



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE
COGNITIVE

TITOLO DELLA TESI

*La neuropsicologia dell'epilessia in pazienti con epilessia
temporale*

Relatore:

Chiar.mo Prof. LEONARDO FOGASSI

Controrelatore:

Chiar.mo Prof. FRANCO GRANELLA

Laureanda:

CAROLINA NICOLI

ANNO ACCADEMICO 2019-2020

Indice

| | |
|---|----------|
| Riassunto | 5 |
| 1 Introduzione | 6 |
| 1.1 Epilessia tra antichità e modernità..... | |
| 1.2 Epilessia e crisi epilettiche: definizioni..... | |
| 1.3 Eziologia dell'epilessia..... | |
| 1.3.1 eziologia strutturale..... | |
| 1.3.2 eziologia genetica..... | |
| 1.3.3 eziologia infettiva..... | |
| 1.3.4 eziologia metabolica..... | |
| 1.3.5 eziologia immune..... | |
| 1.3.6 eziologia ignota..... | |
| 1.4 Epidemiologia dell'epilessia..... | |
| 1.5 Fisiopatologia della scarica epilettica..... | |
| 1.5.1 l'attività dei neuroni dei focolai epilettici..... | |
| 1.5.2 diffusione dell'accesso epilettico..... | |
| 1.6 classificazione operativa degli accessi epilettici e delle epilessie..... | |
| 1.7 primo livello della classificazione: identificazione del tipo di crisi..... | |
| 1.7.1 crisi focali..... | |
| 1.7.2 crisi generalizzate..... | |
| 1.8 secondo livello della classificazione: definizione del tipo di epilessia... | |
| 1.8.1 epilessie focali..... | |
| 1.8.2 epilessie generalizzate..... | |
| 1.9 terzo livello della classificazione: le sindromi epilettiche..... | |
| 1.10 diagnosi..... | |

2 Riabilitazione neuropsicologica in pazienti con epilessia temporale **34**

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.1 | plasticità..... | |
| 2.1.1 | il contributo di Merzenich e Ramachandran..... | |
| 2.1.2 | potenziamento e depressione a breve e lungo termine..... | |
| 2.1.3 | Approcci riabilitativi: globale e di compensazione..... | |
| 2.2 | Epilessia e alterazioni neuropsicologiche..... | |
| 2.3 | epilessia del lobo temporale..... | |
| 2.4 | Fenotipi cognitivi in pazienti con epilessia temporale..... | |
| 2.5 | Valutazione neuropsicologica in pazienti con epilessia..... | |
| 2.5.1 | funzioni esecutive..... | |
| 2.5.2 | abilità visuo-spaziali..... | |
| 2.5.3 | memoria spaziale..... | |
| 2.5.4 | memoria verbale..... | |
| 2.6 | L'intervento neuropsicologico..... | |
| 2.7 | studi sperimentali a confronto: l'efficacia della riabilitazione cognitiva in pazienti con epilessia temporale | |
| 2.7.1 | Controllare le convulsioni per controllare il declino cognitivo..... | |
| 2.7.2 | studio di Helmstaedter..... | |
| 2.7.3 | Studio di Berts..... | |
| 2.7.4 | Studio di Pounds..... | |
| 2.7.5 | Studio di Gerald | |
| 3 | Discussione..... | 81 |
| 4 | Conclusione..... | 85 |
| | Bibliografia..... | 86 |
| | Ringraziamenti..... | 94 |

Riassunto

L'epilessia è una patologia cronica con un tasso di prevalenza stimato dello 0,5-1% nella popolazione, che richiede un trattamento a lungo termine (Fisher et al., 2014). Oltre alle convulsioni i pazienti con epilessia affrontano una vasta gamma di limitazioni nella vita sociale a causa dei disturbi che comporta, tra i principali rientrano i disturbi cognitivi a carico della memoria e dell'attenzione, ragione per la quale è identificata come malattia sociale con D.M. n° 249/65 (Manzoni et al., 2012). In particolare, la prevalenza di problemi di memoria nei casi di epilessia è stata stimata al 20-50% e più della metà dei pazienti inviati per un esame neuropsicologico riferisce difficoltà di memoria nella vita quotidiana (Halgren et al., 1991). La maggior parte degli studi riguardanti la cognizione e l'epilessia si occupano di pazienti con epilessia focale e l'epilessia del lobo temporale (TLE) è la più importante comune sindrome da epilessia focale. Hermann e collaboratori hanno rilevato tre fenotipi cognitivi diversi nei pazienti con epilessia temporale: il 47% mostra alterazioni cognitive minime, il 24% ha una compromissione della memoria e il 29% mostra affezioni a carico della memoria, delle funzioni esecutive e nella velocità di processamento delle informazioni (Hermann, 2008). I deficit di apprendimento e memoria in pazienti con epilessia temporale sinistra sono soprattutto di natura verbale a differenza invece dei pazienti con epilessia temporale destra che manifestano principalmente deficit di memoria visiva, ma non di memoria verbale (Lacritz, 2002). La riabilitazione cognitiva, definita come qualsiasi strategia di intervento o tecnica che intende gestire, aggirare, ridurre i deficit cognitivi è stata utilizzata per trattare pazienti con epilessia dall'ultimo decennio con l'obiettivo di ripristinare la capacità dei pazienti di affrontare la routine quotidiana. Gli studi condotti dal 2002 al 2017 hanno dimostrato che i programmi di riabilitazione cognitiva sono efficaci per pazienti con convulsioni focali e pertanto dovrebbero essere incorporati in programmi di assistenza completi.

1.INTRODUZIONE

1.1 Epilessia tra antichità e modernità

Durante il periodo pre-ippocratico l'epilessia veniva identificata come un morbo indotto dal divino, era nota come il "morbo sacro" (Scheffer, 2017).

Fino al Medio Evo, periodo in cui vigeva l'oscurantismo religioso, le malattie caratterizzanti il sistema nervoso centrale venivano ricondotte a una visione metafisica priva di scientificità a causa della doctia ignorantia coltivata dalla chiesa. La natura imprevedibile e non controllabile della patologia venne interpretata dall'uomo del Medio Evo come una manifestazione demonologica, la quale richiedeva pratiche intolleranti di intervento come: riti violenti di esorcismo, l'esilio, la sepoltura di donne vive durante la gestazione o la castrazione di uomini epilettici (Panayiotopoulos,2010).

Un'evoluzione fu resa possibile grazie a Ippocrate che, nel V secolo a.C., fu il primo a ritenere l'epilessia una patologia cerebrale, illustrandone la patogenesi nel trattato "Sulla Malattia Sacra". Secondo Il medico greco, l'epilessia era causata dallo squilibrio degli umori somatici (sangue, bile nera, bile bianca, flegma), in particolare l'eccessiva secrezione di flegma, indotta dai raffreddamenti, determinava un eccesso di muco a livello celebrale, con conseguente ostruzione del sistema ventricolare (Roselli,2001).

Solo nel XIX secolo si giunse alla prima formulazione accurata di crisi epilettica. Nel 1870, John Hughling Jackson, in assenza di strumenti in grado di misurare l'attività elettrica celebrale, la definì come «il risultato di una scarica occasionale, eccessiva e disordinata di tessuto nervoso». Jackson ipotizzò che gli accessi epilettici non comportavano sempre la perdita della coscienza, in alcuni casi si manifestavano come sintomi focali osservabili, ad esempio, nella contrazione a scosse del braccio (Kandel, 2014). Le ipotesi di Jackson, vennero confutate nel 1929, quando lo psichiatra tedesco Hans Berger, introdusse l'elettroencefalografia ed eseguì per la

prima volta una registrazione elettroencefalografica su un uomo, avviando una nuova era per la diagnosi dei fenomeni epilettici (Kandel, 2014).

1.2 Epilessia e Crisi epilettiche: definizioni

L'etimologia del termine epilessia deriva dal verbo greco ἐπιλαμβάνειν (epi-lambanein) e letteralmente significa "essere colto di sorpresa", "essere colpito da qualcosa", "essere sopraffatto" (Gowers, 1885), questi aspetti evidenziano la caratteristica peculiare della patologia, che si manifesta in assenza di segnali anticipatori, determinando nel soggetto sopraffazione, ha la tendenza a ripetersi e cessa spontaneamente (Militerni, 2017).

In letteratura le definizioni di epilessia sono variabili e soggette a modificazioni.

La Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) nel 2005 ha definito l'epilessia come: «una disfunzione cerebrale caratterizzata da una predisposizione prolungata a generare crisi epilettiche, e dalle conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali di questa condizione» (Fisher et al., 2005).

Nella pratica clinica questa definizione è applicata quando si manifestano due crisi epilettiche non provocate separate da un intervallo di tempo maggiore di 24 ore.

