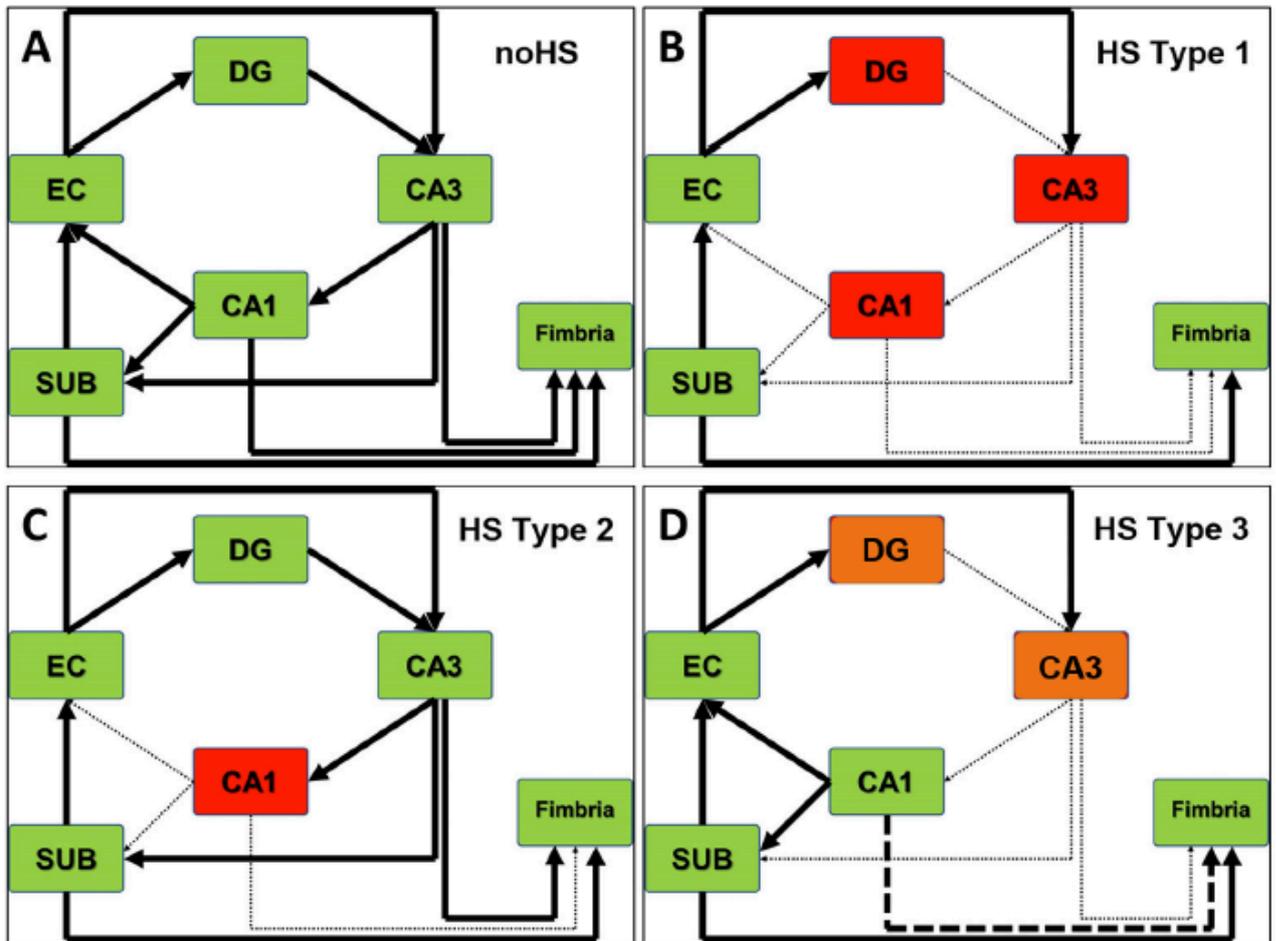


Fig. 2 Schema della via intraippocampale polisinnaptica e le differenti alterazioni nei diversi sottotipi di HS (Da Coras et al. Neuroscience 2015)²⁰. Si nota come nella HS-tipo 2, in contrasto con la HS-tipo 1 e 3, risulta intatta la connettività tra DG-CA3-e fimbria, rappresentando una potenziale via alternativa con cui l'ippocampo potrebbe comunicare con il resto del cervello senza CA1. Le caselle rosse indicano le regioni ippocampali con una deplezione delle cellule neuronali, le caselle arancioni indicano una deplezione parziale delle cellule neuronali, le caselle verdi rappresentano una regolare densità delle cellule neuronali. Le linee tratteggiate indicano una connettività ridotta. SUB: subiculum, EC: corteccia entorinale

5.2. Displasia corticale focale (FCD)

Rappresenta un gruppo di malformazioni dello sviluppo corticale caratterizzate da un'ampia gamma di anomalie della sostanza bianca e grigia che vanno da una lieve disorganizzazione e dislaminazione corticale fino a un completo disordine dell'architettura corticale, associata a neuroni giganti dismorfici, con o senza cellule balloniformi.¹⁰⁴

La classificazione ILAE riconosce diversi tipi di FCD:¹¹

- FCD TIPO I (ISOLATA): è presente una slaminazione dell'architettura tissutale ma i neuroni e le cellule gliali sono morfologicamente normali. La densità cellulare risulta solo lievemente alterata per cui molto spesso la RM non è in grado di evidenziare l'alterazione. Reperti comuni sono l'ipoplasia o atrofia a livello lobare o sublobare e può essere associata con una perdita di volume della sostanza bianca che si presenta con un incremento di segnale nelle immagini T2 e FLAIR e ridotto nelle immagini T1. Lo spessore corticale risulta di solito conservato. La FCD tipo I è più frequentemente localizzata nel lobo temporale e si associa con la HS in oltre il 70% dei casi. Rappresenta anche la forma di displasia più frequentemente associata con tumori dello sviluppo.^{69,73}
 FCD Ia: si caratterizza per un'architettura radiale micro-colonnare del piano corticale e rappresenta un focale "arresto della maturazione" che si instaura intorno alla 22esima settimana di gestazione⁷³
 FCD Ib: è un'anomala laminazione corticale tangenziale
 FCD Ic: è una combinazione di FCD tipo Ia e di tipo Ib con un'anomala laminazione corticale radiale e tangenziale.
- FCD TIPO II (ISOLATA): si caratterizza per la presenza di neuroni displastici, megalocitici frammentati a neuroni normali. Sebbene le cellule gliali non siano rilevanti per la definizione di FCD tipo II, anche le cellule gliali sono spesso displastiche ed allargate. Si distingue di solito una FCD tipo IIa con presenza di neuroni dismorfici e una FCD tipo IIb dove oltre ai neuroni dismorfici sono presenti anche cellule a pallone.⁷³ Alla RM la FCD tipo II si caratterizza per un aumento dello spessore corticale e sfocatura della giunzione tra sostanza bianca-sostanza grigia. L'area subcorticale può presentare un incremento di segnale nelle sequenze T2 e FLAIR e ridotto segnale nelle immagini T1. Quest'anomalia crea una pista ad "imbuto" tra la corteccia e il ventricolo che è tipico della FCD tipo II e spiega anche il perché questo tipo di displasia è chiamata anche *displasia transmantellare*.⁶⁹ Questo tipo di displasia si osserva più frequentemente in aree extra-temporali con predilezione a livello del lobo frontale. Questo tipo di displasia presenta caratteristiche tipiche non solo alla RM, ma anche all'EEG con crisi il più delle volte in corso di sonno.¹⁰⁴ Rappresenta il substrato più frequente delle epilessie infantili di interesse chirurgico con ottimo *outcome* dopo resezione il più possibile completa.⁴⁰
- FCD tipo III: questa tipologia corrisponde alla dislaminazione con normali neuroni (FCD I) ma adiacente a una lesione principale.⁷³ Nelle FCD IIIa si associa a HS, la FCD IIIb si associa a neoplasia gliale o glioneuronale, la FCD IIIc l'alterazione della laminazione risulta adiacente a una malformazione vascolare e la FCD IIId è adiacente a qualsiasi altra lesione acquisita precocemente in età infantile (es. traumatica, insulto ischemico, esito di encefalite)

5.3 Tumori a basso grado associati ad epilessia (LEATs)

Rappresentano la seconda causa di epilessia sia in età adulta sia in età infantile. I LEATs sono principalmente rappresentati dai classici tumori glioneuronali, come il ganglioglioma e i tumori disembioplastici neuroepiteliali (DNETs).²³

Il ganglioglioma è un tumore a lento accrescimento, ben differenziato che può esordire in un ampio range di età. La localizzazione più frequente è a livello temporo-mesiale. Alla RM ha per lo più un aspetto cistico con nodulo murale, spesso assumente mezzo di contrasto. All'esame istologico la neoplasia mostra un pattern di crescita non infiltrativo ed è costituito da due componenti cellulari che possono essere frammiste o nettamente separate: neuroni displasici e dismorfici (anche binucleati) e astrociti fibrillari, spesso di aspetto piloide. Il ganglioglioma può essere anche anaplastico (grading WHO III) e può presentarsi in quanto tale fin dall'inizio o rappresentare la progressione da un ganglioglioma di grado I sec. WHO in una percentuale non ben definita di casi, circa 11% in un'ampia analisi retrospettiva riportata da Zaky et al.¹¹⁸. Il ganglioglioma anaplastico è caratterizzato da un pattern di crescita infiltrativa, necrosi, proliferazione vascolare ed incremento dell'indice mitotico, oltre che dall'iper-espressione immunoistochimica della proteina p53.

Il tumore neuroepitaleale disembioplastico (DNET grading WHO I) è un tumore glioneuronale a lento accrescimento, localizzato tipicamente nel lobo temporale in sede corticale con architettura multinodulare. La prima crisi epilettica compare di solito entro i 20 anni e alla RM presenta una localizzazione corticale, privo di marcato effetto massa e con aspetto pseudocistico. All'esame istologico è presente un'alternanza di aree compatte ad aree microcistiche dove si osservano colonne di assoni rivestite da piccoli elementi simil-oligodendrocitari e neuroni dispersi in una matrice mucoide.

Il trattamento chirurgico nei LEATs permette sia una precisa diagnosi istologica e molecolare della lesione sia risolvere le problematiche epilettogene, quali ottenere il controllo delle crisi ed evitare gli effetti dannosi sullo sviluppo intellettuale e sulla qualità della vita delle crisi epilettiche e dei farmaci anti-epilettici.

I dati in letteratura riportano che dopo asportazione chirurgica di gangliogliomi e dei DNETs, l'80% dei pazienti sono liberi da crisi (Engel classe I). Si è osservato inoltre un tasso significativamente più alto di soggetti liberi da crisi se la storia di epilessia durava da ≤ 1 anno e se veniva effettuata una resezione totale del tumore, piuttosto che subtotale. Una resezione estesa del tumore temporale con ippocampectomia e/o corticectomia conferisce un ulteriore beneficio.³¹

Non si è osservata invece una differenza significativa riguardo l'*outcome* tra adulti e bambini, tra localizzazione temporale ed extra-temporale, tra diagnosi istologica di ganglioglioma versus DNETs e tra crisi controllate o refrattarie alla terapia medica.

Vi è pertanto un crescente consenso sul proporre precocemente l'intervento chirurgico nei LEATs indipendentemente da una farmacoresistenza formalmente accertata.^{15,80,33}

6. Semiologia

La semiologia clinica è molto importante non solo per effettuare una diagnosi di epilessia ma anche come punto di partenza per localizzare le crisi, soprattutto per i pazienti potenziali candidati ad intervento neurochirurgico.⁵⁹

A livello del lobo temporale ILAE riconosce 2 sindromi: epilessia temporo-mesiale ed epilessia temporale laterale o neocorticale.

L'epilessia temporo-mesiale è la più frequente forma di epilessia parziale negli adolescenti e negli adulti, circa il 40% di tutte le epilessie in questo range d'età¹⁷ e il 90% delle epilessie temporali. Questi pazienti hanno di solito un fattore di rischio noto come le convulsioni febbrili (fino al 60% dei pazienti), infezioni del sistema nervoso centrale, traumi cranici, danni perinatali. L'età d'insorgenza è di solito durante l'adolescenza o nei giovani adulti. Più dell'80% dei pazienti riporta un'aura con una sensazione epigastrica spesso descritta come farfalle, oppure sensazioni gustatorie, olfattive o fenomeni psichici come *déjà vu*, *jamais vu* e paura. L'aura è seguita da fissità e arresto motorio associato precocemente, nei primi 20 secondi, ad automatismi orali e manuali accompagnati da fenomeni autonomici come dilatazione pupillare, iperventilazione, piloerezione e tachicardia. Gli automatismi ipsilaterali seguiti da posture distoniche controlaterali (movimenti della gamba e spostamento del corpo) durante la crisi sono segni di lateralizzazione affidabili. La generalizzazione secondaria delle crisi è rara mentre sono frequenti tosse e sospiro post-ictale. Le crisi hanno di solito una durata maggiore di un minuto.

L'epilessia temporo-laterale o neocorticale è meno frequente (circa il 10% delle epilessie temporali) e meno comunemente si associa a fattori iniziali come convulsioni febbrili, infezioni del SNC, complicazioni perinatali o trauma cranico. L'insorgenza delle crisi risulta di 5-10 anni più tardiva rispetto all'epilessia temporo-mesiale. Circa il 60% delle crisi sono precedute da aura che può manifestarsi come allucinazioni uditive, esperienze psichiche o *déjà vu* e *jamais vu*, distorsioni visive e sintomi vertiginosi. Lo stato di fissità e di aresponsività insorge precocemente spesso seguita da movimenti clonici precoci controlaterali e frequenti generalizzazioni secondarie. Gli automatismi invece sono tardivi o assenti. Le crisi hanno generalmente una durata inferiore al minuto e la tosse e sospiri postictali sono meno probabili.⁵⁹

7. Diagnosi

L'obiettivo principale nella valutazione pre-chirurgica del paziente epilettico è la definizione anatomo-elettro-clinica dell'area o *network* corticale che conduce alla generazione delle crisi epilettiche. Questa valutazione include la registrazione della semiologia clinica delle crisi, l'EEG dello scalpo, uno studio risonanza magnetica, una tomografia ad emissione di positroni (PET), una eventuale tomografia computerizzata ad emissione di singoli fotoni ictale (SPECT), tests neuropsicologici e la magnetoencefalografia.

7.1 EEG e Video-EEG

Lo studio EEG è un mezzo diagnostico molto utile per l'epilessia e procedure di attivazione come l'iperventilazione, stimoli luminosi e la deprivazione di sonno incrementano la sensibilità dell'EEG. Il video-EEG permette di incrementare la probabilità di rilevare un'attività epilettiforme interictale e un'analisi visiva delle crisi e una simultanea correlazione clinica ed elettrografica.⁵⁹

I cambiamenti interictali all'EEG di superficie si verificano più comunemente nella TLE piuttosto che in altre localizzazioni di crisi.⁷⁵ Un'attività di tipo delta ritmica, intermittente temporale (TIRDA) è un indicatore interictale più specifico ed accurato di TLE. TIRDA consiste in treni di attività delta ritmica che durano dai 4 ai 20 secondi e sono correlati con l'epilessia nell'80% dei casi.⁵⁰

La classica anomalia interictale all'EEG nella TLE mesiale è uno spike o un'onda guzza, che di solito sono onde negative sulla regione temporale anteriore (F7/8).⁵⁰ Pazienti con TLE frequentemente hanno scariche epilettiformi interictali indipendentemente in entrambi i lobi temporali.⁷⁵ La TLE è comunemente una malattia bilaterale sebbene un focus unilaterale è probabile prevalere nella maggior parte dei casi. L'incidenza di spike temporali bilaterali aumenta quando la registrazione risulta essere più prolungata. L'attività epilettiforme è stata spesso considerata lateralizzante nella TLE se più dell'80-90% delle scariche originano da un lobo temporale.

La registrazione EEG ictale è più localizzante nella TLE piuttosto che nell'epilessia extra-temporale. Sono stati descritti diversi pattern. Nel 1978 Geiger et al. Indicavano che l'ipersincronia focale era un chiaro indicatore localizzante dell'irritabilità corticale. Nel 1996 Ebersole et al.²⁷ descrissero tre differenti ritmi ictali nella TLE. Il tipo I è caratterizzato da attività ritmica theta di 5-9 Hz che lentamente evolve e rimane localizzata alle regioni temporali e sub-temporali. Questo tipo rappresenta il pattern più specifico di crisi che originano dall'ippocampo. Il tipo II di Ebersole è caratterizzato da un'attività lenta ritmica (2-5 Hz) con un'ampia distribuzione temporale. E' frequentemente associata con crisi neocorticali. Il tipo III di Ebersole è caratterizzato da diffusi cambiamenti EEG ictali o attenuazioni senza una chiara lateralizzazione. Questo pattern può essere visto nelle crisi neocorticali ippocampali e neocorticali temporali. Altri ritmi ictali includono l'attenuazione di fondo e il fenomeno start-stop-start (SSS).⁵⁹

7.2 Risonanza magnetica

La risonanza magnetica (RM) risulta oggi un esame imprescindibile nell'ambito del percorso pre-chirurgico delle epilessie farmaco-resistenti al fine di definire la presenza di un'eventuale lesione strutturale alla base della possibile zona epilettogena.⁶⁹

La commissione di Neuroimaging della ILAE ha pubblicato la prima dichiarazione di consenso riguardo questo *topic* nel 1997: il rationale di studiare il cervello mediante l'*imaging* nei pazienti che sviluppano epilessia è identificare precocemente il sottostante processo patologico e supportare la diagnosi eziologica basata su una sindrome.

Lo studio RM strutturale dovrebbe essere condotto in tutti i pazienti con epilessia ad eccezione di quelli con una diagnosi definita di epilessia generalizzata idiopatica o con epilessia rolandica benigna dell'infanzia con spike centrottemporali. Le indicazioni per la RM includono⁶⁹:

- l'insorgenza di crisi parziali a qualunque età
- l'insorgenza di crisi generalizzate o inclassificate nel primo anno di età o nell'adulto
- evidenza di un deficit neurologico stabile all'esame neurologico o neuropsicologico
- difficoltà di ottenere un controllo delle crisi con una terapia anti-epilettica di prima linea
- perdita del controllo delle crisi o cambiamento del pattern delle crisi

Il protocollo di acquisizione delle immagini prevede l'utilizzo di una RM 3T o 1.5T.

La Task Force di Neuroimaging raccomanda l'utilizzo del protocollo HARNES (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences)⁸

Il protocollo comprende immagini 3D T1 e FLAIR millimetriche e isotropiche ed immagini T2 ad alta risoluzione 2D submillimetrica. Il protocollo è ottimizzato per la RM 3T ma può essere ottenuto anche con le nuove RM 1.5.T, sebbene la qualità complessiva delle immagini sia inferiore.

L'utilizzo di questo protocollo serve a standardizzare la pratica migliore nel neuroimaging dei pazienti con epilessia. Può essere utilizzato sia nei bambini che negli adulti

In aggiunta alle sequenze previste dal protocollo HARNES, si possono ottenere anche sequenze DWI e DTI, queste ultime con spessore 2 mm (no gap) con almeno 60 direzioni di gradiente e ricostruzioni trattografiche dei principali fascicoli di sostanza bianca (in particolare delle radiazioni ottiche e il "Meyer loop" nei pazienti con epilessia temporale).

Un'applicazione interessante della RM nell'epilessia è rappresentata dalla RM funzionale (fRM). Il principio su cui si basa la RM funzionale è che i cambiamenti nel flusso ematico cerebrale sono accompagnati da cambiamenti dell'ossigenazione del sangue che possono essere rilevati attraverso la cosiddetta risposta dipendente dal livello di ossigenazione del sangue (BOLD). Il segnale BOLD indica il rapporto tra la concentrazione di ossiemoglobina e quella della desossiemoglobina. Se il flusso ematico cerebrale può essere deliberatamente modificato controllando l'attività del paziente, è possibile rilevare alla RM le regioni cerebrali responsabili di quella attività.⁶⁹

La fRM è sempre più utilizzata nel percorso prechirurgico della TLE principalmente per determinare la dominanza emisferica del linguaggio.