La definizione è stata resa maggiormente clinico-pratica nel 2014 dalla stessa Lega Internazionale contro l'Epilessia, secondo la quale l'epilessia è una malattia cerebrale definita da una delle seguenti condizioni:

- 1) almeno due crisi non provocate (o riflesse) separate da più di 24 ore;
- 2) una crisi non provocata (o riflessa) e una probabilità di ulteriore crisi simile al rischio generale di recidiva (almeno 60%) dopo due crisi non provocate nei successivi 10 anni;
- 3) diagnosi di una sindrome epilettica;

Secondo la Lega Internazionale contro l'Epilessia il disturbo è considerato risolto nei soggetti che in passato hanno sofferto di sindrome epilettica età-dipendente, ma che al momento attuale hanno superato il limite d'età o nei soggetti che non hanno avuto negli ultimi dieci anni crisi, in assenza di farmaci antiepilettici negli

ultimi cinque anni (Fisher et al., 2014).

La crisi epilettica è definita dalla lega internazionale contro l'epilessia come: «evento parossistico caratterizzato da segni e/o sintomi dovuti a una eccessiva e/o ipersincrona attività neuronale corticale» (Fisher et al., 2005).

Le crisi epilettiche sono l'espressione della disorganizzazione acuta dell'attività celebrale originate nel contesto della sostanza grigia cerebrale corticale che interrompe transitoriamente la normale funzionalità cerebrale. Una crisi provoca tipicamente alterazioni dello stato di coscienza, sensazioni anomale, movimenti focali involontari o convulsioni (diffuse e violente contrazioni involontarie della muscolatura volontaria) (Militeri, 2009). Convenzionalmente la diagnosi di epilessia richiede che il paziente abbia avuto almeno due crisi spontanee nel corso della vita (Manzoni et al, 2012).

1.3 Eziologia dell'epilessia

La Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE), nella revisione del 2017, ha individuato sei distinti gruppi eziologici sulla base delle potenziali implicazioni terapeutiche, distinguendo tra:

- 1) Eziologia strutturale;
- 2) Eziologia genetica;
- 3) Eziologia infettiva;
- 4) Eziologia metabolica;
- 5) Eziologia autoimmune;
- 6) Eziologia sconosciuta;

1.3.1. Eziologia strutturale

Gli Studi sperimentali hanno dimostrato che la presenza di un'anomalia strutturale comporta un rischio maggiore di sviluppare l'epilessia.

Un'anomalia strutturale può essere il prodotto di cause acquisite come lesioni vascolari (ictus o encefalopatia anosso-ischemica), traumatiche o infettive

(meningiti), genetiche come le malformazioni dello sviluppo corticale e sindromi neurocutanee (la neurofibromatosi, la sclerosi tuberosa o la sindrome di Sturge-Weber).

Tra le epilessie a eziologia strutturale rientra ad esempio la sclerosi ippocampale associata a crisi del lobo temporale mesiale, che rappresenta una delle cause più frequenti di epilessia focale farmaco-resistente.

Nelle malformazioni dello sviluppo corticale, che avvengono generalmente nei primi tre mesi della gravidanza i neuroni, immaturi e con morfologia alterata, non sono in grado di raggiungere la zona più esterna del cervello posizionandosi in modo anomalo e alterando l'architettura corticale. Questi neuroni arrestati in posizione anormale creano connessioni reciproche con la corteccia cerebrale, normalmente organizzata, costituendo circuiti altamente eccitabili. Le lesioni strutturali variano al variare dell'età. In età infantile a seconda dell'epoca di insorgenza si differenziano cause prenatali, perinatali e postnatali.

Tra i fattori prenatali rientrano i disturbi dello sviluppo embrionale o fetale con malformazioni strutturali della corteccia cerebrale o del sistema vascolare; tra i fattori perinatali l'atassia perinatale, la sindrome ipossico-ischemica-emorragica e l'edema cerebrale e tra i fattori di rischio postnatali fanno parte i traumi cranio cerebrali, meningo-encefaliti, tumori cerebrali e disturbi metabolici o tossici.

In età adolescenziale si osservano lesioni strutturali non evolutive, acquisite nei primi mesi di vita. Infine, in età avanzata le cause di maggior frequenza sono rappresentate dai tumori, dalle patologie neurodegenerative e patologie cerebrovascolari.

1.3.2 Etiologia genetica

Le epilessie genetiche, originariamente definite idiopatiche, sono geneticamente determinate, possono essere generalizzate e focali, età dipendenti e non associate a patologie neurologiche (Netter, 2014).

L'etiologia genetica si riferisce alla presenza di una mutazione genetica nota o

presunta che ha un effetto significativo nell'insorgenza del disturbo. Nelle forme idiopatiche, con patogenesi nota, si osservano delle modificazioni dei canali sodio o potassio dipendenti, con conseguente alterazione della trasmissione ed eccitabilità neuronale (Sghirlanzoni, 2004).

Le forme idiopatiche sono responsabili di alcune forme focali ed età correlate, quali l'epilessia benigna dell'infanzia a parossismi rolandici, l'epilessia benigna dell'infanzia a parossismi occipitali, l'epilessia primaria della lettura e di forme generalizzate età correlate, tra le quali rientrano le convulsioni neonatali familiari benigne, l'epilessia mioclonica benigna dell'infanzia, assenze dell'infanzia, epilessia con crisi di grande male al risveglio e epilessia con crisi precipitate da modalità specifiche (Sghirlanzoni, 2004).

Nelle epilessie idiopatiche, si distinguono la trasmissione monogenica dominante, nella quale mutano singoli geni trasmessi come caratteri monogenetici, ad esempio nelle convulsioni neonatali benigne e l'eredità poligenica, data dall'effetto cooperativo di diversi geni, che è responsabile delle epilessie fotosensibili e dell'epilessia parziale a parossismi rolandici (sindrome di Janz) (Militeri, 2017). Le malattie monogeniche, si possono trasmettere con tre modalità: autosomica dominante, autosomica recessiva e legata all'x (Tab.1).

| Malattia | Trasmissione | Cromosoma |
|---|--------------|---|
| Crisi neonatali familiari benigne | AD | 20q13.3 |
| Crisi neonatali-infantili benigne familiari | AD | 2q23-q24.3 |
| Crisi infantili benigne familiari | AD | 19q 2q24 |
| Crisi infantili benigne familiari e coreoatetosi parossistica | AD | 16p12 |
| Epilessia benigna dell'infanzia con punte centrottemporali | Complessa | 4p15 |
| Epilessia rolandica con distonia parossistica kinesigenica | AR | 16p12-p11.2 |
| Epilessia autonoma dominante notturna del lobo frontale | AD | 20q13.2-q13.3 1q21 8p21 15q24 |
| Epilessia familiare del lobo temporale laterale | AD | 10q24 |
| Epilessia focale familiare con foci variabili | AD | 2q 22q11 |
| Epilessia mioclonica dell'infanzia | AR | 16p13 |
| Epilessia generalizzata con crisi febbrili plus (GEFS+) | AD | 19q13.1 2q24 5q31.1-q33.1 2q23 |
| Epilessia con assenze dell'infanzia e crisi tonico-cloniche | AD | 8q24 |
| Epilessia generalizzata idiopatica | Complessa | 8q24 9q32-q33 14q23 18q21 6q2 |
| Grande male del risveglio | AD | 3q26-qter |
| Epilessia mioclonica giovanile | AD | 5q34-q35 3q26-qter 2q22-q23 |
| Epilessia mioclonica familiare benigna dell'adulto | AD | 8q24 2p11.1-q12.2 |
| Epilessia mioclonica severa dell'infanzia | Complessa | 2q24 |
| Crisi febbrili | AD | 8q13 19p13 2q23 5q14 6q22 |

AD = autosomica dominante; AR = autosomica recessiva

Tabella 1: epilessia a determinante genetica [Angelo Sghirlanzoni, 2014]

1.3.3 Eziologia infettiva

L'eziologia infettiva è direttamente correlata a un'infezione del sistema nervoso centrale. Può essere causata da patologie come la neurocisticercosi, la tubercolosi, la toxoplasmosi cerebrale e da infezioni congenite come il virus Zika e il citomegalovirus.

1.3.4 Eziologia metabolica

Nell'eziologia metabolica le crisi sono la conseguenza di un disturbo metabolico noto o presunto, causato ad esempio da porfiria, uremia, aminoacidopatie o crisi

piridossino-dipendenti. In molti casi, i disordini metabolici hanno una causa genetica.

1.3.5 Eziologia immune

La categoria include condizioni immuno-mediate in cui le crisi sono causate da un disturbo immunitario, gli esempi più rappresentativi includono l'encefalite con anticorpi anti-LGI1 e con anticorpi anti-NMDA.

1.3.6 Eziologia ignota

Le epilessie, tradizionalmente definite criptogenetiche, hanno causa ignota non dimostrabile con le indagini strumentali. Ne fanno parte le epilessie focali, a eziologia sconosciuta, con caratteristiche non corrispondenti a un'epilessia parziale idiopatica (Scheffer, 2017).

1.4 Epidemiologia dell'epilessia

L'epilessia dopo la cefalea rappresenta la seconda condizione neurologica cronica più comune (Berardelli, 2019). Il disturbo è più comune della Malattia di Parkinson, della Sclerosi Multipla, della Paralisi Cerebrale e della Distrofia muscolare, ragione per la quale è identificata come malattia sociale con D.M. n° 249/65. (Manzoni et al., 2012). La prevalenza dell'epilessia (numero di casi in una determinata popolazione in un momento preciso) è circa dell'1% e l'incidenza (numero di nuovi casi in una popolazione specifica in un intervallo di tempo definito) varia da 40 a 70 nuovi casi /100.000 abitanti/ anno nei Paesi industrializzati e da 100 a 190 nuovi casi/ 100.000 abitanti/ nei Paesi in via di sviluppo (Berardelli, 2019). La causa è rintracciabile nei fattori socioeconomici e culturali, tra cui ad esempio l'elevata prevalenza di neurocisticercosi in America Latina e in stati africani (Jallon, 2006). L'incidenza di epilessia risulta età-correlata e presenta una distribuzione bimodale con due picchi, il primo nel primo anno di vita e il secondo in età avanzata, oltre i 75 anni (Manzoni et al., 2012). Il rischio di ricorrenza a tre anni di distanza dalla

prima crisi è pari all'80%. Generalmente la remissione, sotto trattamento farmacologico, è osservata nel 70-80% dei casi, a cui può seguire, previa attenta osservazione, la sospensione della terapia con possibile ricaduta nel 17-50% dei casi.

1.5 Fisiopatologia della scarica epilettica

La crisi epilettica è causata da una condizione di ipereccitabilità neuronale, definita come la tendenza di un aggregato neuronale a scaricare ripetutamente e in maniera ipersincrona, in risposta a uno stimolo che dovrebbe generare un unico potenziale d'azione (Netter, 2014). L'epilessia e le sue manifestazioni sono l'espressione di un'alterazione del normale equilibrio tra i processi eccitatori e inibitori, che regolano le funzioni cerebrali (Berardelli, 2019).

Nello specifico, sono quattro i fattori che alterano tale equilibrio e rendono i neuroni ipereccitabili con conseguente scarica ipersincrona:

- 1) Modificazione intrinseca delle proprietà neuronali;
- 2) Aumentata trasmissione eccitatoria;
- 3) Deficit dei meccanismi inibitori;
- 4) Aumentata connettività;

Le modificazioni elettriche, registrate nel corso di una crisi, corrispondono alla depolarizzazione delle cellule piramidali corticali di durata e entità maggiore del normale, fenomeno noto come paroxysmal depolarization shift (PDS). Il correlato EEG di un gruppo di neuroni ipereccitabili è costituito dalla presenza di potenziali spike (con aspetto puntuto riconoscibile) seguiti da potenziali slow wave (onda lenta) espressione di meccanismi inibitori attivati dalla depolarizzazione abnorme.

1.5.1 L'attività dei neuroni dei focolai epilettici

I neuroni dei focolai epilettici forniscono una risposta elettrica sincronizzata definita onda di depolarizzazione parossistica (ODP).

L'onda di depolarizzazione parossistica è caratterizzata da una depolarizzazione

fulminea di ampiezza ampia (20-40 mV) e di lunga durata (50-200ms).

Quando l'onda raggiunge il picco la popolazione neurale scarica sotto forma di potenziali d'azione, a cui è seguita l'iperpolarizzazione postuma. Quest'ultima e l'onda di depolarizzazione parossistica dipendono dalle proprietà intrinseche della membrana dei singoli neuroni e dall'attivazione dei recettori canali del glutammato di tipo AMPA e NMDA, nonché dai canali Na^+ e Ca^{2+} voltaggio dipendenti.

L'iperpolarizzazione postuma limita la durata dell'ODP costituendo la base per l'esordio di un accesso epilettico, viene generata dai canali K^+ calcio e voltaggio dipendenti e da variazioni delle conduttanze GABA mediate dal cloro e del K^+ . L'ingresso dello ione calcio Ca^{2+} attraverso canali calcio voltaggio dipendenti e canali NMDA attiva canali calcio dipendenti e canali K^+ calcio dipendenti.

Quindi, lo stimolo epilettogeno determina l'aumento dell'eccitabilità neuronale, a causa dell'alterazione dei canali ionici voltaggio dipendenti e blocco dell'attività inibitoria GABAergica o per l'aumentata azione di neurotrasmettitori eccitatori come il glutammato (Nesser, 2014).

L'alternanza di polarizzazione e depolarizzazione è innescata dall'attività sinaptica che arriva al neurone. Nello specifico i recettori AMPA sono recettori del glutammato, riscontrati a livello cerebellare nelle cellule granulari, nella glia e nell'ippocampo, sono postsinaptici e mediano una risposta eccitatoria rapida, inducendo la depolarizzazione. Nel recettore AMPA sono presenti dei residui di arginina che rendono il recettore molto permeabile al sodio e poco al calcio, per cui la sequenza entra nella membrana, ma non la attraversa fuoriuscendo dallo stesso lato. A contrario i recettori NMDA, anch'essi del glutammato e postsinaptici, sono caratterizzati da una cinetica più lenta e sono altamente permeabili al calcio, grazie ai siti di asparagina nella parete del poro-canale. Il canale per attivarsi necessita il legame al recettore del ligando, la depolarizzazione per entrata di Ca^{++} e la rimozione degli ioni Mg^{++} . Il recettore NMDA può indurre un aumento dell'eccitabilità perché viene potenziato dalla polarizzazione della membrana, che permette che Ca^{2+} entrino nel neurone. Tuttavia, la maggior parte dei neuroni in

condizioni normali non forniscono ODP, a contrario invece dei neuroni piramidali della regione CA3 dell'ippocampo che li forniscono. I neuroni, che generano la scarica, raggiungono un'abnorme eccitabilità quando la membrana neuronale non può iperpolarizzarsi a causa di:

- 1) turbe metaboliche intracellulari;
- 2) blocco dei circuiti inibenti;
- 3) difetto di neurotrasmettitori inibitori (GABA, glicina);
- 4) eccesso di neurotrasmettitori eccitatori (glutammato, aspartato);

1.5.2 Diffusione dell'accesso epilettico

Fino a quando l'attività elettrica anormale, sincronizzata, rimane circoscritta all'aggregato neuronale, che forma il focolaio dell'accesso epilettico non si evidenziano manifestazioni cliniche. L'anormalità dell'attività può essere registrata come un'onda aguzza del tracciato EEG o dalla superficie dello scalpo come punta interictale.

Durante il periodo interictale, non correlato all'attività critica, né a cambiamenti in frequenza e caratteristiche delle crisi, l'attività elettrica anomala resta concentrata nel focolaio dell'accesso epilettico a causa dell'iperpolarizzazione postuma, che dipende dall'inibizione di interneuroni inibitori GABAergici.

Nella genesi delle crisi bisogna considerare il ruolo svolto dalla sincronizzazione dei network neuronali, ovvero l'insieme di strutture cerebrali corticali e sottocorticali connesse anatomicamente e funzionalmente tra di loro. Nelle crisi di tipo assenza si presuppone un coinvolgimento del network che connette il talamo con la corteccia (network talamo-corticale), network responsabile per la generazione di scariche di punta-onda. L'attivazione, dall'analisi dell'EEG/FMRI delle scariche di punta-onda, si verifica nel talamo bilaterale, nella corteccia frontomesiale, nelle insule, nel cervelletto e una transitoria riduzione dell'attività neurale nella corteccia frontale e parietale bilaterale, nella sezione posteriore del giro del cingolo e a livello della corteccia temporale posteriore sinistra. La deattivazione del

network durante le assenze è considerata la causa della ridotta reattività e del disturbo di coscienza. Studi recenti hanno dimostrato che anche per le crisi focali è importante il ruolo svolto dal network, in particolare, il network limbico/mesiotemporale in cui gli ippocampi, le amigdale, la corteccia entorinale, le insule e corteccia laterale temporale sono interconnesse a strutture corticali (talamo e nuclei della base). L'origine delle crisi può avvenire in ogni parte del network e le manifestazioni cliniche riflettono la disorganizzazione dell'intero sistema. Nelle forme focali la disorganizzazione funzionale determina l'insorgenza di crisi focali con possibile reclutamento di altre strutture neuronali. In questo caso la scarica origina da un'area limitata della corteccia per poi interessare altre strutture cortico-sottocorticali (fig.2).