Questa metodica inoltre risulta molto utile per definire la localizzazione/lateralizzazione di aree corticali eloquenti (del linguaggio, della memoria e motorie-sensoriali) ed i loro rapporti con la presunta zona epilettogena al fine di ridurre il rischio di deficit neurologici post-operatori.

Ci sono numerosi limiti a questa tecnica: l'area di attivazione del BOLD è fortemente influenzata dalla soglia e può essere diffusa o focale, in secondo luogo non c'è una relazione diretta tra l'intensità del BOLD e l'eloquenza corticale, in terzo luogo le aree che non superano il valore soglia scelto non sono necessariamente funzionalmente inerti, infine le aree di attivazione del BOLD potrebbero non essere cruciali per l'esecuzione della funzione richiesta e la mansione stessa potrebbe non riflettere l'abilità funzionale. Per tali motivi il chirurgo dovrebbe essere cauto nell'interpretazione dei dati della fRM nei singoli individui.⁶⁹

Un'altra applicazione è la EEG-fRM. Quest'ultima rappresenta una tecnica di *imaging* multimodale che potrebbe essere utile nel localizzare la regione cerebrale responsabile della scarica epilettogena. Questa è realizzata mappando i cambiamenti emodinamici del BOLD associati con le scariche ictali ed interictali. Il compito ("task") in questo caso richiesto è l'attività epilettica. Questa rappresenta una tecnica non invasiva che ha il vantaggio di combinare l'elevata risoluzione spaziale della RM con l'eccellente risoluzione temporale dell'EEG. Il limite principale di questa tecnica è la necessità che sia presente attività epilettica durante l'acquisizione delle immagini. Tipicamente gli studi durano tra i 10-40 minuti e tra i pazienti adulti con epilessia focale refrattaria e frequenti scariche epilettiformi interictali, il 50% mostra questa attività interictale durante la EEG-fRM e il 50% di questi mostra un significativo cambiamento del segnale del BOLD correlato alle crisi interictali.³⁹

La concordanza tra il segnale BOLD e la localizzazione elettroclinica della zona epilettogena si osserva ragionevolmente nel 40-60% dei pazienti.⁸⁶ Sono tuttavia necessari ulteriori studi prospettici per capire l'effettiva validità di questo mezzo diagnostico nella valutazione prechirurgica dei pazienti epilettici.

Un altro tipo di sequenza di risonanza magnetica che fornisce importanti informazioni riguardo le possibili alterazioni di connessione cerebrale nei pazienti con epilessia è rappresentata dalla "diffusion tensor imaging" (DTI)^{60,94} La DTI è una tecnica di RM che permette di misurare la motilità delle molecole d'acqua in un tessuto in sei o più direzioni, permettendo così di caratterizzare l'entità della diffusione come anche la sua direzione in ogni singolo voxel, fornendo pertanto informazioni importanti riguardo la microstruttura della sostanza bianca. Due sono i parametri più frequentemente utilizzati nella DTI-RM: l'anisotropia frazionata (FA) che calcola

l'entità direzionale di diffusione dell'acqua in uno spazio 3D e la diffusività media (MD) che misura la motilità relativa dell'acqua in un voxel.

Fascicoli di sostanza bianca strettamente impacchettati determinano una diffusività dell'acqua in una direzione preferita (alto valore di FA) mentre fascicoli di sostanza bianca scarsamente organizzati invece (es. per processi di demielinizzazione o danno assonale) si associano a una diffusività dell'acqua più casuale (basso valore di FA ed alto valore di MD).

Dal momento che negli ultimi anni si va imponendo il concetto di “*network epilettogeno*” inteso come un insieme di strutture/regioni cerebrali corticali e sottocorticali anatomicamente e funzionalmente connesse dove l'attività elettrica in una qualsiasi parte influenza quella di tutte le altre (Spencer et al., 2002), lo studio DTI è diventata una modalità di *imaging* sempre più popolare per studiare la rete di disfunzioni associate con l'epilessia sia nei bambini che negli adulti.

Lo studio DTI nei pazienti può aiutare a comprendere la lateralizzazione del focus epilettico, delineare, tramite la trattografia, la localizzazione di fasci importanti nel planning chirurgico (ad es. le radiazioni ottiche), studiare le alterazioni di *network* della sostanza bianca che contribuiscono alla comorbilità cognitiva sia nel pre- che nel post-operatorio.^{65,66,83}

8. Valutazione neuropsicologica nei pazienti con epilessia

La chirurgia dell'epilessia può associarsi a un declino cognitivo e l'80% dei pazienti con epilessia presenta, già prima dell'intervento, un deficit in almeno uno dei test neuropsicologici. Dopo la resezione del lobo temporale fino al 45% dei pazienti sviluppano un deficit della memoria.¹¹⁰

La valutazione neuropsicologica pre-operatoria e post-operatoria rimane il metodo migliore per caratterizzare e quantificare la natura e il grado di disfunzione cognitiva derivante da una condizione epilettica cronica e dall'intervento neurochirurgico.

La task force dell'ILAE ha pubblicato un documento di consenso sulle indicazioni e le aspettative della valutazione neuropsicologica nei pazienti affetti da epilessia.

Secondo questo documento la prima valutazione completa cognitiva e comportamentale andrebbe eseguita all'insorgenza dell'epilessia. La letteratura ha infatti evidenziato come in circa la metà dei casi di nuova diagnosi di epilessia, sia nell'adulto che nel bambino, siano già presenti disturbi cognitivi e comportamentali. Oltre a questi problemi, devono essere attentamente valutati anche i disturbi affettivi, ad esempio depressione o ansia negli adulti e autismo e deficit di attenzione o disturbi d'iperattività nei bambini. Questi problemi affettivi, come i disturbi cognitivi e comportamentali, possono in parte risultare dall'epilessia stessa e dai farmaci assunti e in parte condividere la stessa patofisiologia sottostante con l'epilessia.

Non esiste alcun protocollo standardizzato riguardo ai tipi di test da utilizzare.

A gennaio 2014 è partito un progetto pan-europeo (E-epilepsy) che ha coinvolto 13 centri di riferimento per l'epilessia e altri 15 associati dall'Agenzia dell'EU, con la finalità di migliorare la

consapevolezza e l'accessibilità alla chirurgia dell'epilessia. Una parte di questo progetto è incentrata sull'omogeneizzare la diffusione delle migliori pratiche per l'epilessia basate sull'evidenza. Riguardo ai test neuropsicologici si è riscontrato l'utilizzo di oltre 186 differenti test nei vari centri europei. È stato identificato un gruppo comune di test su cui esiste un moderato livello di accordo comune. Un'alta variabilità è presente soprattutto riguardo indicazioni, protocolli e paradigmi per determinare la dominanza emisferica del linguaggio.¹¹⁰

Gli aspetti neuropsicologici generali da valutare durante la prima valutazione neuropsicologica sono¹¹⁵:

- l'intelletto in generale: valutando sia lo stato pre-morbilità che le funzioni intellettuali correnti
- l'attenzione e la velocità di processazione
- la memoria: l'apprendimento, la capacità di richiamo libero alla memoria a breve e lungo termine, il riconoscimento. La memoria autobiografica, prospettica e semantica, differenti tipi di materiale verbale e non-verbale
- il linguaggio: comprensione, espressione verbale, denominazione, ripetizione e produzione di un discorso
- funzioni spaziali: abilità visuoperceptive e visuocostruttive
- funzioni esecutive: "working memory", generazione di idee, ragionamenti verbali e nonverbali, flessibilità cognitiva, pianificazione ed esecuzione, inibizione di risposta
- funzioni motorie ed esecutive
- stato psicologico: valutazione del tipo di personalità, umore (depressione, sindrome ansiosa), e comportamento (percezione della malattia stessa, qualità di vita, ricerca di altri disturbi psichiatrici comportamentali concomitanti)

La valutazione neuropsicologica pre-operatoria può essere molto utile nell'identificare e quantificare i deficit ictali e post-ictali, aiutando a comprendere la lateralizzazione e localizzazione della patologia sottostante. La comprensione dell'eziologia dei problemi cognitivi e comportamentali nell'epilessia è basata su un modello multifattoriale complesso che tenga conto sia di fattori dinamici potenzialmente modificabili (assunzione di farmaci anti-epilettici, qualità del sonno, scariche epilettiche interictali) sia di fattori più statici (presenza di lesioni strutturali congenite o acquisite). I dati dei test neuropsicologici pre-operatori devono pertanto essere interpretati sempre in relazione ai dati ricavati anche da tutte le altre procedure diagnostiche pre-operatorie, soprattutto nel valutare il loro valore lateralizzante e localizzante della patologia sottostante.⁷

Un altro ruolo fondamentale della valutazione neuropsicologica pre-operatoria è quello di predire i rischi e valutare l'*outcome* cognitivo dopo la chirurgia. Per ottenere un adeguato consenso informato, il paziente e i suoi familiari devono essere adeguatamente informati riguardo i rischi e

benefici del trattamento chirurgico proposto. Nella TLE, ad esempio, i punteggi dei test neuropsicologici nel pre-operatorio integrati da altre misure riguardo l'integrità funzionale e strutturale dell'ippocampo, potrebbero costituire un modello integrato utile nell'identificare chi ha maggiore probabilità di avere un miglioramento cognitivo dopo l'intervento e chi invece è a maggior rischio di peggioramento.

Un'altra parte importante della valutazione pre-chirurgica è il "feedback" dei risultati dei test neuropsicologici al paziente.⁷ Lo scopo di questo "feedback" è quello di spiegare al paziente e ai suoi familiari i risultati della valutazione neuropsicologica per capire l'eziologia dei disturbi cognitivi e comportamentali individuati. La sessione di feedback deve includere anche una spiegazione completa dei possibili cambiamenti che ci si aspetta dalla chirurgia, cercando di indagare come quest'ultimi possano influenzare l'attività quotidiana del paziente. Molti dei problemi identificati nel pre-operatorio non potranno essere modificati dall'intervento chirurgico, indipendentemente dall'esito della chirurgia sul controllo delle crisi epilettiche. È importante usare questa fase per assicurarsi che le aspettative del paziente e dei suoi familiari siano realistiche, riguardo a ciò che può migliorare e non dopo l'intervento.

Se la valutazione pre-operatoria neuropsicologica del paziente, inoltre, indica che il paziente è ad alto rischio di deterioramento cognitivo post-operatorio, è possibile iniziare una riabilitazione cognitiva pre-operatoria, la "pre-riabilitazione". Questa pre-riabilitazione ha il vantaggio di utilizzare delle funzioni prima che vengano perse per stabilire delle abitudini e strategie cognitive compensatorie di cui il paziente avrà bisogno nel post-operatorio.⁷

9. Intervento

Nel 1886 Horsley descrisse la prima resezione chirurgica per un'epilessia parziale.¹⁰⁷

La resezione del lobo temporale rimane uno dei trattamenti di maggior successo per il trattamento dell'epilessia. Sono stati sviluppati diversi trattamenti standardizzati in cui la resezione della neocortex temporale può essere inclusa o meno. Le principali procedure comprendono: la lobectomia temporale anteriore (ATL, anche definita cortico-amigdalippocampectomia) e l'amigdalippocampectomia selettiva (SAH). La scelta dipende spesso dalla preferenza e training del chirurgo, in quanto l'effettiva efficacia relativa di ciascuna tecnica non è stata accertata definitivamente per l'eterogeneità delle serie riportate in letteratura. In generale la SAH non è utilizzata se la regione temporo-mesiale appare normale alla RM o se sono presenti lesioni che si estendono alla neocortex.

-Lobectomia temporale anteriore: il paziente, in anestesia generale, viene posizionato in posizione supina, con il capo ruotato verso il lato opposto di circa 30-45° ed esteso in modo che la fessura silviana sia parallela al tavolo (circa 50°). L'incisione è di solito a "???" a livello della regione temporale con successiva craniotomia pterionale in modo da esporre il polo temporale e una striscia

di corteccia soprasilviana (F3 dietro l'area centrale). A questo punto, prima di iniziare la resezione, è importante riconoscere i "marker" di superficie: il sistema venoso temporale (soprattutto il decorso della vena di Labbé e il suo punto d'inserzione nel seno trasverso perché questo potrebbe rappresentare un limite sulla futura retrazione delle strutture temporali laterali) della scissura silviana e l'arteria centrale sulla superficie cerebrale che decorre sull'operculum dell'area centrale inferiore per approfondirsi immediatamente entro il solco centrale, che può essere utilizzata per guidare il limite posteriore di resezione di T1.^{1,18}

A questo punto si procede alla rimozione della corteccia temporale laterale. Il limite posteriore può essere misurato con il dissetto di Penfield lungo il giro temporale medio. Alcuni autori¹⁰⁷ consigliano di rimuovere 3-3.5 cm di corteccia temporale a partire dal polo temporale indipendentemente dal lato della chirurgia, altri consigliano una resezione che si estende dal polo temporale lungo T1 fino a livello del solco centrale nell'emisfero non dominante e fino al solco pre-centrale sul lato dominante, che risulta circa di 4.5- 5 cm rispettivamente.^{1,18}

T1 può essere preservato o rimosso in modo subpiale, in base alla preferenza del chirurgo o in base ad un'indicazione clinica ed elettroneurofisiologica. La dissezione, che può essere effettuata anche con l'ausilio di un aspiratore ad ultrasuoni, viene portata fino al pavimento della fossa cranica media e medialmente verso il giro fusiforme fino ad identificare il solco collaterale. La corteccia temporale laterale è divisa appena lateralmente al corno temporale fino al polo temporale. Una volta completata la separazione pia-aracnoide lungo la linea della corticectomia e la sostanza bianca disconnessa lungo la linea d'incisione, la corteccia temporale laterale viene rimossa en bloc.

Una insidia che si può incontrare in questa fase è non riconoscere adeguatamente la scissura silviana e iniziare la resezione nel terzo giro frontale in quanto non sempre è presente una grossa vena silviana o quest'ultima potrebbe avere un decorso anomalo non permettendo una corretta identificazione della scissura silviana.

La successiva fase consiste nell'esporre il corno temporale disseccando dal basso verso l'alto lungo l'aracnoide del giro fusiforme a livello del margine posteriore della resezione corticale. L'ependima viene aperta e si identifica il plesso corioideo e il punto corioideo inferiore. Un cotone viene posizionato sul margine posteriore dell'apertura per evitare che del sangue entri nel ventricolo. Tutte le strutture localizzate lateralmente alla fessura corioidea possono essere rimosse e tutte quelle localizzate medialmente devono essere preservate. Il rimanente tessuto anteriore al ventricolo viene resecato inferiormente allo strato di aracnoide che copre il tentorio e medialmente entro l'uncus. A questo punto l'aracnoide viene pulita lungo la carotide fino ad identificare la porzione inferiore della scissura silviana e l'arteria cerebrale media (MCA). La linea immaginaria che unisce il punto corioideo inferiore alla MCA demarca il nucleo superiore dell'amigdala e il tessuto al di sotto di questa linea può essere resecato con sicurezza senza entrare nello "stem" temporale e causare lesioni dei nuclei della base. Sanguinamenti del plesso corioideo dovrebbero essere controllati con

irrigazione salina e pressione perché coagulazioni a questo livello possono danneggiare l'arteria corioidea anteriore (con rischio di emiplegia da ischemia del braccio posteriore della capsula interna e del talamo laterale). Si procede pertanto alla rimozione dell'amigdala e dell'uncus residuo.¹⁰⁷

Di solito il terzo nervo cranico e il segmento P2 dell'arteria cerebrale posteriore diventano visibili sotto l'aracnoide una volta che sono stati rimossi la porzione inferiore dell'apice e la superficie postero-mediale dell'amigdala. Una volta che si visualizza M1 vuol dire che la porzione superiore dell'amigdala è stata rimossa. Si procede quindi alla rimozione dell'ippocampo iniziando a livello del solco ventricolare laterale (tra ippocampo ed eminenza collaterale) per svuotare il giro paraippocampale e ottenere così anche la disconnessione laterale dell'ippocampo dal subiculum. Il solco ippocampale è esposto al bordo mediale del paraippocampo. L'ippocampo viene piegato lateralmente entro la cavità paraippocampale e la fimbria viene resecata in modo subpiale lungo il suo decorso, che corrisponde al limite mediale della resezione. L'ippocampo viene rimosso en bloc dopo la disconnessione dal suo peduncolo vascolare costituito da vasi perforanti che originano dalla PCA. Eventuali residui di tessuto ippocampale vengono aspirati lungo il solco ippocampale. Ulteriore ippocampo può essere rimosso posteriormente a pezzi. Il limite posteriore della rimozione dell'ippocampo corrisponde alla curva verso l'alto della coda a livello del solco mesencefalico laterale.

- **amigdaloipectomia selettiva**:^{13,67} sono stati sviluppati diversi approcci per raggiungere le strutture temporo-mesiali, transilviano subtemporale o transcorticale, con lo scopo comune di preservare la neocortex laterale ed asportare solamente l'ippocampo, amigdala, giro paraippocampale e uncus.

Il paziente viene posizionato con la testa ben ruotata di circa 70-80° verso il lato opposto alla craniotomia. L'incisione può essere a “?” che inizia a livello dello zigomo, subito davanti al trago, risale dietro l'orecchio e poi si porta in avanti lungo la linea temporale superiore. Sono state descritte comunque anche incisioni più piccole soprattutto per gli approcci subtemporali. La craniotomia è di solito più piccola rispetto a quella della ATL. L'accesso alle strutture temporo-mesiali può avvenire mediante l'apertura della scissura silviana (approccio transilviano), oppure mediante una corticectomia di 2-3 cm lungo il bordo superiore del giro temporale medio (T2) subito al di sotto del solco temporale superiore e l'estensione posteriore della corticectomia corrisponde al solco centrale nel lato non dominante e al solco centrale sul lato dell'emisfero dominante, oppure mediante un approccio attraverso il giro fusiforme o attraverso il solco collaterale (subtemporale).⁶⁷ (vedi fig. 3).

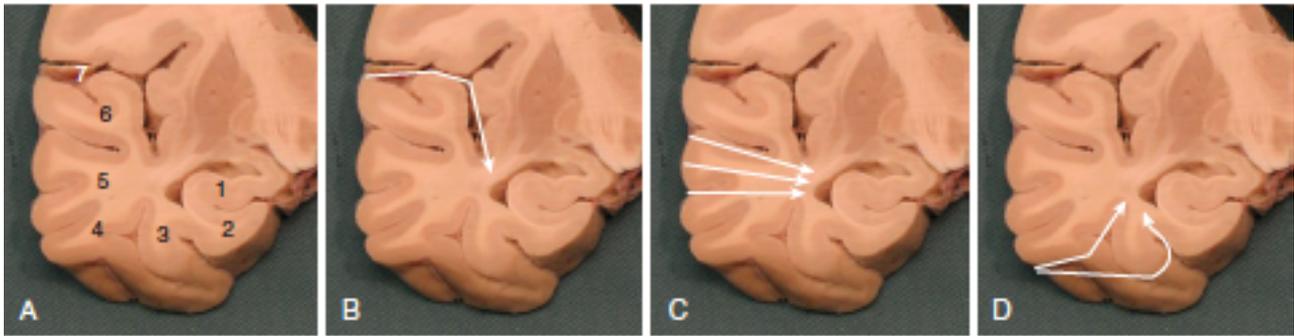


Fig.3 Approcci selettivi alla regione temporo-mesiale. **A** Sezione temporale del lobo temporale destro: 1 ippocampo, 2 giro paraippocampale, 3 giro fusiforme, 4 giro temporale inferiore, 5 giro temporale medio, 6 giro temporale superiore. **B** approccio transilviano, **C** approccio transulcale/girale attraverso il solco temporale superiore o il giro temporale medio, **D** approccio subtemporale. (immagine da McGovern III R.A. and McKhann II G.M. *Selective approaches to the mesial temporal lobe*. In: Youmans & Winn *Neurological Surgery*, Seventh edition 2017 by Elsevier, pp 510)

Si preferisce entrare nel corno temporale antero-lateralmente per evitare di danneggiare l'ansa di Meyer. Una volta entrati nel ventricolo l'asportazione delle strutture temporo-mesiali procede poi in modo molto simile alla ATL con l'eccezione che lo spazio di lavoro può essere più limitato determinando a volte una asportazione *en bloc* di pezzi più piccoli.