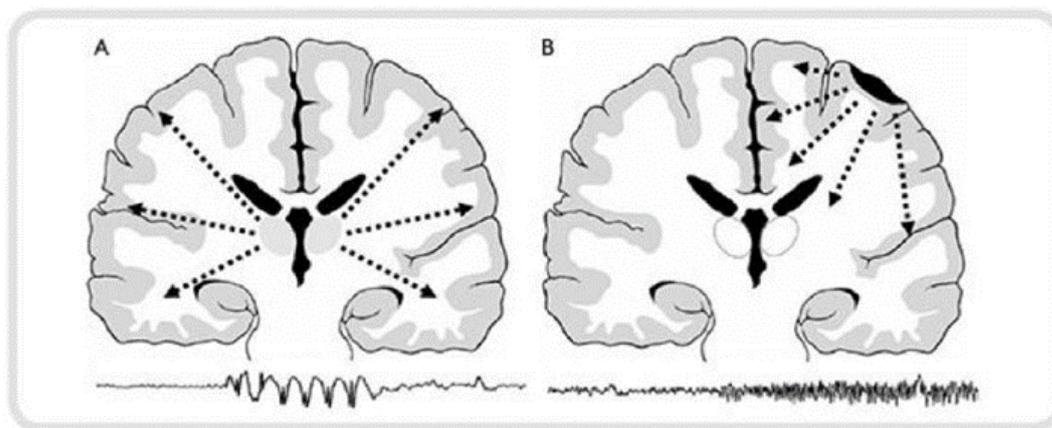


Figura 2: propagazione della scarica epilettica. in (A) è rappresentata una crisi epilettica generalizzata che dai nuclei talamici si propaga in tutto l'encefalo. In (B) la scarica epilettica focale, che origina in una zona della corteccia e si diffonde nelle aree circostanti cortico-sottocorticali. I potenziali EEG mostrano i potenziali elettrici parossistici della crisi [Berardelli, 2019]

1.6 Classificazione operativa degli accessi epilettici e delle epilessie

La lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) ha proposto una classificazione operativa delle crisi epilettiche e delle epilessie, basandosi sugli studi effettuati dal 1981 al 2017 seguiti dalle accurate revisioni (Fisher, 2017).

L'obiettivo della task force è stato sviluppare uno strumento applicabile all'ambito

clinico, che fornisca spiegazioni comprensibili, definisca i tipi di crisi, i fattori scatenanti e il rischio di comorbidità (Scheffer, 2017). Tra le comorbidità rientrano i disturbi di apprendimento, disabilità intellettiva, sintomi neuropsichiatrici come i disturbi dello spettro autistico e il rischio di mortalità come la morte improvvisa nell'epilessia (Scheffer, 2017).

Storicamente il primo tentativo di classificazione nosografica, nel 1970, risale a Gastaut che distingueva l'epilessia dalla crisi epilettica per eziologia e localizzazione della lesione (Gastaut, 1970).

Tuttavia, la ricerca moderna ha dimostrato che l'epilessia non è il sintomo di anomalie cerebrali locali, ma una malattia di network con una possibile origine neocorticale, talamocorticale, limbica e del tronco dell'encefalo (Fisher, 2017).

La classificazione delle crisi ILAE del 1981, guidata da Dreifuss e Penry, si fondava su due criteri:

- 1) le manifestazioni cliniche della crisi;
- 2) le caratteristiche dell'EEG;

La recente classificazione delle epilessie del 2017, sviluppata da ILAE, è organizzata in tre livelli (figura 3).

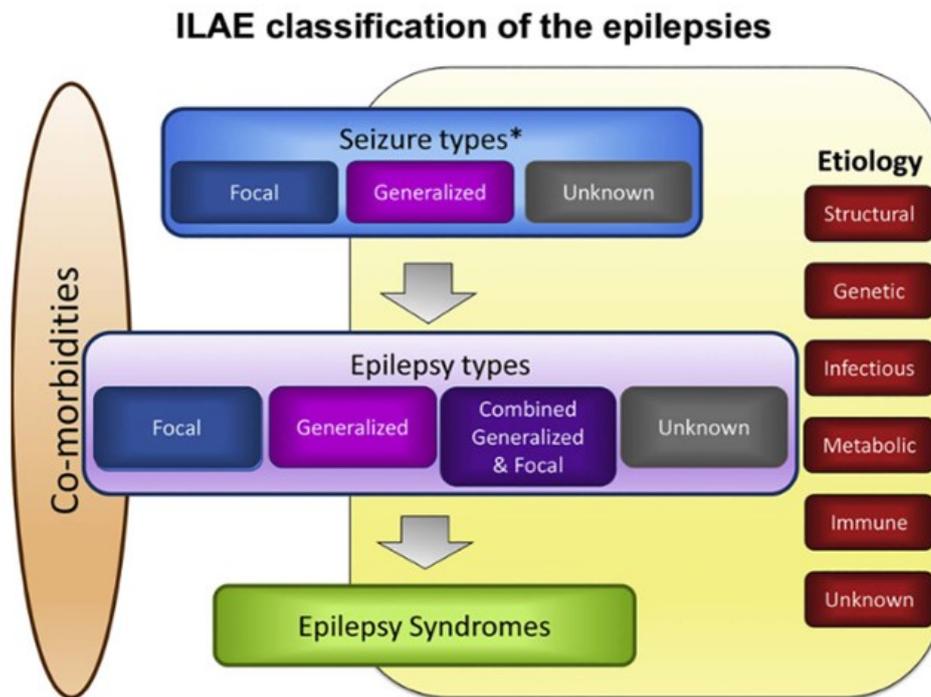


Figura 3: classificazione delle epilessie organizzata in livelli: tipi di crisi, tipi di epilessia e sindromi epilettiche [Fisher, 2017]

A fini diagnostici, il primo livello identifica il tipo di crisi, distinto in relazione alle caratteristiche d'esordio, in esso le crisi sono distinte in:

- 1) crisi a esordio focale;
- 2) crisi a esordio generalizzate;
- 3) Crisi a esordio sconosciuto;

La classificazione si avvale dei risultati alle indagini elettroencefalografiche (EEG) e dagli studi di neuroimmagine (Scheffer, 2017). Successivamente il clinico può eseguire una diagnosi del tipo di epilessia distinta in:

- 1) epilessia focale;
- 2) epilessia generalizzata;
- 3) epilessia combinata (focale e generalizzata);
- 4) epilessia di tipo sconosciuto;

Infine, nel terzo livello è possibile effettuare una diagnosi sindromica specifica. In ogni livello, è associata l'eziologia, suddivisa in sei sottogruppi (Scheffer, 2017):

- 1) Strutturale;
- 2) Genetica;
- 3) Infettiva;
- 4) Metabolica;
- 5) Autoimmune;
- 6) Sconosciuta;

1.7 primo livello della classificazione: identificazione del tipo di crisi epilettica

1.7.1 Crisi a esordio focale

Nel 2010 La lega Internazionale contro l'Epilessia ha definito il termine "focale" come «originante entro network limitati a un emisfero» (Fisher, 2017).

Le crisi focali sono attivate da un piccolo gruppo di neuroni che formano un focolaio epilettico e a seconda della sede in cui si instaura la sintomatologia è variabile (Kandel, 2014). La crisi focale è costituita in genere da una molteplicità di segni, in sequenza e contemporanei, riflesso del circuito anatomo-funzionale coinvolto nell'insorgenza e nella diffusione della crisi. Gli episodi critici si distinguono in focali con consapevolezza conservata, originariamente definiti semplici (fig.4) e focali con consapevolezza compromessa (fig.5) definiti originariamente complessi.

Nelle crisi con consapevolezza conservata non è compromesso lo stato di coscienza del soggetto. Secondo Fisher il soggetto mantiene la consapevolezza se è consapevole di sé e dell'ambiente circostante durante la crisi, anche se rimane immobile (Fisher, 2017).

La valutazione dello stato di coscienza e consapevolezza è effettuata valutando consapevolezza, responsività, memoria e senso di sé del soggetto; di particolare

rilevanza è la memoria, se dopo l'accesso epilettico il soggetto ne conserva memoria e rievoca l'accaduto, la crisi è classificata come focale in assenza di perdita della consapevolezza. Le crisi focali vengono classificate in base ai sintomi e segni predominanti all'esordio, che possono essere di tipo motorio (crisi focali a esordio motorio) o di tipo non motorio (crisi focali ad esordio non motorio).

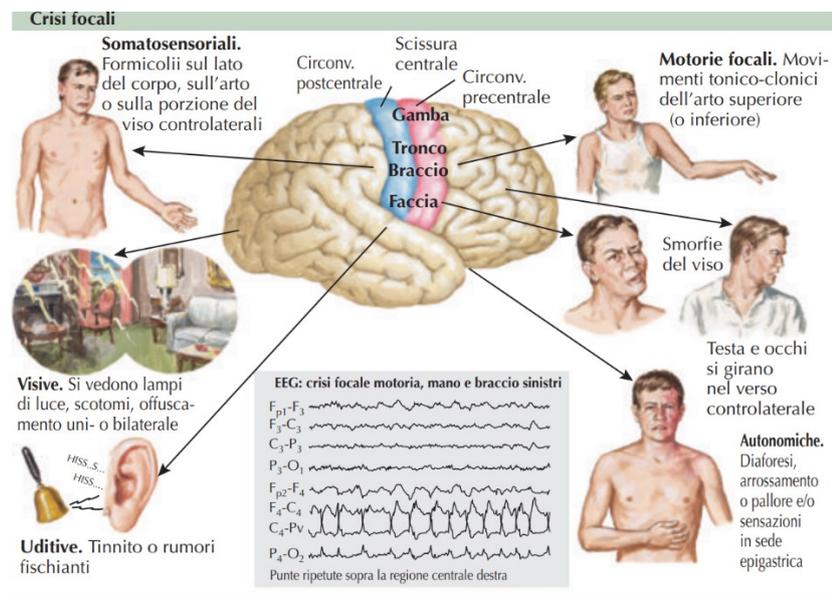


Figura 4: crisi focali in assenza di alterazione della coscienza con sintomi motori e non motori [Netter, 2014]

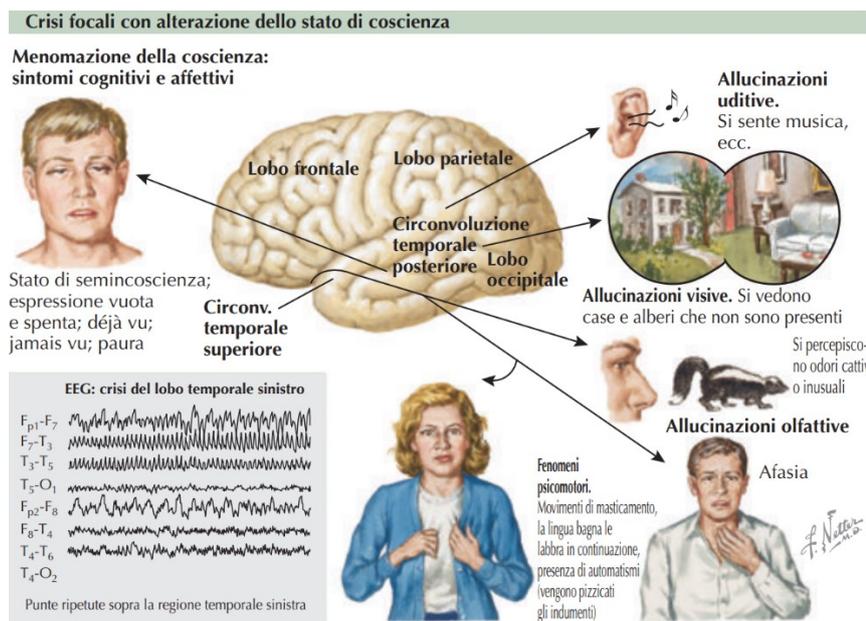


Figura 5: crisi focali con alterazione dello stato di coscienza [Netter, 2014]

I segni motori più comuni si esprimono come contrazioni muscolari focali limitate a un solo distretto corporeo, ad esempio la mano, o possono progressivamente reclutare distretti diversi omolaterali, ad esempio la mano, il viso e la lingua, espressione della “marcia jacksoniana” che documenta il coinvolgimento di diverse regioni somatotopiche contigue nella corteccia motoria. Il coinvolgimento delle aree corticali premotorie determina la comparsa di crisi con contrazioni muscolari degli arti e del tronco.

Ulteriori segni possono riguardare la deviazione laterale della testa e degli occhi (crisi versive) a causa del coinvolgimento della corteccia frontale laterale, crisi disartriche per il coinvolgimento della corteccia opercolare o per il coinvolgimento dell'area supplementare motoria determinare arresto del linguaggio, inibizione motoria e assumere specifiche posture. Inoltre, sono incluse manifestazioni aggressive, ammiccamenti palpebrali, automatismi manuali, vocalizzazione e produzione verbale (Berdardelli, 2012).

Nelle crisi focali ad esordio non motorio le manifestazioni sono molteplici e possono interessare la termoregolazione, il sistema cardiovascolare e gastroenterico nel caso di crisi con manifestazioni autonome. Nel caso di crisi cognitive il paziente ha l'impressione di aver già vissuto la situazione attuale (dèjà vu), può avvertire una sensazione di estraneità (jamais vu) o depersonalizzazione. Se le crisi sono emozionali o affettive per il coinvolgimento del lobo temporale e frontale, sono caratterizzate dalla comparsa improvvisa di un'emozione o manifestare crisi di risata (crisi gelastiche) e di pianto (crisi dacristiche).

Nelle crisi focali somato-sensoriali il fenomeno è causato dall'interessamento di specifiche aree cerebrali, coinvolgendo l'udito, l'olfatto e il gusto, la vista, il tatto e l'equilibrio.

Le crisi uditive sono caratterizzate dalla percezione di rumori semplici e/o complessi o dalla deformazione dei suoni, suggerendo il coinvolgimento della porzione posteriore del giro temporale superiore.

Le crisi focali olfattive e gustative sono caratterizzate da illusioni gustative con

interessamento dell'opercolo parietale e olfattive con coinvolgimento della corteccia frontale basale.

Nelle crisi visive possono risultare alterate le forme, ma anche le scene e possono essere presenti come scotomi o emianopsia.

Le crisi somatosensitive sono responsabili del formicolio, del dolore, della sensazione di scarica elettrica e del senso di addormentamento a causa dell'interessamento dell'area sensitiva primaria.

Infine, le crisi focali vestibolari sono rare e possono manifestarsi con l'impressione di rotazione dell'ambiente esterno o come spostamento del corpo rispetto all'ambiente esterno, a causa dell'interessamento della corteccia temporale posteriore e parietale inferiore. Nelle crisi focali il primo sintomo definisce il tipo di crisi, ad esempio la diagnosi di crisi con compromissione della consapevolezza e automatismi si effettua se i primi sintomi riscontrabili sono motori. Se durante la crisi si manifestano sintomi motori e non motori, i segni motori sono considerati dominanti, ad eccezione se ad essere dominanti sono i sintomi non motori, ad esempio sensoriali (Fisher, 2017).

1.7.2 Crisi a esordio generalizzato

Le crisi generalizzate dall'esordio sono state definite da Fisher come "originanti in qualche punto entro, e con rapido impegno di network distribuiti bilateralmente", per il coinvolgimento di entrambi gli emisferi cerebrali (Fisher, 2017). Tra le crisi generalizzate motorie rientrano le crisi tonico-cloniche, crisi cloniche, crisi toniche, miocloniche, miocloniche-toniche-cloniche, miocloniche-atoniche, atoniche e spasmi epilettici. Tra le crisi generalizzate non motorie si distinguono le assenze, assenze atipiche e mioclonie palpebrali.

Tra le Crisi generalizzate motorie rientrano:

- 1) le crisi tonico-cloniche (fig. 6) sono caratterizzate da una prima fase tonica, seguita dalla fase clonica e dalla fase postcritica. La crisi origina con la comparsa di un grido associato alla perdita di coscienza e la contrazione

tonica sostenuta della muscolatura per 10-20 secondi. In questa prima fase i disturbi vegetativi includono: modifiche della pressione arteriosa, disturbi del ritmo cardiaco, ipersecrezione salivare, dilatazione della pupilla associati al morso laterale della lingua e la cianosi del volto causata dall'apnea.

La fase clonica, caratterizzata da contrazioni muscolari bilaterali e sincrone che progressivamente riducono la frequenza, ha una durata di 30 secondi.

Nella fase post-critica il soggetto può apparire confuso, è ipotonico e può seguire sonno post-critico.

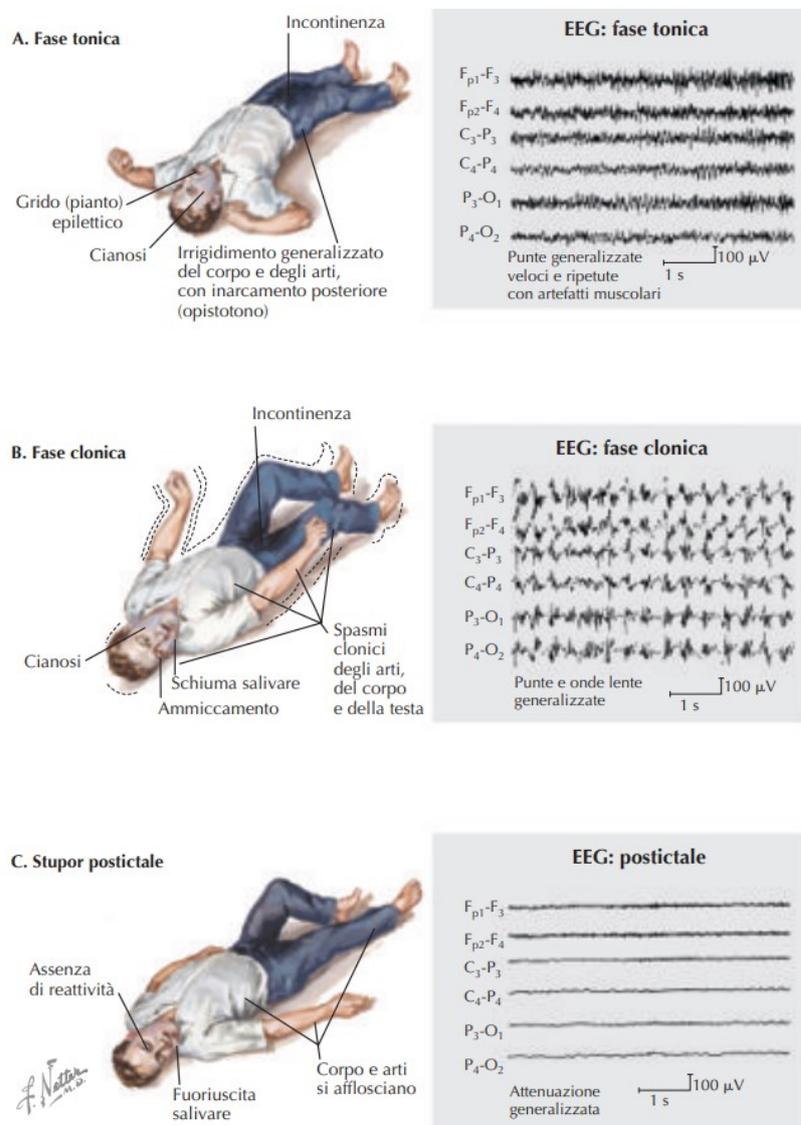


Figura 6: crisi tonico clonico generalizzate: in (A) è rappresentata la fase tonica, in (B) la fase clonica e in (C) lo stupor postictale [Netter, 2014]