Il principale vantaggio della SAH è la preservazione dello "stem temporale", che include il fascicolo uncinato e il fascicolo fronto-occipitale inferiore (coinvolti nel linguaggio), e l'ansa di Meyer. I risultati dei test neuropsicologici post-operatori hanno dato risultati contrastanti riguardo la funzione del linguaggio quando l'intervento viene effettuato sull'emisfero dominante, con alcune serie che danno un *outcome* migliore e altre no, probabilmente dovuto al danno da retrazione cerebrale o alla violazione del giro fusiforme.

10. Complicanze della chirurgia dell'epilessia ed *outcome* epilettogeno

Il tasso di complicanze riportato in letteratura per la resezione del lobo temporale è basso, tra il 2,9-8,4%.

Le complicanze possono essere categorizzate in mediche, neurologiche o neurocognitive/psicologiche e come maggiori o minori.

Una revisione sistemica di Harder et al.⁴¹ riporta un tasso di complicanze mediche minori nel 5,1 % dei pazienti mentre le complicanze mediche maggiori sono state identificate solo nel 1,5%. La più frequente complicanza minore è rappresentata dalla fistola liquorale, osservata nel 8,5% seguita dalla meningite asettica nel 3,6%, infezione batterica nel 3,0% ed ematomi intracranici nel 2,5%. La localizzazione della resezione non sembrava influenzare la frequenza della maggior parte delle complicanze mediche, sebbene i pazienti sottoposti a chirurgia a livello extra-temporale hanno una probabilità due volte maggiore di sviluppare ematomi intracranici rispetto ai pazienti sottoposti a una chirurgia a livello temporale (3,1% versus 1,5 %).

L'idrocefalo si è osservato più frequentemente nei bambini che negli adulti (2,4% versus 1,3%). Riguardo alle complicanze neurologiche, quelle minori si sono osservate nel 10,9% e quelle maggiori nel 4,7%. Il più comune deficit neurologico è rappresentato da un disturbo minore del campo visivo (quadrantopsia o meno) visto nel 12,9% dei pazienti, nella maggior parte dei casi non percepito dal paziente. Tale deficit è molto più probabile dopo resezioni del lobo temporale piuttosto che dopo chirurgia extratemporale (17,9% versus 7,2%). Un deficit maggiore del campo visivo si osservava solo nel 2,1% dei pazienti. Deficit dei nervi cranici minori e maggiori sono stati identificati nel 2,1% e 0,4% dei pazienti rispettivamente, una disfasia minore o temporanea è stata osservata nel 3,7% dei pazienti mentre una disfasia maggiore nello 0,8 % dei pazienti, con percentuali simili indipendentemente dalla localizzazione della resezione. Un'emiparesi minore o temporanea è stata osservata nel 7,9% delle resezioni extra-temporali ma solo nel 1,8% delle resezioni temporali. Emiparesi maggiori o permanenti si sono sviluppate in circa 1,8% dei pazienti, con percentuali simili nelle diverse sedi di resezione. Complicanze psichiatriche minori sono state osservate nel 5,5% dei pazienti, più frequentemente nelle resezioni temporali (5,8% versus 1,6%). Complicanze psichiatriche maggiori sono state riportate solamente dopo chirurgia temporale nel 1,9% dei pazienti. Lo stato epilettico è piuttosto raro sia dopo resezioni temporali che extra-temporali (0,2%). La mortalità perioperatoria è stata dello 0,6% (1,2% extratemporali vs 0,4% dei temporali).

In un'altra revisione recente di Brotis et al.¹⁶, più specifica per l'ATL, le complicanze più frequentemente osservate è stata quella psichiatrica, nel 7%, seguita da deficit del campo visivo nel 6% e da disturbi cognitivi nel 5%. Complicanze meno frequenti includono emiparesi/emiplegia (nel 3%), infezioni nel 3%, emorragie nel 2%, deficit dei nervi cranici (specialmente del trocleare) nel 3%, idrocefalo nel 2%, raccolte fluide extra-assiali nel 2% e complicanze mediche nel 2%. Complessivamente hanno trovato una mortalità e una morbidità cumulativa rispettivamente del 1% e 17%.

L'*outcome* riguardo la crisi epilettiche dopo la chirurgia dell'epilessia risulta simile nelle varie revisioni, con una media di libertà da crisi di circa il 65-69%.^{98,105}

Nei restanti pazienti le crisi tendono a ricorrere già durante il primo anno dopo l'intervento.

Ci sono due studi prospettici randomizzati riguardo gli esiti della chirurgia dell'epilessia.

Weibe et al.¹¹⁴ trovarono che la proporzione cumulativa, ad un anno di distanza dalla chirurgia, di pazienti liberi da crisi che comprometteva lo stato di coscienza era del 58% nel gruppo chirurgico e del 8% nel gruppo trattato solo con terapia medica. La proporzione di pazienti completamente libera da crisi era del 38% nel gruppo chirurgico e del 3% nel gruppo di terapia medica.

La qualità della vita risultava significativamente migliore nei pazienti del gruppo chirurgico rispetto al gruppo medico ed era presente una tendenza verso il miglioramento in entrambi i gruppi. Sebbene nel gruppo chirurgico ci fosse una più alta percentuale di pazienti che trovavano lavoro o

andavano a scuola rispetto al gruppo medico, questo non raggiungeva un livello di significatività statistica.

Per 4 pazienti (10%) sottoposti a chirurgia si osservarono effetti avversi (infarcimento talamico in 1 caso, una infezione e due casi di peggioramento della memoria verbale). Il 55% dei pazienti del gruppo chirurgico sviluppava una quadrantopsia asintomatica, il 18% dei pazienti operati andava incontro a depressione ma anche il 20% dei pazienti del gruppo medico.

L'altro studio prospettico randomizzato fu pubblicato nel 2012 da Engel et al.²⁸ A distanza di 2 anni, il 73% dei pazienti nel gruppo chirurgico era libero da crisi versus lo 0% del gruppo medico.

Nei pazienti operati si osservò anche un miglioramento significativo della qualità di vita mentre il deterioramento della memoria si riscontrò nel 36% dei pazienti operati. Gli eventi avversi si verificarono in 6 pazienti del gruppo chirurgico (3 alterazioni ischemiche alla RM di cui solo in un caso sintomatica con manifestazioni cliniche, un caso di vomito persistente, un caso di idrocefalo che richiese il posizionamento di derivazione ventricolo-peritoneale e un caso di dislocazione di scapola per una crisi epilettica).

Entrambi questi studi prospettici concludono che il trattamento chirurgico risulta superiore alla sola terapia medica nei pazienti con epilessia.

Secondo altri studi, tuttavia, il controllo ottenuto sulle crisi con la chirurgia tende a ridursi a distanza di tempo. Effettuando follow-up più lunghi, tassi di pazienti liberi da crisi si riducono al 53% a distanza di circa 5 anni e al 41% a distanza di circa 10 anni.²²

Ci sono molti fattori prognostici considerati in letteratura che possono influenzare l'*outcome*.

Uno di questi è rappresentato dall'estensione della resezione. L'influenza di questo elemento risulta piuttosto controversa in letteratura, come riportato da una recente revisione.⁹²

Riguardo all'*outcome* delle crisi epilettiche nei pazienti sottoposti a ATL versus SAH, ci sono 2 meta-analisi di due gruppi di studio indipendenti pubblicate entrambe nel 2013 che effettuano una revisione di studi clinici non-randomizzati. Hu et al.⁴⁸ trovarono che i pazienti sottoposti a SAH avevano una minore probabilità di raggiungere uno stato libero da crisi rispetto a coloro sottoposti a ATL, tuttavia la differenza, sebbene significativa, risultava essere piuttosto ridotta (65% vs 71% rispettivamente per il SAH transilviana e ATL). Essi inoltre non analizzarono la differenza tra i diversi subgruppi tra chi aveva un'epilessia lesionale e nonlesionale. L'altra meta-analisi condotta da Josephson et al.⁵⁴ evidenziò che i pazienti avevano una maggiore probabilità di raggiungere la classe I di Engel dopo la ATL piuttosto che dopo SAH, con una differenza del rischio dell'8%. In generale tutti gli studi prospettici non sono riusciti a trovare differenza statisticamente significative tra i due tipi di chirurgia riguardo l'*outcome* delle crisi.

Riguardo, invece, all'effetto dell'estensione della resezione dell'ippocampo nell'influenzare l'*outcome* delle crisi, ci sono 2 studi randomizzati e controllati. Il primo pubblicato da Wyler et al.¹¹⁶ nel 1995 utilizzava una definizione anatomica di estensione di resezione ("ippocampectomia

parziale”: resezione dell’ippocampo posteriormente al margine anteriore del peduncolo cerebrale; “ippocampectomia totale”: resezione dell’ippocampo a livello del collicolo superiore), mentre lo studio successivo di Schramm et al. 2011⁸⁹, utilizzava la lunghezza dell’ippocampo resecato (2.5 versus 3.5 cm). Mentre il primo studio trovò una maggiore percentuale di libertà da crisi epilettiche nel gruppo dell’ippocampectomia completa (69% versus 38% del gruppo ippocampectomia parziale), lo studio più recente di Schramm et al. non riuscì a dimostrare una differenza significativa tra i due gruppi.

Altre 2 grandi serie, sebbene non randomizzate, sono quelle di McKhann et al.⁶⁸ (n. campione 140 pazienti) e Keller et al.⁵⁵ (n. campione 87 pazienti). McKhann⁶⁸ incluse sia casi di HS che non-HS e non trovò un’associazione tra l’estensione della resezione e la libertà da crisi ma un importante limite era che la resezione veniva effettuata su misura utilizzando il monitoraggio interictale (l’elettrocorticografia). Essi notarono che l’attività epilettiforme sull’ippocampo residuo era un fattore significativo di crisi sia nei pazienti con HS che non-HS. Nella serie di Keller et al.⁵⁵, si evidenziò che una più alta percentuale di resezione dell’amigdala tendeva essere associata con un migliore *outcome* delle crisi (P = 0.07) ed è possibile che il trend potesse diventare statisticamente significativo con un campione di paziente più ampio).

Un recente studio pubblicato da Galovic et al.³⁸, ha evidenziato come la percentuale di resezione della corteccia piriforme (striscia di corteccia temporale che abbraccia il bordo superiore ed inferiore del solco entorinale, localizzata rostro-medialmente all’amigdala) sia individualmente associata al tasso di libertà di crisi dopo la chirurgia. La rimozione di almeno la metà della corteccia piriforme aumenta la probabilità di diventare liberi da crisi epilettiche di un fattore di 16 (IC 95%, 5-47; P<0,001), mentre il volume di resezione delle altre strutture temporo-mesiali (amigdala, ippocampo, corteccia entorinale) e il volume complessivo di resezione non si associava con l’*outcome*.

Infine, riguardo l’influenza dell’estensione della resezione sull’*outcome*, bisogna considerare anche la possibile lesione derivante dalle tecniche più recenti di ablazione laser dove il target del trattamento risulta essere estremamente mirato alle strutture amigdala-ippocampo. Sebbene i risultati riportati da queste nuove tecniche siano ancora pre-liminari e con un limitato follow-up nel tempo, sembrano suggerire che l’ablazione di un adeguato volume di amigdala ed ippocampo potrebbe dare un tasso di successo nel controllo delle crisi simile alla ATL senza necessità di comprendere in modo significativo altre regioni (PHG) a fronte di un possibile migliore esito sulle funzioni neuropsicologiche.⁹²

Ci sono comunque molti altri fattori capaci di influenzare in modo indipendente l’*outcome* post-chirurgico. La possibilità di individuare all’EEG dello scalpo un focus epilettico preciso si associa con un *outcome* post-operatorio favorevole, mentre il riscontro di una zona di insorgenza epilettogena multilobare si associa con un esito post-operatorio sfavorevole.¹⁰³

Storia di crisi generalizzate tonico-cloniche, la presenza di attività epilettiforme interictale bilaterale, di HS bilaterale o di HS unilaterale associata ad altra lesione extra-ippocamapale e la presenza di ipometabolismo bitemporale costituiscono significativi fattori predittivi di un *outcome* sfavorevole.⁹³

Un altro fattore importante che influenza l'*outcome* finale sul controllo delle crisi è la presenza di una RM encefalo positiva per lesioni (HS o altra lesione epilettogena) nel pre-operatorio^{63,71}, mentre la presenza di una RM negativa rappresenta un fattore prognostico indipendente negativo.⁴³

In particolare Ma et al. hanno riscontrato che mentre i pazienti con RM encefalo positiva per qualche lesione presentavano un *outcome* positivo, indipendentemente dal tipo di scariche interictali all'EEG, coloro che avevano una RM negativa presentavano una prognosi migliore se le scariche interictali erano confinate alla regione anteriore unilaterale.

In un'altra revisione retrospettiva di Mariani et al.⁶⁴, riguardo ai pazienti con epilessia temporale e RM negativa, si è evidenziato che dopo l'intervento chirurgico l'area temporale identificata come focus rimaneva istologicamente non significativa in 34 casi su 48, mentre rivelava la presenza di una displasia corticale in 13 casi su 48 e una HS in 2 casi. La presenza di un'aura uditiva (espressione di una crisi di possibile origine temporale neocorticale), di una diffusione controlaterale delle scariche alla Video-EEG erano fattori indipendenti di un peggiore *outcome* di controllo delle crisi nei pazienti con epilessia temporale e RM negativa.

E' presente un'ampia letteratura che ha invece evidenziato che il riscontro di una lesione temporale alla RM può associarsi ad una migliore prognosi riguardo l'*outcome* sul controllo dell'epilessia.

Nei tumori glioneuroni è possibile ottenere un tasso di libertà di crisi post-operatorie tra il 45-100%, in relazione anche all'estensione della resezione.²⁹ Secondo una revisione sistemica di 39 studi su 910 pazienti, c'era una probabilità di libertà da crisi del 30% maggiore nell'escissione totale piuttosto che nella resezione subtotale, c'era anche una correlazione con l'assenza di crisi generalizzate nel pre-operatorio e da una chirurgia precoce.³¹

Nei gliomi di basso grado, secondo un'altra meta-analisi, una resezione subtotale produce una libertà da crisi di solo il 43% versus il 79% di una lesionectomia totale, versus il 87% di una lesionectomia associata ad ippocampectomia e/o corticectomia totale anteriore. Il piccolo ma significativo beneficio di estendere la resezione oltre i limiti della lesione appare essere più prominente per le lesioni temporali localizzate medialmente piuttosto che lateralmente.³² Mancano tuttavia delle raccomandazioni precise su l'entità delle resezioni da effettuare per mancanza di dati prospettici controllati.

Una meta-analisi sulle FDC ha riportato una libertà da crisi post-operatoria del 58%. Fattori predittivi di un *outcome* favorevole sono la localizzazione temporale della lesione, la FDC di tipo II secondo la classificazione ILAE, la presenza di anomalie riscontrabili già alla RM pre-operatoria, la completa resezione dell'anomalia anatomica ed elettrografica.⁸⁵

Nelle lesioni cavernomatose una revisione sistemica ha riportato che il 75% dei pazienti erano liberi da crisi dopo l'intervento di escissione microchirurgica della lesione e fattori predittivi di un buon *outcome* erano l'escissione completa, un intervento chirurgico precoce, lesioni più piccole, crisi controllate dai farmaci anti-epilettici nel pre-operatorio, l'assenza di cavernomatosi multipla e storia solo di crisi parziali.³⁰

Nell'epilessia associata a lesioni alla RM va sottolineato come sia importante in generale per la prognosi che la chirurgia venga effettuata precocemente. Un intervento precoce infatti può ridurre la durata dell'epilessia e i suoi effetti dannosi sul cervello. L'epilessia farmaco-resistente si associa a un progressivo declino cognitivo e neuropsicologico con un tasso di mortalità annua del 0,5-1% e una mortalità generale due-tre volte superiore rispetto alla popolazione generale. La chirurgia dell'epilessia resettiva si associa a una morbidità di circa il 2% e una mortalità chirurgica totale dello 0,24% ma anche a un miglioramento della qualità complessiva della vita, del suo profilo neuropsicologico e della sua qualità.^{98,106,113} Con la lobectomia temporale, il valore dell'intervento chirurgico precoce è stato validato da evidenza di classe I, dal momento che nei pazienti con nuova diagnosi di epilessia temporale refrattaria l'intervento chirurgico precoce è in grado di migliorare l'*outcome* delle crisi rispetto alla sola terapia medica.²⁸ È stato ben stabilito che è improbabile che i pazienti con epilessia focale possano raggiungere la libertà da crisi con la sola terapia medica dopo il fallimento di regimi con 2 o più farmaci, lasciando scarsi motivi nel ritardare l'intervento. Le attuali linee guida basate sulle evidenze raccomandano pertanto di inviare precocemente i bambini ed adulti con epilessia nei centri di riferimento per una valutazione multidisciplinare medico-chirurgica.²⁹

Un altro fattore prognostico capace di influenzare l'*outcome* epilettogeno è rappresentato dalla presenza di disturbi psichiatrici. Come evidenziato dallo studio di Koch-Stoecker⁵⁶, i pazienti senza storia psichiatrica avevano un tasso di libertà da crisi significativamente più alto rispetto ai pazienti con storia di disturbi della personalità o disturbi psichiatrici (Engel classe I nel 87,7% versus 58,8%). In particolare i tassi più bassi di crisi si osservavano nei pazienti con diagnosi di psicosi (Engel classe I nel 40,6%), nei pazienti con disturbi della personalità organica (Engel classe I nel 35,4%) e nei pazienti con doppia diagnosi di disturbi della personalità e disturbi psichiatrici (Engel classe I nel 45,5%). Altri fattori, come l'età d'insorgenza, la durata dell'epilessia, il lato della chirurgia e la presenza o meno di sclerosi ippocampale non si associavano in modo significativo all'*outcome* epilettico postchirurgico. Alcuni autori ipotizzano pertanto che i disturbi psichiatrici e l'epilessia temporale possano condividere dei meccanismi patogenetici comuni.

11. Outcome neuropsicologico

Esiste una notevole variabilità negli esiti cognitivi dopo la chirurgia del lobo temporale e spesso i risultati dei vari studi sono difficili da confrontare. Mentre l'*outcome* epilettico, infatti, viene misurato usando sempre le stesse scale (scala Engel o la classificazione ILAE), esiste una notevole

variabilità nei metodi utilizzati per misurare gli *outcome* cognitivi. Mancano tuttora delle precise raccomandazioni su quali test vadano utilizzati in modo standardizzato nelle valutazioni neuropsicologiche pre- e post-operatorie.^{110,115} Ad aumentare ulteriormente la difficoltà della valutazione dell'*outcome* neuropsicologico è anche la possibilità di osservare oltre che un declino anche un miglioramento delle funzioni, come quella della memoria, dopo l'intervento chirurgico ed inoltre non sempre i pazienti lamentano un soggettivo disturbo della memoria.

Abbiamo già analizzato come il lobo temporale mesiale sia la sede della memoria conscia dichiarativa con un'importante rete di connessione tra l'ippocampo, la corteccia entorinale, peririnale e paraippocampale.