- 2) le crisi toniche sono caratterizzate dall'irrigidimento dei muscoli agonisti e antagonisti con ipertono muscolare, associato a una breve alterazione dello stato di coscienza.
- 3) le crisi cloniche sono caratterizzate da contrazioni bilaterali ritmiche della muscolatura striata, che determinano nel soggetto convulsioni, con perdita di coscienza, nel contesto di attività rapida (≥ 10 Hz) e onde lente.
- 4) Le crisi miocloniche si caratterizzano per la comparsa di una contrazione involontaria, breve e improvvisa di un muscolo o un gruppo di muscoli e compaiono in assenza di alterazioni dello stato di coscienza.
- 5) Le crisi miocloniche-toniche-cloniche comuni nell'epilessia mioclonica giovanile si manifestano con uno o più scatti mioclonici a carico degli arti bilateralmente seguiti da una crisi tonico-clonica.
- 6) Nelle crisi miocloniche-atoniche gli scatti mioclonici sono associati a una componente atonica.
- 7) Le crisi atoniche si sviluppano con un'improvvisa perdita del tono posturale a carico del collo, del tronco e degli arti.
- 8) Gli spasmi epilettici sono caratterizzati dalla flessione e/o estensione della muscolatura prossimale e del tronco. Gli spasmi sono accompagnati da movimenti degli occhi e fenomeni come grimace e head nodding, movimenti a tipo si-si del capo.

Tra le crisi generalizzate non motorie rientrano:

- 1) Le assenze hanno un esordio e una fine improvvisa con una breve alterazione della coscienza. Il soggetto interrompe l'attività in atto e dopo un periodo compreso tra i 5 e i 40 secondi riprende l'attività. Sono accompagnate da fenomeni motori mioclonici, dalla riduzione del tono posturale, da automatismi gestuali e segni vegetativi.

- 2) Le assenze atipiche hanno una durata maggiore rispetto alle assenze e un quadro clinico caratterizzato da componenti motorie, spesso asimmetriche, di tipo tonico, atonico e mioclonico.
- 3) Le mioclonie palpebrali hanno una durata inferiore a 10 secondi e sono caratterizzate dalla deviazione verso l'alto degli occhi e evocate dalla chiusura degli occhi.

Nelle crisi a esordio sconosciuto non è possibile stabilire, in base alle caratteristiche EEG, se le crisi hanno un esordio focale o generalizzato.

All'interno di questa categoria si distinguono crisi motorie, a loro volta suddivise in crisi tonico-cloniche e spasmi epilettici, e crisi non motorie caratterizzate da arresto del comportamento. Infine, le crisi si definiscono non classificate quando non sono complete le informazioni e c'è impossibilità a inserirle nelle categorie esaminate in precedenza.

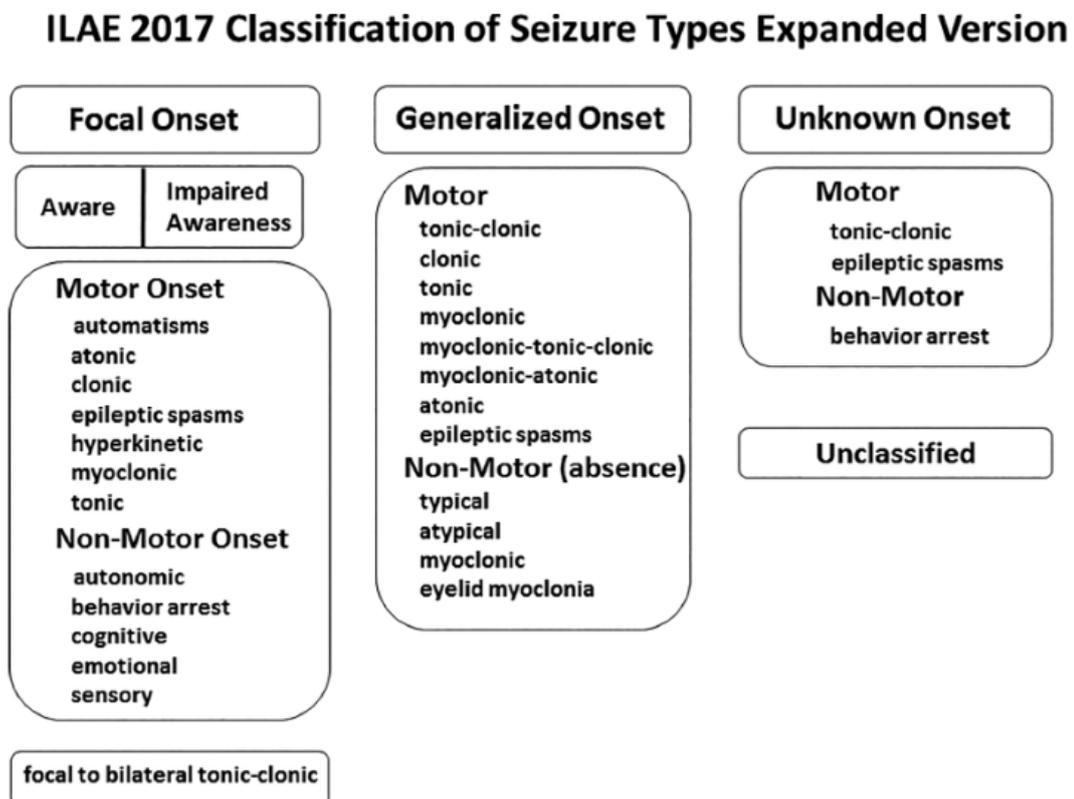


Figura 7: classificazione dei tipi di crisi nella versione ampliata del 2017 [Fisher, 2017]

1.8 secondo livello della classificazione: definizione del tipo di epilessia

Il secondo livello di diagnosi, proposto dalla Lega Internazionale contro l'epilessia, è volto a definire il tipo di epilessia e distingue tra: epilessie focali, generalizzate, combinate focali e generalizzate ed epilessie ignote, ulteriormente distinte in base alla specifica eziologia.

1.8.1 epilessie focali

Le epilessie focali genetiche sono caratterizzate dall'assenza di deficit cognitivi e neurologici, spesso età dipendenti con un esito favorevole alla terapia.

In questa categoria rientrano:

- 1) L'epilessia benigna a punte rolandiche si manifesta, quasi esclusivamente nel sonno, con clonie localizzate, disartria e iperventilazione. Le crisi originano dalle strutture opercolari e perisilviane con possibile tendenza alla generalizzazione.
- 2) L'epilessia occipitale benigna è caratterizzata da sintomi vegetativi, affettivi e/o visivi. Tra i sintomi a contenuto visivo si distinguono sintomi negativi (perdita transitoria della vista) o positivi (allucinazioni visive, fosfeni) espressione delle aree parieto-occipitali e temporali.
- 3) L'epilessia notturna autosomica dominante del lobo frontale è associata a crisi motorie notturne, tipicamente nelle prime ore del sonno o al risveglio, con manifestazioni distonico/ipercinetiche e automatismi. Sono associate a mutazione dei geni CHRNA 4 e CHRNB2.
- 4) L'epilessia autosomica dominante del lobo temporale laterale con sintomi uditivi è determinata da una mutazione a carico del gene LGI1 (sul cromosoma 10q24). Le crisi sono caratterizzate da manifestazioni disfasiche, allucinazioni uditive, visive e meno frequentemente psichiche.
- 5) L'epilessia familiare del lobo temporale autosomica dominante è caratterizzata da sintomi di tipo vegetativo, cognitivo ed emozionale, causati dall'interessamento delle strutture temporo-mesiali.

Inoltre, nelle epilessie focali genetiche l'elettroencefalografia mostra un ritmo di fondo normale e una normale organizzazione del sonno.

Nelle epilessie focali strutturali, metaboliche, infettive e immuni è dimostrata la presenza di una lesione celebrale a carico del lobo frontale, temporale, parietale o occipitale e in base alla localizzazione della lesione la sintomatologia è variabile. Un esempio di sindrome focale sintomatica è l'epilessia del lobo temporale associata a sclerosi ippocampale. È una sindrome focale frequente nel giovane adulto e spesso farmacoresistente, insorge nelle aree limbiche del lobo temporale mesiale (amigdala, ippocampo, paraippocampo) e può essere associata a un evento scatenante come le convulsioni febbrili prolungate e complesse. I segni/ sintomi principali includono sensazione epigastrica ascendente, déjà vu e déjà vécu, paura, automatismi oro-alimentari e posture distoniche. Altre sindromi focali sono l'epilessia gelastica, che insorge con crisi di risata improvvisa e immotivata e la sindrome di Kojewnikov caratterizzata da crisi motorie di tipo jacksoniano e mioclonie a carico degli arti superiori.