Nel 2003 il gruppo di Rebecca Rausch⁸¹ sollevò per la prima volta la questione del progressivo declino della memoria in 44 pazienti sottoposti a resezione del lobo temporale e rivalutati a distanza di oltre 9 anni dall'intervento.

Studi longitudinali successivi non hanno tuttavia fornito evidenze certe di questo declino accelerato e continuativo. Questi studi coprono intervalli di rivalutazione tra i 2 e i 10 anni dopo la chirurgia e mostrano che la funzione della memoria tende a rimanere stabile dopo l'intervento^{2,4} e potrebbe anche migliorare dopo un'iniziale perdita poco dopo la chirurgia.^{46,87}

Lo studio di un gruppo inglese (Baxendale et al. 2012)⁶ identificò i pazienti con un declino progressivo della memoria correlandolo con la mancanza di controllo delle crisi nel post-operatorio. Un altro studio dello stesso gruppo inglese (Tai et al. 2016)¹⁰² osservò che i pazienti più avanti con gli anni e la patologia tau-associata sono a rischio maggiore di deterioramento della memoria dopo l'intervento.

Uno studio più recente di un gruppo tedesco (Helmstaedter et al. 2018)⁴⁴ evidenziò che la perdita maggiore di memoria dopo la chirurgia dell'epilessia insorgeva precocemente entro 1 anno e pochi pazienti peggioravano ulteriormente. I cambiamenti a lungo termine dopo la chirurgia non differivano significativamente rispetto a quelli osservati nel gruppo di pazienti non operati.

Per la memoria verbale, i risultati rivelavano una significativa interazione tra "l'effetto chirurgia", il controllo delle crisi e l'età, ovvero avevano un *outcome* migliore i pazienti non operati, liberi da crisi e più giovani. Per la memoria figurativa solo l'età influenzava significativamente i cambiamenti visti nel tempo, mentre per le funzioni esecutive erano significativi l'età e la riduzione del carico dei farmaci per un *outcome* migliore. In conclusione essi osservarono che il decorso cognitivo dei pazienti su un lungo periodo (tra i 5 e i 22 anni) dopo la chirurgia risultava stabile e poteva essere perfino positivo se l'epilessia risultava controllata e il carico dei farmaci veniva ridotto. In base all'*outcome* dell'epilessia, il recupero poteva essere osservato più frequentemente del progressivo declino. Il recupero tuttavia richiedeva tempo e poteva essere limitato dall'età del paziente.

Per questo viene raccomandato di seguire i pazienti per almeno 5 anni dopo la chirurgia per valutare l'effettivo impatto dell'intervento sulle funzioni cognitive.⁷

12. Materiali e metodi

12.1 *Iter preoperatorio*

Da Gennaio 2017 a Dicembre 2021 sono stati operati 32 pazienti con epilessia del lobo temporale presso il nostro centro dell'epilessia Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena.

Da questo gruppo sono stati esclusi i pazienti operati di età inferiore ai 14 anni (2 pazienti) e i pazienti operati dopo gennaio 2021 per avere un follow-up di almeno 12 mesi (6 pazienti)

Ciascun paziente è stato sottoposto a una valutazione pre-chirurgica che ha compreso: 1) anamnesi ed esame obiettivo neurologico con una descrizione della semiologia delle crisi; 2) Video-EEG; 3) RM encefalo su macchina 1.5 T o su macchina 3T (dal 2020 l'acquisizione delle immagini è stata omogeneizzata secondo il protocollo HARNESS acquisito sempre su macchina 3T); 4) Valutazione neuropsicologica pre-operatoria nella maggior parte dei pazienti; 5) la PET in alcuni casi quando non c'era una perfetta concordanza tra i dati clinici, neurofisiologici e *imaging* alla RM; 6) RM funzionale del linguaggio nei pazienti mancini per determinare la dominanza emisferica del linguaggio.

Tutti i dati di ciascun paziente sono stati rivisti e discussi in fase pre-chirurgica alle riunioni multidisciplinari per raggiungere un consenso sull'indicazione ad intervento neurochirurgico di lobectomia temporale anteriore ed eventuale amigdaloiptocampectomia.

12.2 *Intervento chirurgico*

Il paziente viene posizionato in sala operatoria supino con la testa fissata mediante testiera a tre punti di Mayfield, ruotata di circa 45° ed estesa verso il pavimento in modo che l'osso mascellare rappresenti il punto più alto del campo operatorio. Viene effettuata quindi la neuronavigazione. Precedentemente sul neuronavigatore vengono caricate non solo le immagini standard della RM encefalo ma anche le ricostruzioni 3D dell'encefalo, elaborate con il software FLS e poi presentate con il programma 3D-Slicer, con la lesione demarcata e i principali fasci (radiazione ottica, fascio corticospinale, fascicolo arcuato). Anche le immagini 3D risultano navigabili.

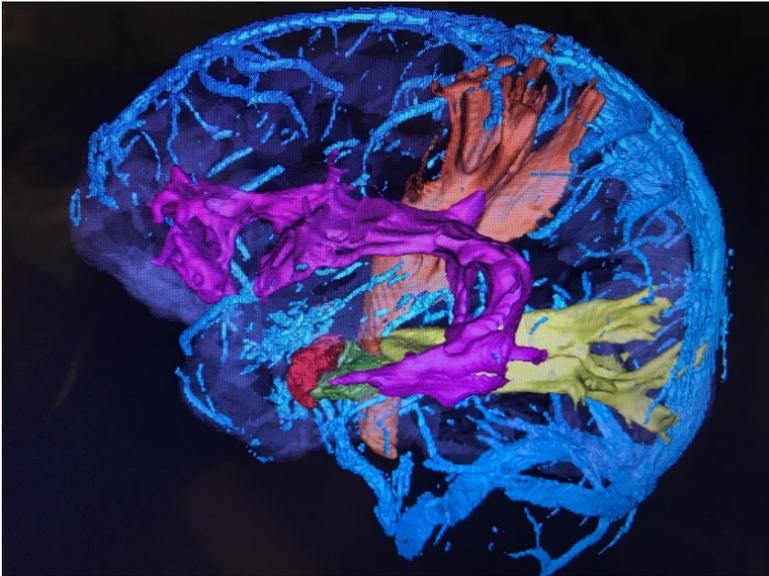


Fig.1: Ricostruzione 3D dei principali fasci (viola: fascicolo arcuato; arancio: fascio cortico-spinale; giallo: radiazione ottica. In rosso amigdala e in verde l'ippocampo da asportare)

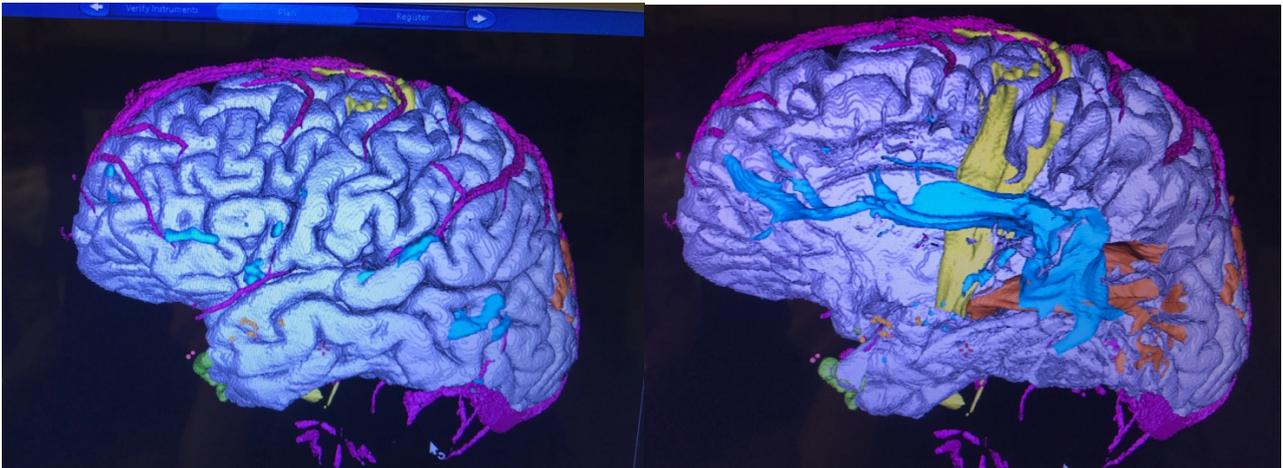


Fig. 2: Navigazione delle immagini ricostruite 3D

Dopo che i neurofisiologi hanno posizionato gli elettrodi per i monitoraggi si inizia la procedura mediante una incisione fronto-temporale che parte da immediatamente al davanti del trago a livello dello zigomo e si estende in alto a forma di “?” subito al di sotto della linea temporale superiore. Dopo aver scollato il lembo miocutaneo si effettuano di solito due fori, uno al di sotto della linea temporale superiore sull'angolo postero-superiore della craniotomia pianificata e l'altro sulla squama del temporale sopra la radice dello zigomo (all'incirca sul pavimento della fossa cranica media). Viene quindi realizzata una craniotomia semicircolare e viene aperta la dura madre.

Il passo successivo, prima di iniziare la corticectomia, è una registrazione elettrocorticografica (ECoG) mediante l'utilizzo di una piattina da 4- o 6-contatti posizionata di solito sul giro temporale medio del polo temporale, in relazione anche alla sede della lesione.

Non facciamo sempre una resezione standard ma l'entità della resezione la decidiamo in base ad una serie di fattori: 1) sede ed estensione di una eventuale lesione riscontrata alla RM; 2) semiologia delle crisi (se più tipiche di un'insorgenza temporale laterale o mesiale); 3) studi neurofisiologici pre-operatori; 4) registrazioni ECoG intra-operatorie.

Si procede pertanto alla resezione della neocortex laterale. Di solito il limite posteriore è di circa 3-3.5 cm nel lobo temporale dominante e 3.5-4 cm nell'emisfero dominante. Una ulteriore resezione posteriore viene realizzata qualora la ECoG riveli la persistenza di eventuali anomali epilettiformi ictali o interictali.

Si procede pertanto ad aprire il ventricolo per identificare le strutture temporo-mesiali.

Si riposiziona una piattina sull'ippocampo e giro paraippocampale e si effettua una nuova registrazione. Si procede pertanto con eventuale asportazione di uncus + amigdala + ippocampo con un'estensione variabile in base alle considerazioni riportate sopra.

Il materiale prelevato viene inviato per l'esame istologico.

In 9 pazienti su 24 durante la procedura sono stati monitorati anche i potenziali evocati motori e somatosensoriali.

Al termine della procedura la cavità di resezione viene riempita con soluzione salina e la dura chiusa in modo stagno. L'opercolo viene fissato mediante placche e viti in titanio.

Il paziente viene svegliato subito dopo l'intervento, rimane per alcune ore in un ambiente intensivo monitorato ed esegue una TC cranio di controllo per poi ritornare in reparto.

Il ricovero di solito è di circa 6-7 giorni, se non si verificano crisi comiziali non vengono effettuati EEG nel post-operatorio.

12.3 Iter postoperatorio

Tutti i pazienti vengono sottoposti ad uno stretto follow-up presso il centro Epilessia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena. Vengono effettuate rivalutazioni neurologiche ed EEG a 6 mesi, 1- 2- 3- 4- 5- e 10- anni. Vengono inoltre programmate RM encefalo di controllo a 6 mesi, 2- 5- e 10- anni. Le rivalutazioni neuropsicologiche vengono programmate a 1 anno e 5 anni dopo l'intervento. La riduzione dei farmaci anti-epilettici viene gestita a discrezione dell'epilettologo.

L'*outcome* epilettico post-chirurgico è valutato in base alla classificazione Engel. Viene considerato libero da crisi chi rientra in classe I (assenza di crisi con o senza aura). Viene classificato in classe II chi ha rare crisi disabilitanti, in classe III chi ha avuto un miglioramento significativo nella riduzione delle crisi e in classe IV chi non ha un miglioramento significativo.

I dati di follow-up sono stati raccolti in modo retrospettivo dalle visite cliniche effettuate e RM encefalo di controllo eseguite presso il nostro centro.

12.4 Analisi delle immagini

Sono state analizzate le sequenze FLAIR-3D selezionate sulla RM pre-operatoria e sull'ultima RM encefalo post-operatoria di follow-up disponibile.

La prima parte dell'analisi è stata condotta sul software FSL e ha previsto: 1) la rimozione dello scalpo per l'isolamento delle strutture encefaliche eseguito mediante BET (Brain Extraction Tool);⁹⁵ 2) la registrazione mediante trasformazione lineare della RM post-operatoria nello spazio della RM pre-operatoria mediante il software FLIRT;^{51,52} 3) la normalizzazione dei valori di intensità di segnale delle sequenze nella scala 0-100; 4) il calcolo di una immagine di sottrazione RM preoperatoria- RM postoperatoria (gli ultimi 2 passaggi sono stati effettuati con il software FLSMATHS)

La seconda parte dell'analisi è stata effettuata mediante software 3D-Slicer e ha previsto una segmentazione automatica effettuata sull'immagine di sottrazione di voxel con segnale maggiore di 20 e una successiva segmentazione manuale mirata alla regione del cratere operatorio per una migliore definizione del volume di resezione.³⁴

Infine il software calcola il volume dell'area segmentata.

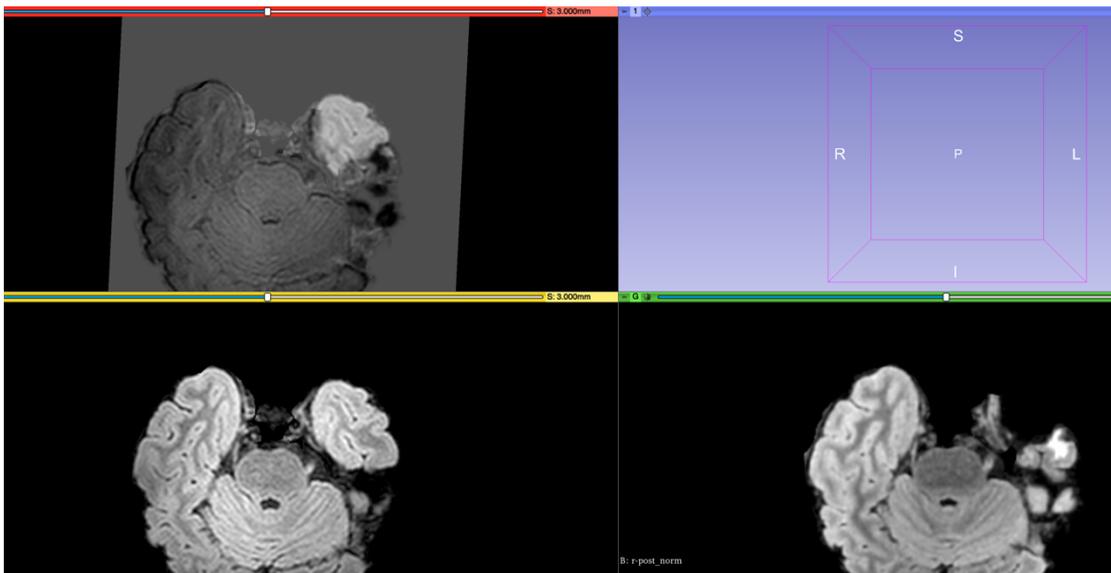


Fig.3: Calcolo dell'immagine di sottrazione.

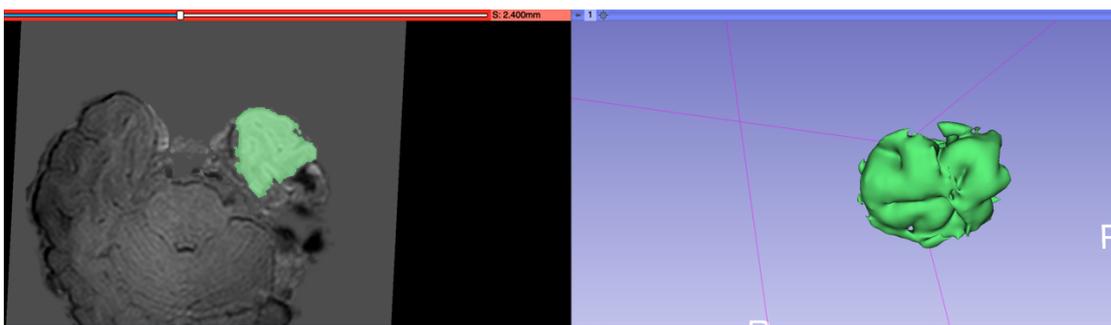


Fig. 4 Ricostruzione 3D e calcolo del volume asportato

12.5 Analisi statistica

Per valutare la normale distribuzione in base all'età della nostra popolazione abbiamo utilizzato il test di Shapiro-Wilk.

Dal momento che non abbiamo effettuato una resezione standard ma abbiamo optato per una resezione su misura per ogni singolo paziente in base ad una serie di fattori (soprattutto sede e tipo di patologia sottostante, dati neurofisiologici pre-operatori e monitoraggio ECoG intraoperatorio), abbiamo deciso di suddividere la nostra popolazione in pazienti in cui era stata effettuata una asportazione ridotta (gruppo conservativo), ovvero con un volume di asportazione compreso tra 10-15 mL \pm 1 e in pazienti sottoposti ad un'asportazione più ampia (gruppo non conservativo) con volume > 15 mL.

Per vedere quali fossero le variabili correlate con i due gruppi abbiamo utilizzato il test del chi-quadro, il Fisher's exact test e il Mann-Whitney U test per l'analisi univariata

Il risultato è stato verificato anche applicando il treatment-effects test usando il propensity-score matching

La probabilità cumulativa di essere libero da crisi è stata calcolata con metodo Kaplan-Meier, usando il log-rank test per il confronto.

Sono stati considerati significativi valori di $P < 0,05$.

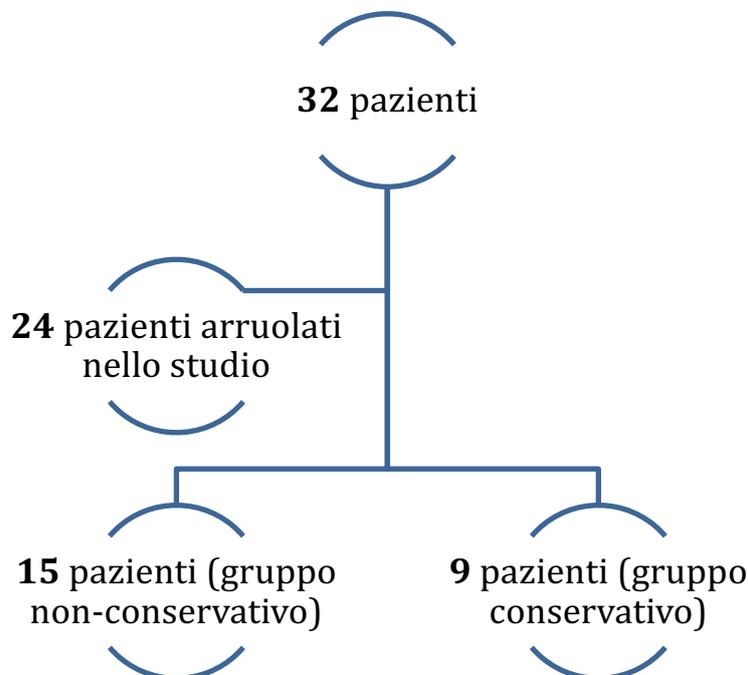


Grafico n.1: Flow-chart che documenta la selezione dei pazienti che sono stati suddivisi in 2 gruppi: approccio conservativo (quando il volume di asportazione è risultato essere compreso tra 10-15 \pm 1 mL) e approccio non-conservativo (quando l'asportazione è stata più ampia con volume > 15 mL)

13. Risultati

13.1 Caratteristiche della popolazione complessiva

La tabella n.1 riassume le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione inclusa nel nostro studio.

La nostra popolazione mostra una età media di $37,08 \pm 12,39$ (standard deviation) seguendo una normale distribuzione sebbene non raggiunga un valore significativo ($P = 0,562$, grafico n° 2).

La popolazione si distribuisce in modo uniforme anche per quello che riguarda il sesso (M/F 12/12).

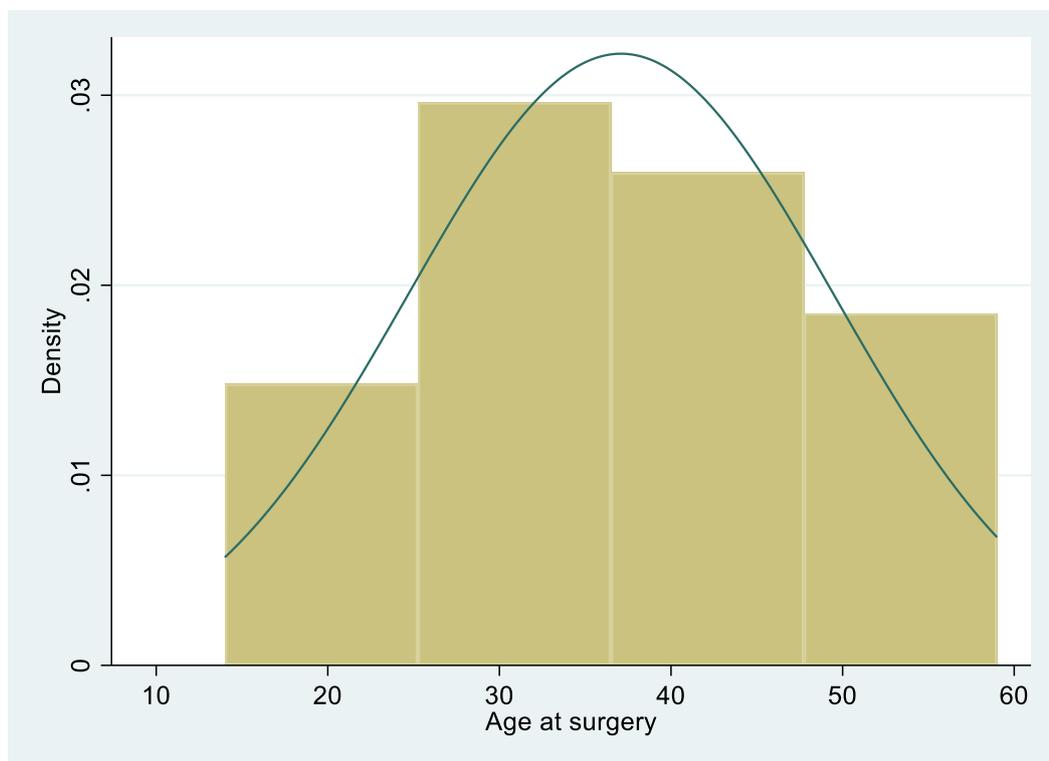


Grafico n. 2: in base al test di Shapiro-Wilk la nostra popolazione presenta una normale distribuzione per l'età, età media di $37,08 \pm 12,39$ (standard deviation) e un IC di $31,85 - 42,32$ con una P di 0,562

L'età mediana di insorgenza delle crisi è stata di 19,5, la durata mediana dell'epilessia prima della chirurgia è stata di circa 20 anni. Prima dell'intervento i pazienti assumevano una mediana di circa 2 farmaci anti-epilettici (AED). Prima dell'intervento 8 pazienti (33,3%) prendevano un solo farmaco anti-epilettico, 11 (45,8%) erano in terapia con 2 farmaci anti-epilettici, 4 (16,7%) con 3 farmaci e 1 paziente (4,2%) con 4 farmaci. Abbiamo riscontrato la presenza di fattori predisponenti (convulsioni febbrili, pregressi traumi cranici o infezioni del SNC) in 7 pazienti (29,2%).

L'intervento è stato eseguito a sinistra in 7 casi (29,2%) e a destra in 17 pazienti (70,8%).

L'intervento chirurgico è risultato nell'emisfero dominante in 9 casi (37,5%).

Tutti i pazienti hanno effettuato un monitoraggio elettrocorticografico, 9 pazienti (37,5%) sono stati sottoposti anche a monitoraggio dei potenziali evocati motori e somatosensoriali e 5 (20,8%) pazienti anche a mapping sottocorticale.

	Totale (n° 24)	Libero da crisi (n°21)	Non libero da crisi (n°3)
Sesso (M-F)	12/12	10/11	2/1
Età d'insorgenza delle crisi (mediana e range in anni)	19,5	21 (7-45)	15 (7-38)
Età alla chirurgia Mediana(range in anni)	35 (14-59)	39 (14-59)	36 (25-52)
Durata dell'epilessia (mediana e range in anni)	20 (0-41)	11 (0-41)	14 (10-29)
Lato della chirurgia (sx/dx)	7/17	6/15	1/2
Emisfero dominante	9	7	2
Fattori predisponenti per epilessia (SI/NO)	7/17	6/15	1/2
Storia di convulsioni febbrili	5	4	1
Storia di infezioni del SNC	1	1	0
Storia di trauma cranico	1	1	0
Manualità (mancino/destrimane)	5/19	4/17	1/2
Follow-up -mediana (range in mesi)	14(12-47)	15 (12-47)	12 (12-35)
n° di AED prima della chirurgia (mediana)	2	2	1
1 AED	8	6	2
2 AED	11	10	1
3 AED	4	4	0
4 AED	1	1	0
Reperto istologico			
tumore	3	3	0
Cavernomi	3	3	0
FCD	4	3	1
sclerosi ippocampale (HS)	6	6	0
gliosi	3	2	1
dual pathology	5	4	1
Monitoraggio neurofisiologico intra-operatorio (SI/NO)	9/15	7/14	2/1
Volume di asportazione (mediana e range)	18,2	19,7	10,8
Outcome a 1 anno			

Ia	20	20	0
Ib	1	1	0
II	1	0	1
IV	2	0	2

Tab.1: caratteristiche demografiche della popolazione in studio

Il volume mediano di asportazione nella popolazione complessiva operata è stato di 18,2 mL.

Nel post-operatorio abbiamo osservato un solo caso (4,17%) di deficit neurologico consistente in un disturbo fasico transitorio rientrato dopo circa 2 settimane e 5 (20,8%) pazienti con disturbi della memoria.

I reperti istologici del materiale asportato sono mostrati nella tabella n.2

Istologia	Frequenza	Percentuale	Cumulative
DNET	2	8,33	8,33
DNET + FCD IIIb	1	4,17	12,5
GANGLIOGLIOMA grade I	1	4,17	16,67
FCD Ia	3	12,5	29,17
FCD IIb	1	4,17	33,34
Sclerosi ippocampale	6	25	58,34
Ganglioglioma grade I + sclerosi ippocampale	1	4,17	62,51
Sclerosi ippocampale + FCD IIIa	3	12,5	75,01
cavernoma	3	12,5	87,51
Gliosi reattiva	3	12,5	100

Tab.n.2: reperti istologici nei 24 pazienti operati

Il follow-up ha avuto una durata mediana di 14 mesi (range 12-47). Abbiamo osservato una recidiva di crisi in 3 (12,5%) casi che si è verificata dopo una mediana di 4 mesi dall'intervento. Tutti i casi di recidiva di crisi sono avvenuti entro il primo anno, come mostrato nel grafico n.3 di Kaplan-Meier.

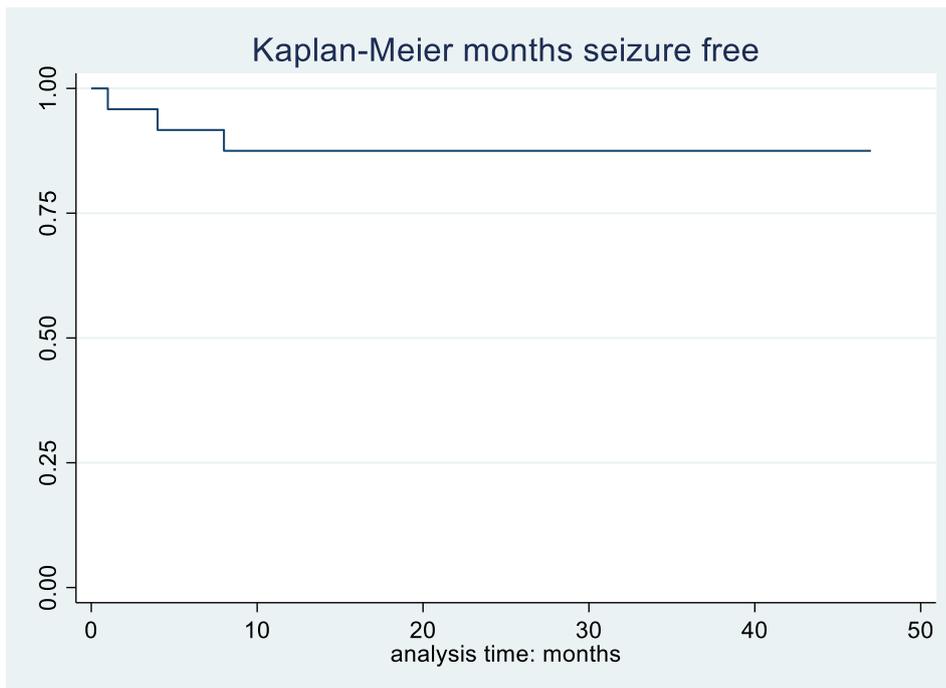


Grafico n.3: La curva di Kaplan-Meier mostra la sopravvivenza libera da crisi di tutti i 24 pazienti. La probabilità cumulativa di essere libero da crisi a 12 mesi è del 87,5%. Non abbiamo osservato nuove recidive di crisi dopo i 12 mesi.

In particolare 20 (83,3%) pazienti hanno avuto assenza completa di crisi (classe Engel Ia), 1 (4,17%) paziente ha presentato solo sporadiche sensazioni soggettive (classe Ib), 1 (4,17%) paziente ha avuto rare crisi disabilitanti (classe II), e altri 2 (8,33%) non hanno presentato un miglioramento significativo. A distanza di circa 1,5 anni è stato necessario rioperare uno di questi pazienti senza beneficio dopo il primo intervento per completare l'asportazione delle strutture temporo-mesiale. All'ultimo follow-up i pazienti assumevano una mediana di 2 farmaci anti-comiziali. Assumevano un solo farmaco 9 (37,5%) pazienti, 2 farmaci 11(45,8%) pazienti, 3 farmaci 3 (12,5%) pazienti mentre un (4,17%) paziente aveva sospeso completamente la terapia anticomiziale.

13.2 Risultati in base alla volumetria

Analizzando il rapporto delle diverse variabili in relazione al volume di asportazione abbiamo riscontrato una correlazione significativa tra il tipo di approccio (conservativo o non) e l'*outcome* nel controllo delle crisi epilettiche. (Vedi tabella n.3)

	Approccio non conservativo (15 pts)	Approccio conservativo (9 pts)	
Variabili	Media±st.dev or percentage	Media±st.dev or percentage	p value
Età alla chirurgia	36.33±12.85	38.33±12.23	0.719
Età d'insorgenza delle crisi	23.66±13.55	22.55±10.71	0.832
Durata delle crisi (anni)	12.66±11.49	15.99±14.02	0.5449
Anni di studio (scolarità)	11.13±2.97	13.33 ±4.44	0.1575
Numero di farmaci (pre-op)	2.06±1.08	1.77±0.83	0.4852
Istologia (sclerosi ippocampale o altro)	26.67%	22.22%	0.999
Presenza di fattori predisponenti	26.67%	33.33%	0.999
Lato della chirurgia (Emisfero sinistro)	33.33%	22.22%	0.669
Pem e Pess si	33.33%	44.44%	0.678
Outcome epilettico	0%	33.33%	0.042
Utilizzo di >1 AED nel post-operatorio	46.67%	75%	0.192

Tab.3: variabili correlate con il volume di asportazione

In particolare abbiamo osservato che il 71,4% dei pazienti senza recidiva di crisi al follow-up era stato sottoposto ad un'ampia asportazione (volume > di 15 mL) mentre il 28,6% aveva avuto un'asportazione più ridotta (compresa tra 10-15 mL ±1). Tutti e 3 i pazienti con recidiva di crisi al follow-up presentavano un volume di asportazione ridotto. (vedi grafico n.4)

La differenza è risultata statisticamente significativa al Fisher's exact test (P = 0,042)

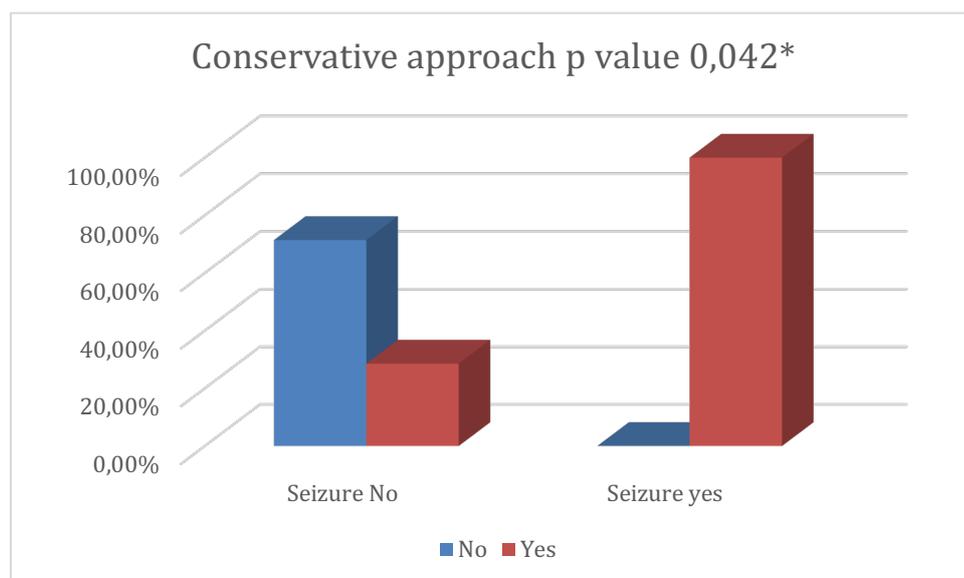


Grafico n. 4.: In blu i pazienti del gruppo non conservativo (sottoposti ad un volume di asportazione > 15 mL) e in rosso i pazienti del gruppo conservativo (volume di asportazione compreso tra 10-15±1 mL)

La differenza statisticamente significativa viene confermata anche al Treatment effect test (usando il propensity score matching) con una $P = 0,028$ (IC 0,045-0,779).

Non hanno invece influenzato una asportazione più o meno ampia l'utilizzo dei monitoraggi (PESS o PEM) intraoperatori ($P = 0,678$), il lato dell'intervento ($P = 0,669$) o il tipo istologico della lesione rimossa (sclerosi ippocampale o altro tipo di istologia).

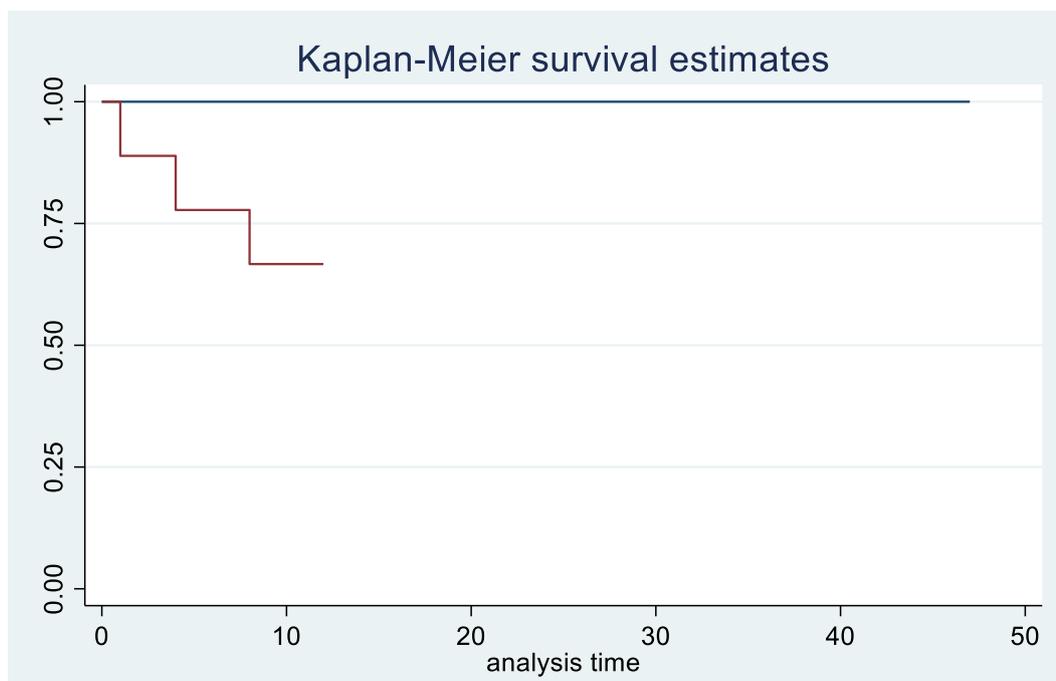


Grafico n.5: Probabilità di rimanere libero da crisi nel tempo con il metodo Kaplan-Meier usando il log-rank test per il confronto. In blu approccio non conservativo. In rosso approccio conservativo. Si osserva un trend verso una maggiore probabilità di rimanere libero da crisi nei pazienti con approccio non conservativo (volume di asportazione > 15 mL) piuttosto che nei pazienti con un approccio conservativo (volume di asportazione tra 10-15 mL) con una $P=0,01$

14. Discussione

Un'ampia letteratura conferma che l'intervento chirurgico nella TLE risulta essere un trattamento efficace tra il 60-90% dei casi.²⁸

Rimane tuttavia oggetto di ampia discussione quale sia l'estensione della resezione ottimale per definire i parametri chirurgici che permettano il controllo delle crisi minimizzando i disturbi cognitivi.⁹²

Si presta sempre più attenzione, infatti, a realizzare una chirurgia "su misura" per il singolo paziente anche in base ad una visione in fase evolutiva dell'epilessia considerata non più solo come malattia di un focus epilettogeno ma di una intera rete epilettogena.

Gli studi attualmente disponibili in letteratura sono prevalentemente retrospettivi e hanno utilizzata metodi molto eterogenei tra loro per valutare l'estensione della resezione rendendo difficile il confronto dei risultati tra le varie casistiche (vedi tabella n.4).