1.8.2 epilessie generalizzate

L'esordio nelle epilessie generalizzate genetiche origina solitamente nell'infanzia e/o nell'adolescenza in assenza di alterazioni neurologiche.

L'EEG mostra anomalie critiche ed intercritiche bilaterali e sincrone. Le principali forme di epilessie generalizzate genetiche si distinguono in:

- 1) L' epilessia assenza dell'infanzia, è la più frequente forma di epilessia generalizzata idiopatica dell'età evolutiva. Esordisce dopo i tre anni d'età con prevalenza nel sesso femminile (60%). Sono solitamente di breve durata (5-10 secondi), pluriquotidiane (fino a 50-100 crisi/24 ore) con inizio e cessazione improvvisi (Militeri, 2017). L'EEG è caratterizzato da complessi punta-onda (PO) bilaterali e simmetrici su entrambi gli emisferi cerebrali, compresi tra i 2-4 Hz a brusca insorgenza e brusca scomparsa, nel contesto di un ritmo EEG normale. L'EEG intercritico, ovvero la registrazione

effettuata in assenza di crisi, essendo a riposo normale è necessario attivarlo ricorrendo all'iperventilazione, in quanto l'aumento dell'ossigenazione a livello ematico scatena nel 95% dei casi crisi elettrocliniche (Fisher, 2017). Sono più frequenti al mattino e si caratterizzano da un improvviso arresto psicomotorio e perdita del contatto con l'ambiente e da un'improvvisa risoluzione. Talora possono essere presenti clonie, mioclonie palpebrali e automatismi motori e possono essere accompagnate da assenza enuretica, pallore e rossore del volto. La prognosi è favorevole con pronta risposta ai farmaci, quali l'acido valproico e l'etosuccimide (Militerni, 2017).

- 2) L'epilessia di tipo assenza dell'adolescenza ha un esordio compreso tra i 10 e 17 anni e la prognosi è più incerta rispetto alla forma infantile. Si manifesta con crisi di assenza, rare mioclonie e crisi generalizzate tonico-cloniche.
- 3) L'epilessia mioclonica giovanile (JME, dalla definizione anglosassone di Juvenile Myoclonic Epilepsy) o sindrome di Janz, dall'epilettologo che per primo ne descrisse le caratteristiche (Janz, 1957) è una delle forme generalizzate idiopatiche più frequenti. Dal punto di vista epidemiologico ne soffre 1:1000 individui, rappresentando circa il 10% di tutte le epilessie (Panayiotopoulos, 2000); è egualmente distribuita in entrambi i sessi ed esordisce in pubertà con un picco tra i 12 e i 18 anni, con scosse miocloniche bilaterali, aritmiche, singole o ripetitive, che possono essere causa di un'improvvisa caduta per il paziente (Fisher, 2017). Le crisi sono brevi (<100 ms), aritmiche, improvvise e involontarie, si verificano in genere dopo il risveglio e sono precipitate dalla deprivazione di sonno. Non essendo accompagnate dall'alterazione dello stato di coscienza, vengono spesso trascurate e prima di un consulto possono passare mesi o anni (Militerni, 2017). I tracciati EEG intercritici e critici mostrano complessi punta-onda generalizzati, rapidi e spesso irregolari, complessi polipunta-onda. Inoltre, i pazienti sono frequentemente fotosensibili (Fisher, 2017).

- 4) L'epilessia con crisi di grande male al risveglio ha esordio tra i 6 e i 35 anni, con un picco massimo a 18 anni. È caratterizzata da crisi generalizzate tonico-cloniche che si verificano prevalentemente al risveglio.
- 5) Sindrome di Jeavons ha una prevalenza nel genere femminile e si manifesta tra i 2 e i 14 anni. Le crisi sono caratterizzate da mioclonie palpebrali e rare crisi generalizzate tonico-cloniche

In questa categoria rientrano inoltre: le convulsioni neonatali familiari benigne, l'epilessia mioclonica benigna del lattante e le epilessie generate da specifiche modalità di provocazione.

Le convulsioni neonatali auto-limitate e l'epilessia neonatale familiare (BFNE) si differenziano per l'eziologia, nelle convulsioni neonatali le mutazioni sono de novo, a contrario nell'epilessia neonatale familiare (Ascoli, 2018). Le sindromi insorgono tra il quarto e il settimo giorno di vita durante la veglia e il sonno, come crisi focali, che colpiscono alternatamente entrambi i lati del corpo e spesso si associano ad apnea, esordiscono con una postura tonica e progrediscono con movimenti clonici con automatismi motori. Le crisi sono di breve durata (1-2minuti) con frequenza giornaliera, fino a 20 volte, e possono evolvere nello stato di male.

I neonati dal punto di vista neurologico e neuro cognitivo sono normali, solo in alcuni pazienti è stata riscontrata una lieve difficoltà nell'apprendimento. Se le crisi si realizzano nei primi due mesi di vita, oltre il periodo neonatale, l'epilessia è identificata come epilessia neonatale-infantile autolimitante familiare (Ascoli, 2018). La BFNE è causata da mutazioni nei geni KCNQ2 e KCNQ3, che codificano per le subunità dei canali del potassio voltaggio-dipendenti (Vari, 2018). La trasmissione è autosomica dominante, a penetranza incompleta (Vari, 2018). La prognosi è favorevole, le crisi tendono a scomparire spontaneamente nel primo anno di vita, ma possono proseguire dopo l'anno come crisi febbrili occasionali o malattie idiopatiche dell'infanzia. La classificazione elaborata della Lega Internazionale Contro l'epilessia ha inserito nella revisione del 2017 due nuovi gruppi di epilessie, "Epilessie Combinare Generalizzate e Focali" e "Epilessia di tipo

sconosciuto”. La necessità, nel primo caso, deriva da alcuni pazienti che hanno sia crisi generalizzate che focali. Ne sono un esempio la sindrome di Dravet e di West, in cui si verificano entrambi i tipi di crisi. Nel secondo caso di “Epilessia di Tipo Sconosciuto” è usato nei pazienti con epilessia non ascrivibile entro le categorie esistenti, a causa ad esempio di EEG normale e quindi non informativo (Scheffer, 2017). La Sindrome di Dravet o epilessia mioclonica acuta dell’infanzia, rientra tra le encefalopatie epilettiche ed esordisce nel primo anno di vita nel bambino normale. Le dimensioni del cranio e l’esame neurologico sono inizialmente normali, successivamente possono manifestarsi segni piramidali e atassia. È caratterizzata da attacchi mioclonici e di altro tipo, tra i quali le assenze epilettiche, gli attacchi atonici e focali. La sindrome non prevede convulsioni toniche e spasmi epilettici. Gli attacchi sono resistenti al trattamento accompagnati da un declino dello sviluppo e cognitivo. I farmaci antiepilettici possono aggravare le convulsioni, in quanto bloccano i canali del sodio. La sensibilità delle convulsioni alla febbre può perdurare a vita a partire dal secondo anno di vita. Sono state identificate mutazioni nel canale del sodio SCN1A nel 75% dei casi, nel 95% dei casi la mutazione è de novo, il restante 5% è ereditario. Inoltre, modificazioni a carico del gene PCDH19 nel genere femminile, mostrano convulsioni con febbre rispetto allo stato epilettico prolungato con febbre (Goldman, 2017). La sindrome di West o encefalopatia epilettica con ipsaritmia, rientra nell’ambito delle encefalopatie epilettiche e è caratterizzata dalla compresenza di spasmi infantili. La caratteristica peculiare della Sindrome è lo spasmo in flessione che può coinvolgere il corpo nella sua interezza o la nuca. Esordisce prima dell’anno d’età e l’incidenza è maggiore per il genere maschile. L’EEG è costantemente alterato con una successione di onde lente e di punte di grande ampiezza (ipsaritmia). I segni elettro clinici alterati e gli spasmi rispondono in maniera efficace ai farmaci cortisonici o al trattamento con l’ormone adrenocorticotropo (ACTH) determinando una prognosi più favorevole, soprattutto nelle forme criptogenetiche, ma con il rischio invariato di ritardo mentale. A differenza, nelle forme sintomatiche, dovute a lesioni o nelle

anomalie genetiche, il trattamento farmacologico con ACTH e farmaci cortisonici non ha gli stessi effetti vantaggiosi che apporta nelle forme criptogenetiche. Tra i fattori genetici rientrano le disgenesie corticali (anomalo sviluppo dell'organo), la sclerosi tuberosa di Bourneville e la Sindrome di Aicardi, causata dalla mutazione del cromosoma x, che causa un'agenesia (arresto nello sviluppo) del corpo calloso. Le anomalie genetiche associate alla Sindrome di West includono: ARX, CDKL5, SPTAN1, STXBP1 e sono alla base delle anomalie cerebrali strutturali, ad esempio TSC1 e TSC2 nella sclerosi tuberosa (Masson, 2013) (Goldman, 2017).