Studio	n. pz	Misura dell'estensione	Tipo di patologia	Risultati
Joo (2005) ⁵³	37	confronto su RM pre-op e post-op della lunghezza ippocampo resecato (mm), lunghezza ippocampo residuo, lunghezza (mm) del giro temporale superiore, medio, inferiori resecati	sclerosi ippocampale	La lunghezza di resezione del giro temporale inf. Correla con il declino post-op.della memoria verbale nella TLE sx. La lunghezza di resezione del giro temporale sup., medio, dell'ippocampo e il volume totale di resezione NON correla con il declino post-op. della memoria verbale e spaziale
Bonilha (2007) ¹⁴	43	Calcolo della % di resezione sulla RM post-op dell'ippocampo, corteccia entorinale, amigdala, corteccia peririnale, corteccia temporopolare, corteccia paraippocampale posteriore, dimensioni globali della resezione	atrofia ippocampale ipsilaterale	correlazione significativa tra l'outcome epilettico e l'estensione della resezione dell'ippocampo e della corteccia entorinale, non con le dimensioni globali della resezione
Alpherts (2008) ³	100	estensione della resezione (cm) del giro temporale superiore, medio ed inferiore	Tutti i pazienti operati nell'emisfero dominante. Prevalentemente sclerosi ippocampale	Due gruppi a confronto: resezione standard (54 pz) e resezione personalizzata (46 pz) usando il monitoraggio intraoperatorio. Non differenze significative per l'outcome epilettico. Nel gruppo resezione standard correlazione tra estensione della resezione del giro temporale sup. e intelligenza verbale
Shamim (2009) ⁹¹	30	Percentuale di resezione delle strutture usando la RM pre- e post-op.	Tutti i pazienti con sclerosi ippocampale	I pazienti liberi da crisi avevano un volume di resezione (27,4) e una % di resezione maggiore rispetto a chi aveva crisi persistenti (21,03 P <0,05). Il volume di resezione a dx era maggiore che a sx (29,9 vs 21,6 con P < 0,02). Non correlazione significativa tra volumi e test neuropsicologici post-op

Helmstaedter (2011) ⁴⁵	67	Studio randomizzato con pazienti divisi in 2 gruppi: resezione di 2.5 cm dell'ippocampo e resezione di 3.5 cm, confermato alla RM post-op. Viene inoltre calcolato il volume totale di resezione	Tutti i pazienti con atrofia o sclerosi ippocampale	Non correlazione tra la lunghezza della resezione dell'ippocampo e l'outcome epilettico né della memoria. L'outcome nella memoria verbale e nell'apprendimento verbale era più scarsa dopo resezione di volumi maggiori dell'ippocampo sx. L'outcome nella memoria figurativa è minore nei volumi di resezione maggiori su entrambi i lati
Galovic (2019) ³⁸	107	volume di resezione e percentuale di resezione della corteccia piriforme, ippocampo, amigdala e corteccia entorinale	Vari tipi di istologia	La prporzione di resezione della corteccia piriforme era individualmente associata con l'outcome epilettico dopo la chirurgia. Le altre strutture temporo-mesiali (ippocampo, amigdala e corteccia entorinale) e il volume globale non correla con l'outcome
Nostro studio (2022)	24	volume di resezione globale suddividendo l'analisi in 2 gruppi: approccio conservativo (volume di resezione tra 10-15 mL) e approccio non coervativo (volume asportato > 15 mL)	Vari tipi di istologia	Volume di resione deciso in base anche ai monitoraggi intra-operatori. I pazienti sottoposti ad un volume di asportazione complessiva maggior di 15 mL hanno un outcome epilettico significativamente migliore

Tab. n.4 : Confronto con la letteratura

Galovic et al.³⁸ nel loro studio su 107 pazienti non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa nel volume totale di asportazione tra i pazienti liberi da crisi (volume mediano di 49 mL) rispetto ai pazienti con recidiva di crisi (volume mediano di 50 mL, P di 0,92). L'unico fattore statisticamente significativo nell'influenzare l'*outcome* epilettico è risultato essere la percentuale di resezione della corteccia piriforme (83% nei pazienti liberi da crisi versus il 52% nei pazienti con recidiva di crisi, P < 0,001).

Nella loro esperienza il trattamento chirurgico risultava standard, effettuato sempre dallo stesso neurochirurgo e non modellata dalla EcoG. Questo potrebbe spiegare perché il volume complessivo di resezione risulta essere sovrapponibile tra i due gruppi riguardo l'*outcome* epilettico.

Nella nostra esperienza, su 24 pazienti, invece abbiamo preferito modificare il volume di resezione da caso a caso in base ad una serie di fattori (soprattutto sede e tipo di patologia sottostante, dati neurofisiologici pre-operatori e monitoraggio ECoG intraoperatorio). Abbiamo ottenuto un tasso di successo complessivo nel controllo delle crisi sovrapponibile al resto della letteratura, ovvero nel 87,5% dei pazienti. Abbiamo inoltre riscontrato che coloro che erano sottoposti ad un'asportazione delle strutture temporali maggiore di 15 mL avevano una maggiore probabilità di essere liberi da crisi rispetto a chi era sottoposto ad una asportazione minore ($P = 0,042$).

Wagner et al.¹¹¹ hanno confrontato l'*outcome* tra i pazienti con epilessia temporale sottoposti ad una resezione del lobo temporale con risparmio dell'ippocampo (HC-S) rispetto a quelli in cui veniva rimosso anche l'ippocampo (HC-R). Nella popolazione erano compresi sia pazienti con sclerosi ippocampale che pazienti con altre patologie. Dal confronto non sono state trovate differenze statisticamente significative riguardo l'*outcome* epilettico tra il gruppo HC-S (66,2% libero da crisi) versus il gruppo HC-R (64,5%, $P > 0,1$). Riguardo alle funzioni della memoria osservarono che un declino nella memoria verbale si osservava anche nei pazienti con risparmio dell'ippocampo alla chirurgia ma quest'ultimi presentavano un beneficio nelle prestazioni di apprendimento verbale.

Hsiang-Yu et al.⁴⁷ in un recente studio pubblicato nel 2021, hanno analizzato l'*outcome* nei pazienti con epilessia temporale (escludendo chi aveva una patologia strettamente temporo-mesiale, ovvero la sclerosi ippocampale) confrontando i pazienti sottoposti a una resezione incompleta dell'ippocampo versus quelli sottoposti ad una resezione completa dell'ippocampo. Essi osservarono un trend verso una maggiore probabilità di rimanere senza crisi nei pazienti con resezione completa piuttosto che nel gruppo di resezione incompleta ma la differenza non era statisticamente significativa ($P = 0,074$). Complessivamente l'85,1% dei pazienti erano liberi da crisi a due anni dalla chirurgia. Questi autori utilizzavano anche il monitoraggio ECoG intraoperatorio. L'*outcome* delle crisi non mostrava tuttavia una differenza significativa nel tasso di libertà da crisi tra i pazienti con e senza la resezione guidata dal ECoG (48/56 (87,7%) vs 9/1 (81,8%), $P = 0,66$).

Bisogna considerare che ci sono molti altri fattori che possono influenzare l'*outcome* epilettico come la chirurgia precoce dopo l'insorgenza della crisi²⁸ o la completa resezione della lesione.³²

Nella nostra esperienza abbiamo avuto un caso di persistenza di crisi nel post-operatorio (classe Engel IV) per residuo di ganglioglioma a livello dell'amigdala per cui è stato necessario programmare un secondo intervento di completamento della resezione.

L'amigdala, infatti, può giocare un ruolo cruciale nella epilettogenesi della TLE mesiale, specialmente quando contiene lesioni. Vivas et al.¹⁰⁹ hanno pubblicato di recente una serie di 13 pazienti con tumori glioneuroni sottoposti a resezione della lesione includendo amigdala ed uncus con preservazione dell'ippocampo attraverso un approccio transcorticale attraverso il giro temporale inferiore riportando un tasso di libertà da crisi del 92% ad un follow-up di 3 anni dalla chirurgia.

Nella nostra esperienza la scelta di una asportazione di un volume maggiore o minore non sembra essere influenzata dall'istologia (presenza o meno di sclerosi ippocampale).

Il nostro studio presenta numerosi limiti: raccolta retrospettiva dei dati, numero limitato di pazienti nella casistica, mancanza spesso di un follow-up neuropsicologico che non ha reso possibile il confronto tra il volume di asportazione ed *outcome* neurocognitivo.

Con il nostro studio, nonostante i limiti sopra riportati, abbiamo visto che una resezione “su misura” per il singolo paziente grazie un monitoraggio EcoG con una asportazione di un volume minimo di 15 mL può essere considerata una procedura sicura, associata a scarse complicanze e che garantisce un ottimo controllo delle crisi epilettiche.

Atlante immagini

Fig. 1 Visione postero-laterale emisfero sinistro: 1 giro precentrale, 2 giro post-centrale, 3 solco intraparietale, 4 lobulo parietale superiore, 5 giro sopramarginale, 6 giro angolare, 7 linea temporo-occipitale, 8 giro temporale superiore, 9 giro temporale medio, 10 linea laterale parieto-temporale, 11 lobo occipitale. (Immagine da Wen HT et al. *Microsurgical anatomy of the temporal lobe: Part 1: mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy*. *Neurosurgery* 1999; 45(3), pag 550)¹¹²

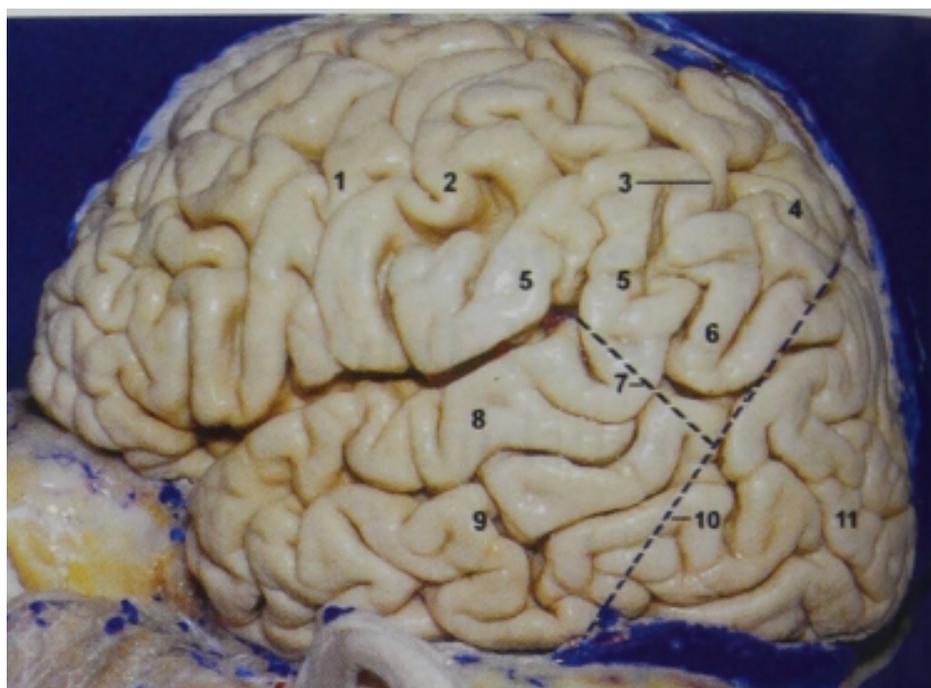
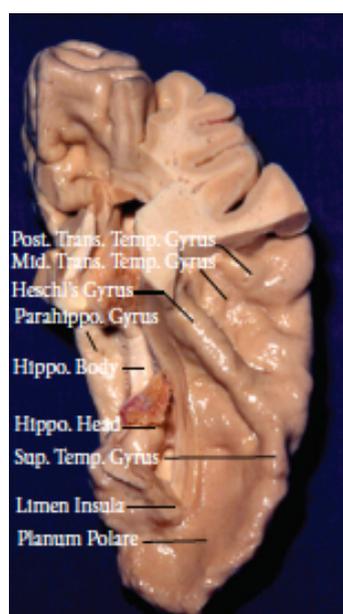
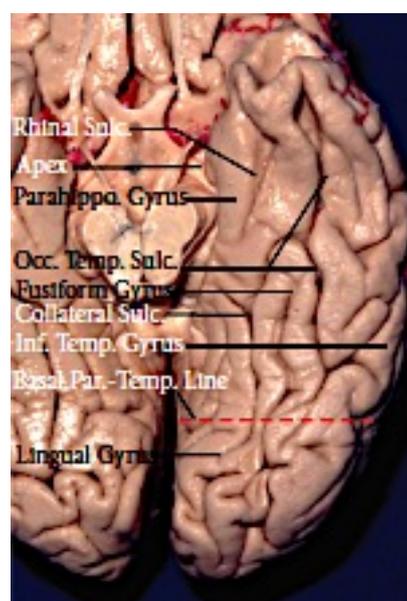


Fig.2. Superficie superiore (a) ed inferiore (b) del lobo temporale sinistro. (Immagine da Kucukyuruk B., et al. *Microsurgical Anatomy of the temporal lobe and its implications on temporale lobe epilepsy surgery*. *Epilepsy Research and Treatment* 2012; 1-17, pag 2)⁵⁷



a



b

Fig. 3 Lobo limbico: sezione sagittale dell'emisfero destro. **Fessura limbica:** 1 solco subcallosale, 2 solco cingolato, solco subparietale, 4 solco calcarino anteriore, 5 solco collaterale, 6 solco rinale. **Giro limbico:** 7 giro subcallosale, solco paraolfattorio posteriore, 9 giro cingolato, 10 istmo, 11 giro paraippocampale parte posteriore, 11' giro paraippocampale parte anteriore (lobo piriforme). **Lobo piriforme:** 12 area entorinale, 12 giro ambient, 14 giro semilunare, 15 corteccia prepiriforme. **Giro intralimbico:** 16 rudimento preippocampale, 16' giro paraterminale, 17 indusium griseum. **Ippocampo:** 18 giro dentato, 19 corno di Ammone, 20 giro di Andrea Retzius, 21 fimbria (dislocata in alto), 22 apice uncale, 23 banda di Giacomini, 24 giro uncinato, 25 sostanza perforata anteriore, 26 commissura anteriore, 27 fornice, 28 corpo calloso. (immagine da Duvernoy H.M. *The Human Hippocampus. Structure, Functions, and Connections. Third edition 2005 by Springer, pag 16*)²⁵

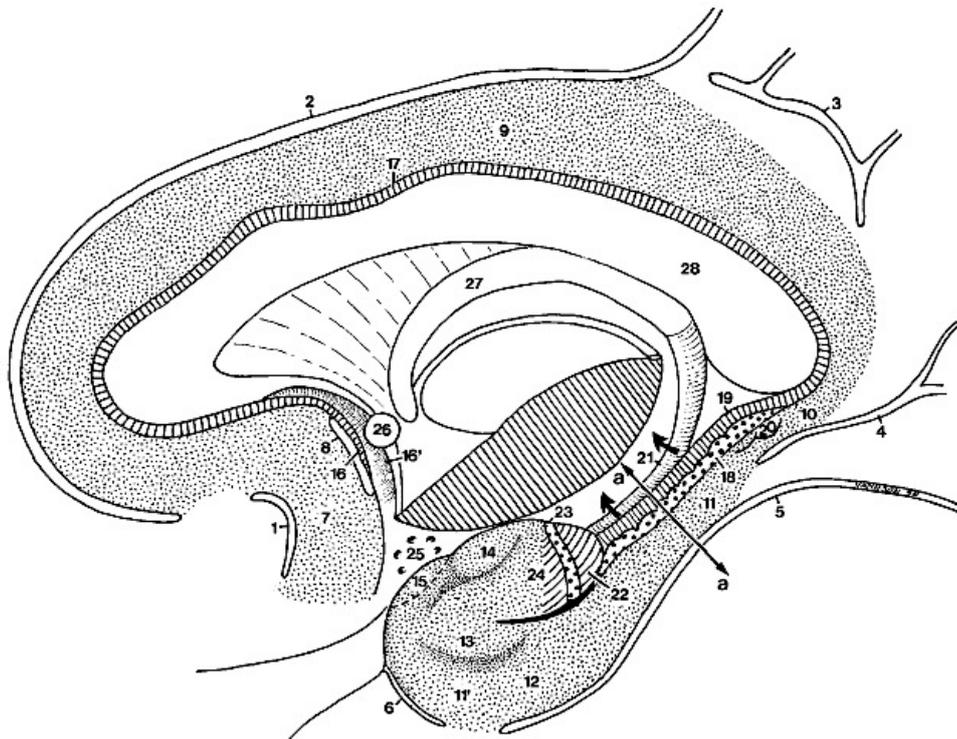


Fig. 4 Ippocampo e giro paraippocampale: 1 corno di Ammone, 2 giro dentato, 3 solco ippocampale profondo (o vestigiale), 4 fimbria, prosubiculum, 6 subiculum vero e proprio, 7 presubiculum, 8 parasubiculum, 9 area enterinale, 10 giro paraippocampale, 11 solco collaterale, 12 eminenza collaterale, 13 corno temporale del ventricolo laterale, 14 coda del nucleo caudato; 15 stria terminalis; 16 fessura corioidea e plesso corioideo, 17 corpo genicolato laterale, 18 parte laterale della fessura trasversa (ala della cisterna ambient), 19 cisterna ambient, 20 mesencefalo, 21 ponte, 22 tentorio (*immagine da Duvernoy H.M. Structure, Functions, and Connections. Third edition 2005 by Springer, pag 18*)²⁵

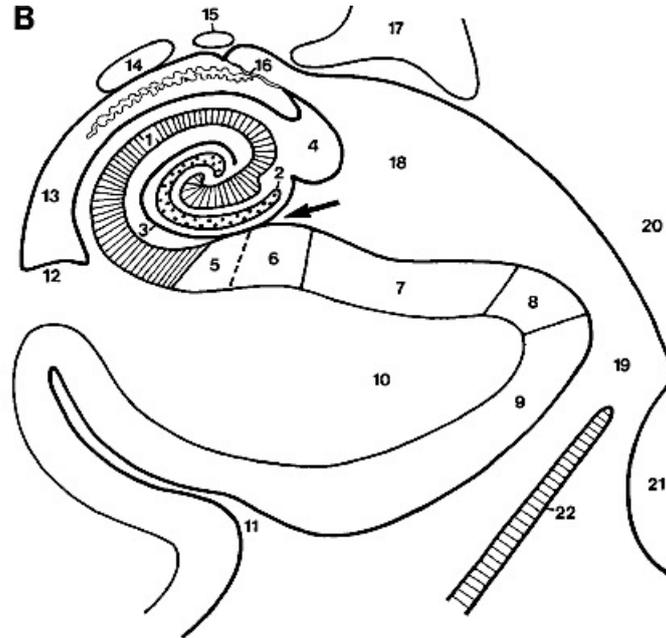


Fig. 5 Visione mediale dell'uncus e della superficie mediale lobo temporale: 1 giro retto, 2 tratto olfattorio, 3 sostanza perforata anteriore, 4 giro semilunare, 5 giro ambiente, 6 fimbria, 7 giro dentato, 8 solco semilunare, 9 giro uncinato, 10 banda di Giacomini, 11 giro intralimbico, 12 notch uncale, 13 solco rinale, 14 solco collaterale, * area entorinale. (*Immagine da Wen HT et al. Microsurgical anatomy of the temporal lobe: Part 1: mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy. Neurosurgery 1999; 45(3), pag 557*)¹¹²

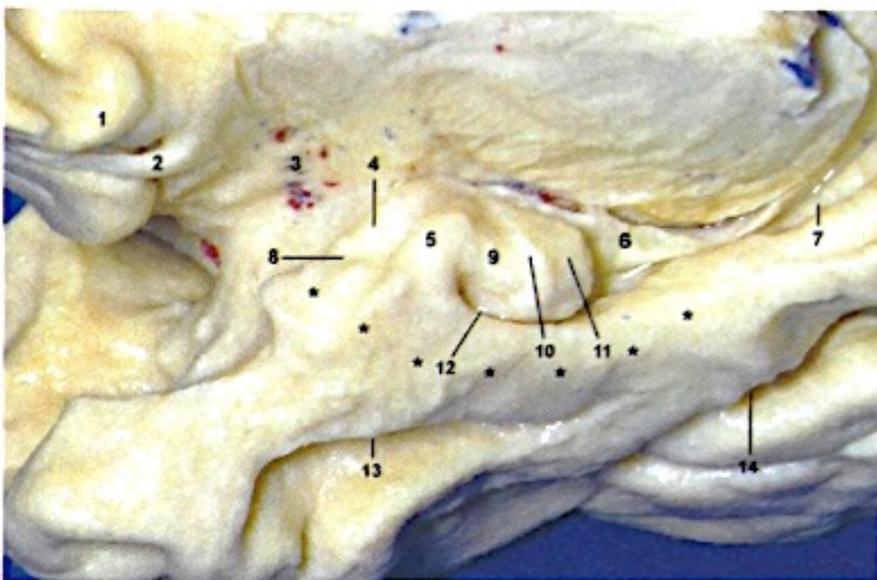


Fig. 6 Aspetto intraventricolare dell'ippocampo. 1 corpo dell'ippocampo, 2 testa e digitazioni dell'ippocampo, 3 coda dell'ippocampo, 4 fimbria, 5 crus del fornice, 6 subiculum, 7 splenio del corpo calloso, 8 calcar avis, 9 trigono collaterale, 10 eminenza collaterale, 11 recesso uncale del corno temporale (*immagine da Duvernoy H.M. The Human Hippocampus. Structure, Functions, and Connections. Third edition 2005 by Springer, pag.15*)²⁵

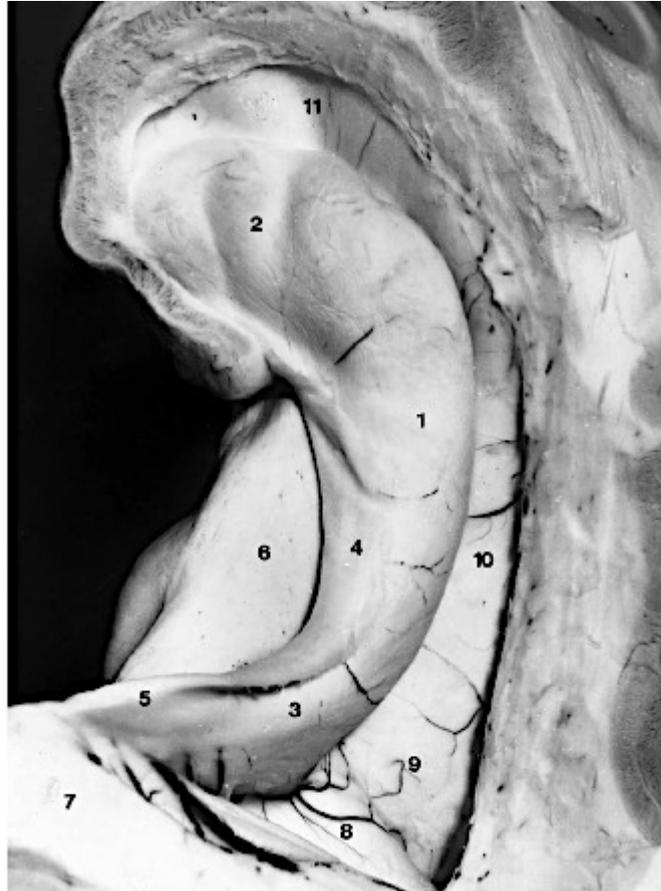


Fig. 7 Sezione frontale del cervello. 1 solco limitante superiore dell'insula, 2 capsula interna, 3 talamo, 4 insula, 5 capsula estrema, claustrum e capsula esterna, 6 globus pallidus, 7 solco limitante inferiore dell'insula, 8 amigdala, 9 apice uncale, 10 corno temporale ed eminenza collaterale, 11 testa dell'ippocampo, 12 segmento anteriore dell'uncus, 13 nervo ottico, 14 limen insulae, *stem temporale. (*Immagine da Wen HT et al. Microsurgical anatomy of the temporal lobe: Part 1: mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy. Neurosurgery 1999; 45(3), pag 560*)¹¹²



Fig. 8 Superficie temporo-mediale: le stelline verdi indicano l'area entorinale. (Immagine da Kucukyuruk B., et al. *Microsurgical Anatomy of the temporal lobe and its implications on tempore lobe epilepsy surgery. Epilepsy Research and Treatment* 2012; 1-17, pag 4)⁵⁷

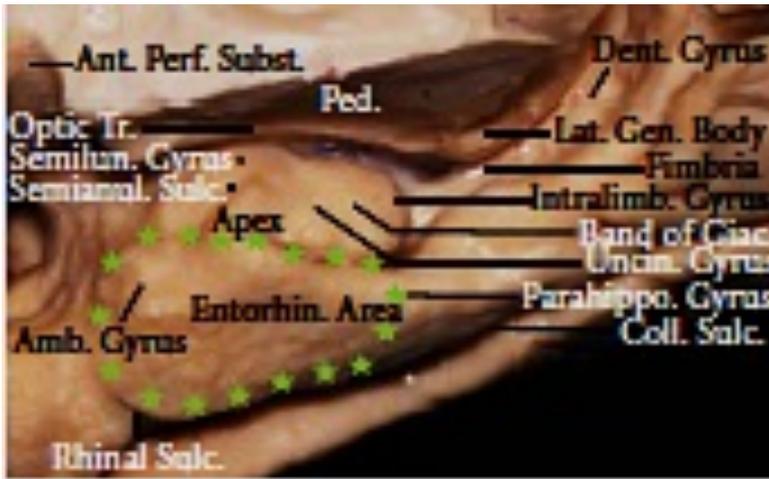
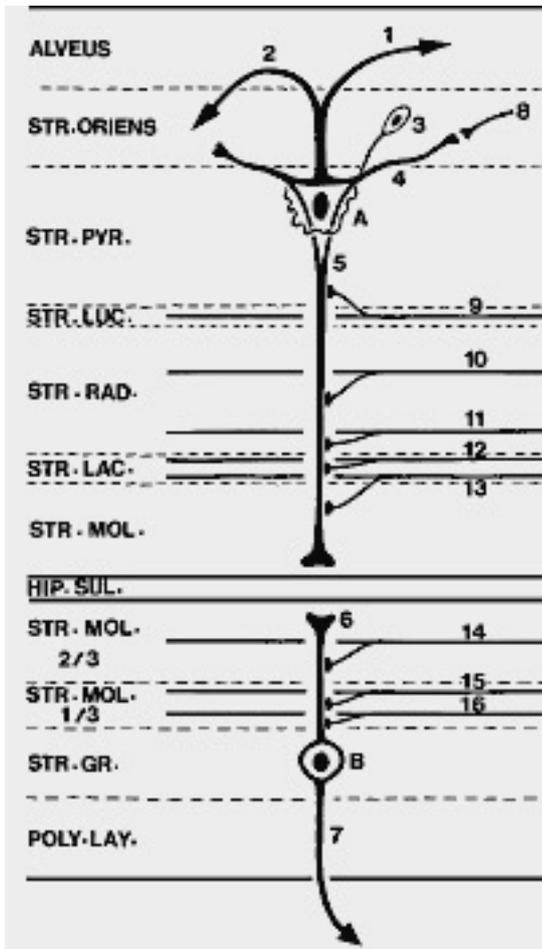


Fig. 9. Principali connessioni delle cellule piramidali (A) e granulari (B): CA (corno di Ammone), GD (giro dentato), 1 assone del neurone piramidale, 2 collaterale di Schaeffer, 3 cellule a canestro (“basket cells”), 4 dendrite basale, 5 dendrite apicale, 6 dendrite apicale di un neurone granulare, 7 assoni (fibre muscoidi) dei neuroni granulari, 8 connessioni dei dendriti basali dei neuroni piramidali con altri neuroni piramidali e con le fibre commissurali e settali, 9 fibre muscoidi, 10 fibre commissurali e settali; 11,12 collaterali di Schaeffer, 13,14 via perforante, 15 fibre commissurali, 16 fibre settali. (immagine da Duvernoy H.M. *Structure, Functions, and Connections. Third edition 2005 by Springer, pag.25*)²⁵



Lo *strato lucidum* è caratteristico di CA3 ed è formato dalle fibre muscoidi non mieliniche che insorgono dal giro dentato

Fig. 10 Struttura del Corno di Ammone: 1 alveus, 2 stratum oriens, 3 strato piramidale, 3' stratum lucidum, 4 stratum radiatum, 5 stratum lacunosum, 6 stratum moleculare, 7 solco ippocampale vestigiale. **Giro dentato:** 8 stratum moleculare, 9 stratum granulosum, 10 strato polimorfico, 11 fimbria, 12 margo denticolatum, 13 solco fimbriodentato, 14 solco ippocampale superficiale, 15 subiculum, 16 plesso corioideo, 17 coda del nucleo caudato, 18 corno temporale. (immagine da Duvernoy H.M. *The Human Hippocampus. Structure, Functions, and Connections. Third edition 2005 by Springer, pag.20*)²⁵

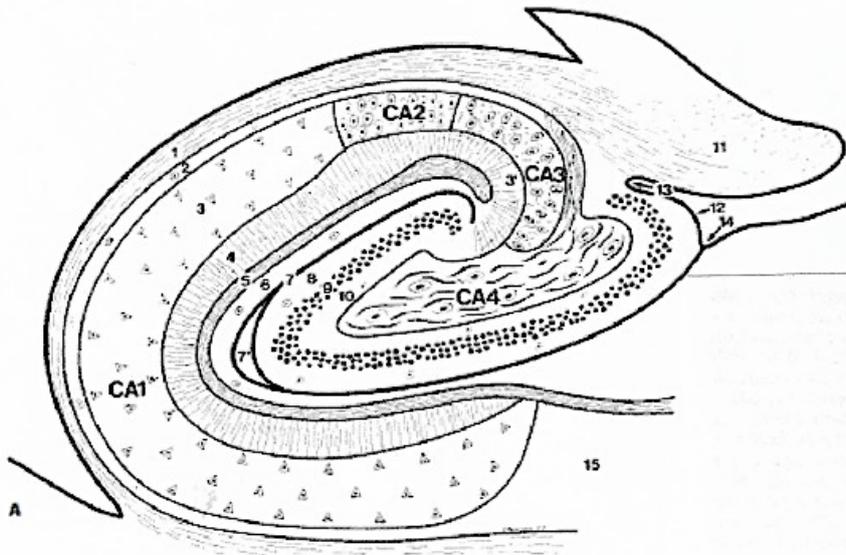


Fig. 11 Vision standard del circuito ippocampo-regione paraippocampale importante nella memoria dichiarativa: DG (giro dentato), Sub (subiculum), EC (corteccia entorinale), LEA (corteccia entorinale laterale), MEA (corteccia entorinale mediale), PER (corteccia peririnale), POR (corteccia post-rinale), PrS (presubiculum), PaS (parasubiculum), HS (formazione ippocampale), PHR (regione paraippocampale). (immagine da Van Strien N.M., et al. *The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network*. *Nature Reviews/Neuroscience* 2009; 10:272-282)¹⁰⁸

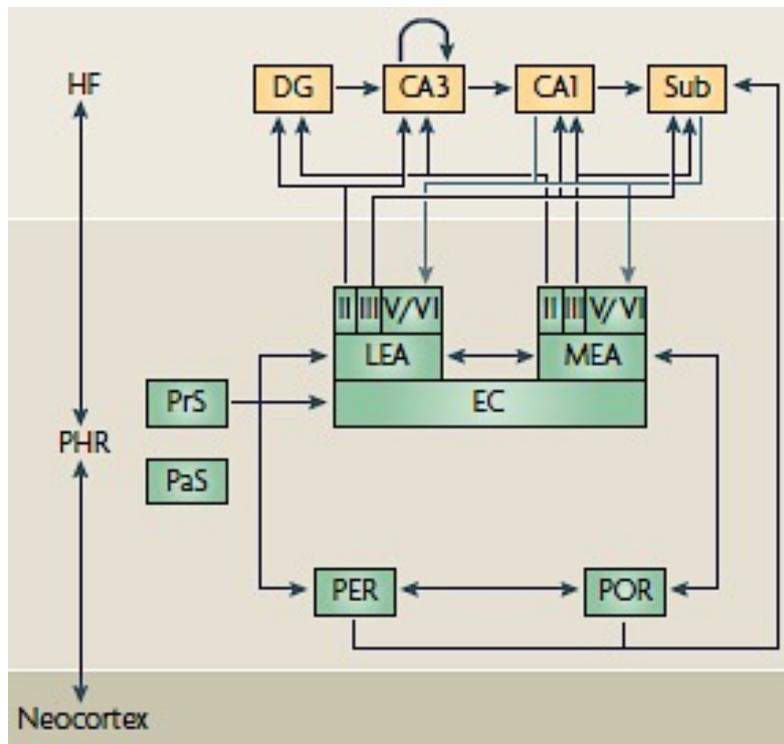


Fig. 12 Connessioni corticali della via polisinaptica: le fibre in uscita dall'ippocampo (1), le fibre successivamente raggiungono il corpo (2) e le colonne (3) del fornice (3', commissura anteriore), corpo mammillare (4) e poi, attraverso il tratto mammillotalamico (5) al nucleo talamico anteriore (6); alcune fibre raggiungono questo nucleo direttamente (6'); dal nucleo talamico anteriore le principali proiezioni corticali sono la corteccia cingolata posteriore (area 23) e retrospleniale (aree 29,30); alcune fibre potrebbero proiettare alla corteccia cingolata anteriore (area 24). Le fibre in arrivo dalla corteccia all'ippocampo: corteccia associativa parietale posteriore (7) in relazione al sistema visivo superiore (8) proietta attraverso il giro paraippocampale (9) all'area entorinale (10); 10' fibre perforanti. (immagine da Duvernoy H.M. *The Human Hippocampus. Structure, Functions, and Connections. Third edition 2005 by Springer, pag.34*)²⁵

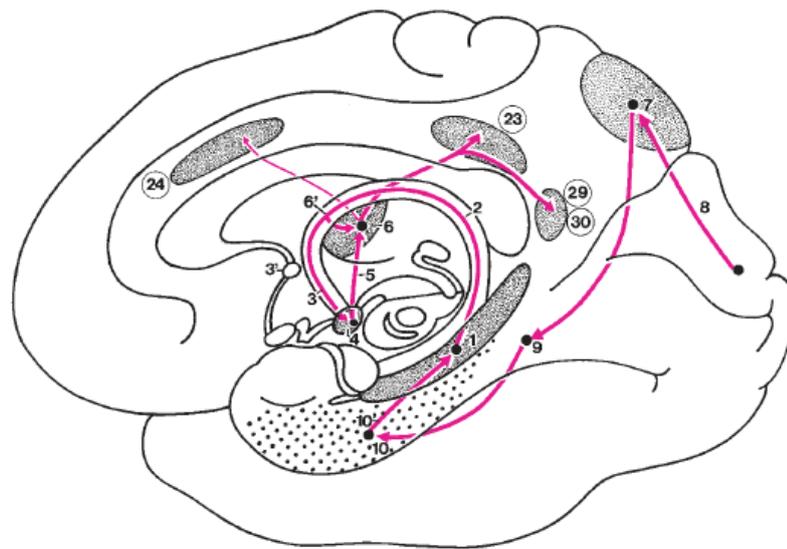
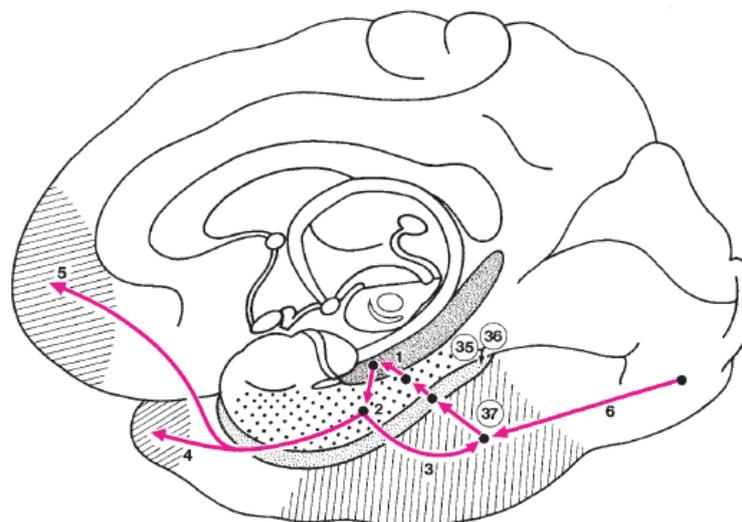


Fig. 13 Connessioni corticali della via diretta intra-ippocampale: 1 circuito intraippocampale. Le fibre in uscita dall'ippocampo verso la corteccia: dagli strati profondi della corteccia entorinale (2), le fibre raggiungono la corteccia associativa temporale inferiore (3), il polo temporale (4) e la corteccia prefrontale (5). Le fibre che dalla corteccia vanno all'ippocampo: la principale origine di queste fibre è la corteccia associativa temporale inferiore (area 37) in relazione al sistema visivo inferiore (6), che raggiungono la corteccia entorinale attraverso la corteccia peririnale (area 35,36) (immagine da Duvernoy H.M. *The Human Hippocampus. Structure, Functions, and Connections Third edition 2005 by Springer, pag.35*)²⁵



Bibliografia

1. Alonso Vanegas M.A., Lew S.M., Morino M., Sarmiento S.A. Microsurgical techniques in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2017;58(Suppl.1):10-18
2. Alpherts WC, Vermeulen J, van Rijen PC, da Silva FH, et al. Verbal memory decline after temporal epilepsy surgery?: a 6-years multiple assessments follow-up study. *Neurology* 2006;67:626-31
3. Alpherts W.C.J., Vermeulen J., van Rijen P.C., da Silva F.H., et al. Standard versus tailored left temporal lobe resection: differences in cognitive outcome? *Neuropsychologia*. 2008;46:455-60
4. Andersson-Roswall I, Engman E, Samuelsson H, Malmgren K. Cognitive outcome 10 years after temporal lobe epilepsy: a prospective controlled study. *Neurology* 2010;74:1977-85
5. Bauman K., Devinsky O., Liu A.A. Temporal lobe surgery and memory: Lessons, risks, and opportunities. *Epilepsy & Behavior* 2019; 101: 106596
6. Baxendale S, Thompson PJ, Ducan JS. Neuropsychological function in patients who have had epilepsy surgery: a long-term follow-up. *Epilepsy Behav* 2012;23:24-9
7. Baxendale S, Wilson SJ, Baker GA, Barr W, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults. Report of the ILAE Neuropsychology Task force Diagnostic methods. Commission: 2017-2021. *Epileptic Disord* 2019;21(3):221-234
8. Bernasconi A., Cendes F., Theodore W.H., Gill R.S., et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 2019 Jun;60(6):1054-1068. doi: 10.1111/epi.15612. Epub 2019 May 28.
9. Blair RD. Temporal lobe epilepsy semiology. *Epilepsy Res Treat* 2012;2012:751510
10. Blümcke I., Kistner I, Clusmann H, Schramm J., et al. Towards a clinico-pathological classification of granule cell dispersion in human mesial temporal lobe epilepsies. *Acta Neuropathol* 2009;117:535-544
11. Blümcke I., Thom M., Aronica E. et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2010; 52(1):158-174
12. Blümcke I., Thom M., Aronica E., Armstrong D.D. et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a task force report from the ILAE commission on diagnostic methods. *Epilepsia* 2013;54(7):1315-1329.
13. Boling W.W. Selective Amygdalohippocampectomy. In: G.H. Baltuch and Jean-Guy Villemure *Operative Techniques in Epilepsy Surgery*, by Thieme, pp. 41-50
14. Bonilha L., Yasuda C.L., Rorden C, et al. Does resection of the medial temporal lobe improve the outcome of temporal lobe epilepsy surgery? *Epilepsia* 2007;48:571-8
15. Braun K.P.J. and Cross J.H. Pediatric epilepsy surgery: the earlier the better 2018. *Expert Rev Neurother* 2018;18(4):261-263
16. Brotis AG, Giannis T, Kaspalakis E, Dardiotis E, et al. Complications after anterior temporal lobectomy for medically intractable epilepsy: a systemic review and meta-analysis. *Stereotact Funct Neurosurg* 2019; 97:69-82
17. Cendes F. Mesial temporal lobe epilepsy syndrome: an update overview. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2005;11(3):141-144
18. Connolly P.J. and Baltuch G.H. Temporal lobectomy and amygdalohippocampectomy. In: G.H. Baltuch and Jean-Guy Villemure *Operative Techniques in Epilepsy Surgery*, by Thieme, pp. 33-40

19. Coras R, Pauli E., Li J., Schwarz M. et al. Differential influence of hippocampal subfields to memory formation: insights from patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 2014;137:1945-1957
20. Coras R. and Blümcke I. Clinico-pathological subtypes of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy and their differential impact on memory impairment. *Neuroscience* 2015.
21. Coras R., Siebzehnrubl F.A., Pauli E., Huttner H.B., et al. Low proliferation and differentiation capacities of adult hippocampal stem cells correlate with memory dysfunction in humans. *Brain* 2010;133:3359-3372
22. Dalmagro C.L., Velasco T.R., Bianchin M.M., et al. Psychiatric comorbidity in refractory focal epilepsy: a study of 490 patients. *Epilepsy Behav* 2012;25:593-597
23. Di Gennaro G, Zamponi N. Il trattamento chirurgico dell'epilessia. Commissione Chirurgica della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE)
24. Duvernoy H.M.. Functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI (Chapter 4). In: *The Human Hippocampus* . Third edition 2005 by Springer, pp 39-72
25. Duvernoy H.M. Structure, functions and connections. (Chapter 3) In: *The Human Hippocampus*. Third edition 2005 by Springer, pp 5-37
26. E.M.S Sherman, S. Wiebe, T.B. Fay-McClymont, J.Tellez-Zenteno, et al. neuropsychological outcomes after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2011; 52 82:857-869
27. Ebersole J.S. & Pacia S.V. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns. *Epilepsia* 1996;37(4):386-399
28. Engel Jr J., McDermott M.P., Wiebe S., Langfitt J.T. et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:922-930
29. Englot D.J. and E.F. Chang. Rates and predictors of seizure freedom in resective epilepsy surgery: an update. *Neurosurg Rev* 2014;37(3):389-405
30. Englot D.J. Ham S.J., Lawton M.T., Chang E.F. Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations. *J Neurosurg* 2011;115(6): 1169-1174
31. Englot D.J., Berger M.S., Barbaro N.M., Chang E.F. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia* 2012;53(1):51-57
32. Englot D.J., Hans S.J., Berger M.S., Barbaro N.M. et al. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *Neurosurgery* 2012;70(4):921-928
33. Faramand A.M., Barnes N., Harrison S., Gunny R., et al. Seizure and cognitive outcomes after resection of glioneuronal tumors in children. *Epilepsia* 2018;59(1):170-178
34. Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J., Finet J., Fillion-Robin J-C., Pujol S., Bauer C., Jennings D., Fennessy F.M., Sonka M., Buatti J., Aylward S.R., Miller J.V., Pieper S., Kikinis R. 3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic Resonance Imaging*. 2012;30(9):1323-41.
35. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4):475-482
36. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al Epileptic seizure and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-472
37. Gage F.H. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000;287:1433-1438
38. Galovic M., Baudracco I., Wright-Goff E., Pillajo g. et al. Association of piriform cortex resection with surgical outcome in patients with temporal lobe epilepsy. *JAMA Neurol* 2019;76(6):690-700
39. Gotman J., Benar C.G., Dubeau F., Combining EEG and fMRI in epilepsy: methodological challenges and clinical results. *J Clin Neurophysiol* 2004;21(4):229-240
40. Gupta A, Wyllie E, Bingaman W.E. Epilepsy surgery in infants and children. In: Willie E, Gupta A, Lachhwani DK eds *The treatment of epilepsy. Principles & Practice* 2006; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp1143-1157

41. Hader WJ, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, et al. Complications of epilepsy surgery: a systemic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia* 2013;54(5):840-847
42. Hauser W.A. & Kurland L.T. The epidemiology of epilepsy in Rochester Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975;16(1):1-66
43. He X., Zhou J., Guan Y., Zhai F. et al. Prognostic factors of post-operative seizure outcome in older patients with temporal lobe epilepsy. *Neurosurg Focus* 2020;48(4):E7
44. Helmstaedter C., Elger C.E., Vogt V.L. Cognitive outcomes more than 5 years after temporal lobe epilepsy surgery: remarkable functional recovery when seizures are controlled. *Seizure: European Journal of epilepsy* 2018; 62:116-123
45. Helmstaedter C., Roeske S., Kaaden S., Elger C.E., et al. Hippocampal resection length and memory outcome in selective epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg psychiatry*. 2011;82:1375-81
46. Helmstaedter C., Kurthen M, Lux S, Reuber M. et al. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2003;54:425-32
47. Hsiang-Yu Y., Chun.Fu L., Chien-Chen C., Yi-Jiun L., et al. Outcome of hippocampus-sparing lesionectomy for temporal lobe epilepsy and the significance of intraoperative hippocampography. *Clinical Neurophysiology* 2021;132:746-755
48. Hu W.H., Zhang C., Zhang K., Meng F.G., et al. Selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy in the management of mesial temporal lobe epilepsy: a meta-analysis of comparative studies: a systematic review. *J Neurosurg* 2013;119:1089-97
49. Jardim A.P., Liu J., Baber J., Michalak Z. Characterising subtypes of hippocampal sclerosis and reorganization: correlation with pre and postoperative memory deficit. *Brain Pathology* 2017; 1-12
50. Javidan M. Electroencephalography in mesial temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Res Treat* 2012;637430:1-17
51. Jenkinson M., Smith S.M. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, 5(2):143-156, 2001.
52. Jenkinson M., Bannister P.R., Brady J.M., Smith S.M. Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, 17(2):825-841, 2002.
53. Joo E.Y., Han H.J., Lee E.K., et al. Resection extent versus postoperative outcomes of seizure and memory in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2005;14:541-51
54. Josephon C.B., Dykeman J., Fiest K.M. et al. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 2013;80:1669-76
55. Keller S.S., Richardson M.P., Schoene.Bake J.C., et al. Thalamotemporal alteration and postoperative seizures in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2015;77:760-74
56. Koch-Stoecker SC, Bien CG, Schulz R and May TW. Psychiatric lifetime diagnoses are associated with a reduced chance of seizure freedom after temporal lobe surgery. *Epilepsia* 2017; 58(6):983-993
57. Kucukyuruk B., Richardson R.M., Wen H.T. Fernandez-Mirrada J.C. et al. Microsurgical Anatomy of the temporal lobe and its implications on temporale lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Research and Treatment* 2012; 1-17
58. Kupfermann I. L'apprendimento e la memoria. In: Kandel E.R., Swartz J.H., Jessel T.M. *Principi di neuroscienze*. 2° edizione, Casa editrice Ambrosiana, pp 1022-1034
59. Landino LD, Moien-Afshari F, Tellez-Zenteno JF. A comprehensive review of temporal lobe epilepsy. *Neurological Disorders: clinical methods*. *I Concept Press* 2014; 1-35.
60. Leyden K.M., Kucukboyaci N.E., Puckett O.K., Lee D, et al. What does diffusion tensor imaging (DTI) tell us about cognitive networks in temporal lobe epilepsy? *Quant Imaging Med Surg* 2015;5(2):247-263
61. Liu J.T., Liu B, Zhang H. Surgical versus medical treatment of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior* 2017

62. Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P et al. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord* 2006; 8(Suppl.2): S1-9
63. Ma W., Li C., Liu L., Li S et al. Preoperative interictal discharge patterns and magnetic resonance imaging findings affect prognosis of temporal lobe epilepsy surgery. *Eur Neurol* 2019;81(3-4):152-162
64. Mariani V, Revay M., D'Orio P., Rizzi M., et al. Prognostic factors of post-operative seizure outcome in patients with temporal lobe epilepsy and normal magnetic resonance imaging. *J Neurol* 2019;266(9):2144-2155
65. McDonald C.R., Ahmadi M.E., Hagler D.J., Tecoma E.S. et al. Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2008;71:1869-1876
66. McDonald C.R., Leyden K.M., Hagler D.J., Kucukboyaci N.E. White matter microstructure complements morphometry for predicting verbal memory in epilepsy. *Cortex* 2014;58:139-150
67. McGovern III R.A. and McKhann II G.M. Selective approaches to the mesial temporal lobe. In: Youmans & Winn *Neurological Surgery*, Seventh edition 2017 by Elsevier, pp 509-514
68. McKhann G.M., Schenfeld-McNeill J., Born D.E., Haglund N.M. Ojrmann G.A. Intraoperative hippocampal electrocorticography to predict the extent ho hippocampal resection in temporal lobe epilepsy surgery. *J Neurosurg* 2000;93:44-52
69. Miserocchi A, Nowell M., McEvoy A.W. Neuroradiological evaluation for epilepsy surgery: magnetic resonance imaging. In: Youmans & Winn *Neurological Surgery*, Seventh edition 2017 by Elsevier, pp 420-432
70. Moeller J.J. and L.J. Hirsch. Diagnosis and classification of seizures and epilepsy. In: Youmans & Winn *Neurological Surgery*, Seventh edition 2017 by Elsevier, pp 388-395
71. Murphy M., Smith P.D., Wood M., et al. Surgery for temporal lobe epilepsy associated with mesial temporal sclerosis in the older patients: a long-term follow-up. *Epilepsia* 2010;51:1024-1029
72. Na M., Ge H., Shi C., Shen H. et al. Long-term seizure outcome for international consensus classification of hippocampal sclerosis: a survival analysis. *Seizure* 2015; 25:141-146
73. Najm I.M., Sarnatt H.B. and Blümcke I. Review: The international consensus classification of focal cortical dysplasia- a critical update 2018. *Neuropathology and Applied* 2018;44:18-31
74. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C et al. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011;77(10):1005-1012
75. Noachtar S. & Rémi J. The role of EEG in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009;15(1): 2-9
76. Palmigiano A., Pastor J, Garcia de Sola R, Ortega G.J. Stability of synchronization clusters and seizurability in temporal lobe epilepsy. *PLoS One* 2012;7(7):e41799
77. Parent J.M., Elliott R.C., Pleasure S.J., Barbaro N.M., Aberrant seizure-induced neurogenesis in experimental temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2006;59:81-91
78. Parent J.M., Yu T.W., Leibowitz R.T., Geschwind D.H., et al. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizure and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 1997;17:3727-3738
79. Pauli E., Hildebrandt M., Romstock J, Stefan H et al. Deficient memory acquisition in temporal lobe epilepsy is predicted by hippocampal granule cell loss. *Neurology* 2006; 67:1383-1389
80. Ramantani G, Kadish N.E., Anastasopoulos C., Brandt A. et al. Epilepsy surgery for glioneuronal tumors in childhood: avoid loss of time. *Neurosurgery* 2014; 74(6):648-657.
81. Raush R, Kraemer S, Pietras C.J., Le M, et al. Early and late cognitive changes following temporal lobe surgery for epilepsy. *Neurology* 2003;60:951-9
82. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(11):1255-1256

83. Riley J.D., Franklin D.L., Choi V., Kim R.C. Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: association with cognitive and clinical profiles. *Epilepsia* 2010;51(4):536-545
84. Rodrigues G.R., Kandratavicius L., Peixoto-Santos J.E., Monteiro M.R., Increased frequency of hippocampal sclerosis ILAE type 2 in patients with mesial temporal lobe epilepsy with normal episodic memory. *Brain* 2014; Epub ahead of print
85. Rowland N.C. Englot D.J. Cage T.A., Sughrue M.E., et al. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *J Neurosurg* 2012; 116(5):1035-1041
86. Salek-Haddadi A., Dhiehl B., Hamandi K., et al. Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: an EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain Res* 2006;1088(1):148-166
87. Salvato G, Scarpa P, Francione S, Mai R, et al. Declarative long-term memory and the mesial temporal lobe: insights from a 5-year postsurgery follow-up study on refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;64:102-9
88. Schramm J., Lehmann T., Zentner J., et al. Randomized controlled trial of 2.5-cm versus 3.5-cm mesial temporal resection in temporal lobe epilepsy-Part 1: intent-to-treat analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153:209-19
89. Schramm J., Lehmann T., Zentner J., et al. Randomized controlled trial of 2.5-cm versus 3.5-cm mesial temporal resection in temporal lobe epilepsy-Part 2: volumetric resection extent and subgroup analyses. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153:221-8
90. Seri B., Garcia-Verdugo J.M., Collado-Morente L., McEwen B.S. Cell types, lineage, and architecture of the germinal zone in the adult dentate gyrus. *J Comp Neurol* 2004;478:359-378
91. Shamim S., Wiggs E., Heiss J, et al. Temporal lobectomy: resection volume, neuropsychological effects, and seizure outcome. *Epilepsy Behav.* 2009;16:311-4
92. Sheikh S.R., Nair D., Gross R.E., Gonzalez-Martinez J. Tracking a changing paradigm and the modern face of epilepsy surgery: a comprehensive and critical review on the hunt for the optimal extent of resection in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2019;60:1768-1793
93. Shin J.H., Joo E.Y., Seo D.W., Shon Y.M., et al. Prognostic factors determine poor postsurgical outcomes of mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One* 2018;13(10)
94. Sivakanthan S., Neal E., Murtagh R., Vale F.L. The evolving utility of diffusion tensor tractography in the surgical management of temporal lobe epilepsy: a review. *Acta Neurochir* 2016;158(11):2185-2193
95. Smith S.M. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping* 2002;17(3):143-155
96. Spalding K.L., Bergmann O., Alkass K, Bernard S, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013;153:1219-1227
97. Spencer S & Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008;7:525-537
98. Spencer S. and Huh L. Outcome of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008;7:525-537
99. Spencer SS Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 2002; 43(3):219-227
100. Squire L.R., Zola-Morgan M. Memory, brain and hippocampus. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7:a021667
101. Squire L.R., Stark C.E.L., Clark R.E. The medial temporal lobe. *Annu.Rev.Neurosci.* 2004; 27:279-306
102. Tai XY, Koepp M, Duncan JS Fox N, et al. Hyperphosphorylated tau in patients with refractory epilepsy correlates with cognitive decline: a study of temporal lobe resections. *Brain* 2016;139:2441-55
103. Tanaka H. Gotman J., Khoo H.M., Olivier A. et al. Neurophysiological seizure-onset predictors of epilepsy surgery outcome: a multivariable analysis. *J Neurosurg* 2019;29:1-10

104. Tassi L., Colombo N., Garbelli R., Francione S. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002;125:1719-1732
105. Tellez-Zenteno J.F., Dhar R., Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005;128:1188-1198
106. Thom M., Mathern G.W., Cross J.H., Bertram E.H. Mesial temporal lobe epilepsy: how do we improve surgical outcome? *Ann Neurol* 2010;68(4):424-434
107. Torres-Reveron J. And D.D. Spencer. Standard Temporal Lobectomy. In: Youmans & Winn *Neurological Surgery*, Seventh edition 2017 by Elsevier, pp 502-508
108. van Strien N.M., Cappaert N.L.M. and M.P. Witter. The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10:272-282
109. Vivas AC, Reintjies S, Shimony N, Vale FL. Surgery of the amygdala and uncus: a case series of glioneuronal tumors. *Acta Neurochir (Wien)* 2020; 162(4):795-801
110. Vogt V.L., Äikiä M., de Barrio A., Boon P, et al. Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia* 2017;58(3):343-355
111. Wagner K., Uherek M., Horstmann S., Kadish N.E., et al. Memory outcome after hippocampus sparing resections in temporal lobe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:630-636
112. Wen HT, Rhoton A.L., de Oliveira E., Cardoso A.C.C. et al. Microsurgical anatomy of the temporal lobe: Part 1: mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy. *Neurosurgery* 1999; 45(3):549-592
113. Wiebe S. Effectiveness and safety of epilepsy surgery: what is the evidence? *CNS Spectr* 2004;9(2):120-122
114. Wiebe S., Blume W.T., Girvin J.P., Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*, 2001;345(5):311-318
115. Wilson S.J., Baxendale S., Barr W., Hamed S. et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. *Epilepsia* 2015;56(5):674-681
116. Wyler A.R., Hermann B.P., Somes G., Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. *Neurosurgery* 1995;37:982-91
117. Zaky W., Patil S.S., Park M., Liu D. et al. Ganglioglioma in children and young adult: single institution experience and review of the literature. *J Neurooncol* 2018;139(3):739-747

Riassunto tesi

EPILESSIA DEL LOBO TEMPORALE

INTRODUZIONE: In letteratura c'è ancora un'ampia discussione quale sia l'estensione della resezione ottimale nei pazienti con epilessia del lobo temporale (TLE).

Si presta sempre più attenzione, infatti, a realizzare una chirurgia "su misura" per il singolo paziente anche in base ad una visione in fase evolutiva dell'epilessia considerata non più solo come malattia di un focus epilettogeno ma di una intera rete epilettogena.

Lo scopo di questo studio è verificare quale sia l'estensione ideale della resezione chirurgica nei pazienti con epilessia temporale.

MATERIALI E METODI: Abbiamo raccolto i dati dei pazienti operati per lobectomia temporale anteriore per TLE presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena tra Gennaio 2017 e Gennaio 2021. I dati riguardano 24 pazienti (12 maschi e 12 femmine) con età mediana di 35 anni al momento della chirurgia.

Il follow-up ha avuto una durata compresa tra 12 e 47 mesi.

Abbiamo calcolato il volume di resezione per ciascun paziente confrontando le immagini RM post-operatorie con quelle pre-operatorie e abbiamo poi verificato se l'estensione della resezione si correla con l'*outcome* epilettico.

RISULTATI: abbiamo ottenuto una libertà da crisi a distanza di almeno un anno dalla chirurgia complessivamente nel 87,5% dei pazienti.

Abbiamo rilevato una differenza statisticamente significativa tra i pazienti sottoposti a resezione di un volume complessivo > 15mL rispetto a quelli sottoposti a resezione di un volume compreso tra 10 e 15 ± 1 mL. In particolare abbiamo osservato che il 28,6% dei pazienti sottoposti a una resezione tra 10-15 mL presentavano una recidiva di crisi epilettiche entro un anno dalla chirurgia, mentre nessun paziente con volume di asportazione > 15 mL aveva una recidiva di crisi (P = 0,042). Altri fattori come l'esame istologico (presenza di sclerosi ippocampale o altro), il lato della chirurgia e il monitoraggio con PEM e PESS non influenzava il volume di asportazione.

CONCLUSIONE: con il nostro studio, sebbene presenti dei limiti (raccolta retrospettiva dei dati, numero limitato di pazienti nella casistica, mancanza spesso di un follow-up neuropsicologico che non ha reso possibile il confronto tra il volume di asportazione ed *outcome* neurocognitivo), abbiamo visto che una resezione "su misura" per il singolo paziente grazie un monitoraggio EcoG con una asportazione di un volume minimo di 15 mL può essere considerata una procedura sicura, associata a scarse complicanze e che garantisce un ottimo controllo sulle crisi epilettiche.

Abstract: TEMPORAL LOBE EPILEPSY

INTRODUCTION: There is great debate in defining the optimal extent of resection in patients with temporal lobe epilepsy (TLE)

There is an evolving view of epilepsy (from a disease of an epileptogenic focus to an epileptogenic network) and in order to preserve functionally intact brain tissue, surgical procedures have become more and more tailored.

The purpose of this study is to assess the optimal extent of surgical resection in patients with TLE.

METHODS: We investigated data from patients who underwent surgery for TLE between January 2017 and January 2021 in Azienda Ospedaliero-Universitaria of Modena. We included 24 patients (50% female and 50% male) with a median age of 35 at surgery. The follow-up was at least of 12 months (median 14 months, range 12-47 month)

The resection volume for each patient was delineated overlapping post-operative MRI to pre-operative MRI and then we evaluated if the extent of resection correlate to seizure outcome.

RESULTS: Twenty-one patients (87,5%) remained completely seizure free throughout postoperative follow-up. There was a significant difference between the patients with resection volume > 15 ml and patients with resection volume between 10-15 mL.

Three patients (28,6%) with resection volume between 10-15 mL had recurrent seizures within the first year of follow-up while no patients with resection volume > 15 mL had recurrence of seizures. (P = 0,042%).

Other factors, such as pathologic finding (hippocampal sclerosis or others), side of surgery and intraoperative neurophysiological monitoring (motor and somatosensory evoked potentials) did not correlate with resection volume.

CONCLUSION: our study has several limits: retrospective data collection, limited number of patients in the series, incomplete post-operative neuropsychological data. Nonetheless our data suggest that tailored resection, larger than 15 mL, with intraoperative electrocortigraphy may be associated with good seizure outcome and few complications.