1.9 terzo livello della classificazione: le sindromi epilettiche

Il terzo livello della classificazione organizza le epilessie in sindromi, basandosi su caratteristiche cliniche ed elettriche derivanti dai reperti EEG e dalle neuroimmagini. Le sindromi si distinguono per l'età d'insorgenza, per il tipo di convulsione, per le caratteristiche EEG, la compresenza di tali fattori permette di giungere alla diagnosi specifica della sindrome di epilessia. La diagnosi di sindrome fornisce informazioni sulle eziologie da esaminare e sul trattamento farmacologico da adottare ai fini di utilità, in quanto alcuni farmaci epilettici possono aggravare le convulsioni e una diagnosi precoce può evitare il trattamento farmacologico (International League Against Epilepsy, 2019). Le sindromi si differenziano in base all'epoca di insorgenza in:

- 1) Sindromi neonatali: convulsioni neonatali auto-limitate ed epilessia neonatale familiare autolimitata, encefalopatia mioclonica precoce, sindrome di Ohtahara, Sindrome West, Sindrome di Dravet, epilessia mioclonica dell'infanzia, epilessia dell'infanzia con convulsioni focali migratorie, encefalopatia mioclonica nei disturbi non progressivi, convulsioni febbrili ed epilessia genetica con convulsioni febbrili);
- 2) Sindromi dell'infanzia: epilessia con convulsioni mioclonico-atoniche, epilessia con mioclonie palpebrali, Sindrome di Lennox-Gastaut, epilessia dell'assenza infantile, epilessia con assenze miocloniche, Sindrome di

Panayiotopoulos, epilessia occipitale infantile, epilessia del lobo occipitale fotosensibile, epilessia infantile con punte centro temporali, epilessia atipica infantile, encefalopatia epilettica con punte e onde continue durante il sonno, sindrome di Landau-Kleffner ed epilessia del lobo frontale notturno autosomica dominante;

- 3) Sindromi nell'adulto/adolescente: epilessia giovanile in assenza, epilessia mioclonica giovanile, epilessia con convulsioni tonico cloniche generalizzate isolate, epilessia autosomica dominante con caratteristiche uditive, altre epilessie del lobo temporale familiare;
- 4) Sindromi a qualsiasi età: epilessia focale familiare con focolai variabili, epilessie riflesse, epilessie miocloniche progressive;

1.10 Diagnosi

Per formulare diagnosi di epilessia devono coesistere due aspetti:

- 1) Il riscontro di una crisi di natura epilettica;
- 2) La tendenza della crisi a ripetersi;

Di conseguenza non è giustificato formulare diagnosi di epilessia in presenza di una crisi isolata (Fisher, 1993) o nel caso in cui esistano alterazioni elettroencefalografiche epilettiformi non associate a crisi.

L'indagine anamnestica è il primo passo per formulare una diagnosi precisa e accurata (Militeri, 2017). Nella raccolta anamnestica l'obiettivo è ricavare il maggior numero di informazioni per definire il tipo di crisi, individuare gli eventuali fattori eziologici e/o scatenanti, definire il tipo di sindrome e la sua eziologia ed escludere eventi critici di natura non epilettica. Terminata l'indagine anamnestico-clinica e valutate le condizioni dei singoli organi e apparati, il paziente viene sottoposto a uno studio elettroencefalografico per definire il tipo di crisi e/o la sindrome epilettica. I vari tipi di registrazione EEG utilizzati per la diagnosi dei pazienti con epilessia sospetta o già accertata sono rappresentati da: EEG di routine, EEG Dinamico o EEG delle 24 ore, EEG con Videoregistrazione e il

monitoraggio Video-EEG a lungo termine. L'esecuzione dell'EEG di routine prevede la registrazione in condizioni basali (a occhi chiusi e aperti) per almeno 20 minuti. Nel 10-20% dei pazienti con epilessia si può osservare un tracciato normale e in caso di normalità del tracciato si attueranno metodiche di attivazione quali l'iperventilazione, la foto stimolazione luminosa intermittente, la registrazione durante il sonno spontaneo o la deprivazione di sonno notturno, successivamente una volta posta la diagnosi di Epilessia l'EEG viene ripetuto.

Le principali anomalie identificabili nel tracciato elettroencefalografico riguardano il rallentamento delle frequenze di fondo, l'attività epilettiforme e la soppressione dell'attività. Le anomalie intercritiche focali sono caratterizzate da punte, punte lente e punta-onda distribuite bilateralmente. Il rallentamento dell'attività di fondo può essere diffuso suggerendo una disfunzione celebrale distribuita, o focale sintomo spesso di una lesione strutturale, ad esempio un tumore o ictus.

La diagnostica trova completamento nelle neuroimmagini morfologiche e nelle neuroimmagini funzionali. La Risonanza magnetica encefalo (RM), e meno utile la Tomografia computerizzata (TC), sono un elemento essenziale nell'approccio diagnostico. La Risonanza magnetica contribuisce alla diagnosi eziologica identificando possibili patologie sottese all'epilessia. Le neuroimmagini funzionali si avvalgono di esami come la Tomografia Computerizzata ad Emissione Singola di Fotoni (SPECT), la Tomografia a emissione di positroni (PET), la Spettroscopia con tecnica di Risonanza Magnetica (MRS) e la Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI), che consentono di valutare le alterazioni delle strutture interessate dai processi epilettici. Infine, la valutazione neuropsicologica è volta a valutare il livello cognitivo del paziente e le singole abilità in compiti specifici, è di particolare rilievo in età evolutiva e durante lo studio pre-chirurgico (Fisher, 2017). Inoltre, l'assistenza psicologica è utile per ridurre l'impatto psicologico che la diagnosi comporta e riveste importanza nel confronto tra la situazione di partenza e la successiva (Patrikelis, 2018).

2. RIABILITAZIONE COGNITIVA IN PAZIENTI CON EPILESSIA TEMPORALE

2.1 Plasticità

I programmi di riabilitazione cognitiva si sono rivelati efficaci, in pazienti con epilessia nei domini della memoria e dell'attenzione e dovrebbero essere incorporati in programmi di cura completi (Chung, 2014).

Le terapie non farmacologiche di tipo cognitivo, come altri tipi di trattamento, fondano i loro presupposti teorici sulla plasticità cerebrale (Parente,2017).

L'etimologia della parola plasticità deriva dal greco "plassein" e letteralmente significa modellare. A partire dagli anni Settanta è stato dimostrato che i processi riorganizzativi, a carico del sistema nervoso centrale o periferico, possono verificarsi sia per dinamiche fisiologiche legate all'apprendimento che per dinamiche patologiche, permettendo la riorganizzazione e il recupero, a breve e lungo termine, di funzioni perse o danneggiate. (Duffau, 2005).

Le prime osservazioni risalgono a Ramon y Cajal che nell'Ottocento scrisse che l'apprendimento per essere tale richiedesse la formazione di nuove connessioni fra neuroni (Kandel, 2001). Tuttavia, per più di un secolo il cervello è stato considerato come rigido, immutabile e determinato geneticamente. Secondo questa visione, che affonda le sue radici nel concetto di epigenesi predeterminata, l'ambiente non ha nessuna influenza sul funzionamento e sullo sviluppo dell'individuo, perché è la configurazione genetica a predisporre lo sviluppo di funzioni e solo successivamente di comportamenti (Boninelli,2016). Secondo questa visione i pazienti affetti da patologia erano considerati impossibilitati al recupero funzionale (Ramachandran, 1993). La visione tradizionale è stata progressivamente messa in dubbio dalle evidenze di pazienti che in seguito a una lesione neurologica mostrano un recupero funzionale. Grazie allo sviluppo, negli anni Sessanta, di strumenti non invasivi per lo studio del sistema nervoso e dell'attività celebrale è stato confermato che il cervello è un organo dinamico e plastico, capace di modificarsi sia strutturalmente che funzionalmente. La comprensione dei processi

neuroplastici ha origine dagli studi in vitro su modelli animali sperimentali e solo successivamente, con l'avvento del neuroimaging, sono stati indagati anche nell'uomo (Patrikelis, 2018). La visione moderna sostiene invece l'interdipendenza tra la dimensione genetica e la dimensione ambientale nella strutturazione dell'individuo, dimostrando l'infondatezza del paradigma tradizionale.

2.1.1 il contributo di Merzenich e Ramachandran

Prima degli anni Ottanta la struttura del campo recettivo e la topografia dell'adulto erano considerate stabili e resistenti alla deprivazione sensoriale o all'arricchimento. Questa visione è mutata dagli anni Ottanta, periodo nel quale è stato dimostrato che le vie neurali dei primati adulti si riorganizzano a seguito di lesione ai nervi periferici e prove empiriche di questa modificabilità derivano da studi su primati che hanno subito un'amputazione o una deafferentazione degli arti in seguito alla quale la corteccia somatosensoriale primaria si è riorganizzata (Merzenik & Kass). In maniera analoga anche nell'uomo attraverso studi magnetoencefalografici è stata dimostrata l'organizzazione somatotopica della corteccia somatosensoriale e la sua riorganizzazione in seguito a una lesione. Merzenich, è considerato il padre del concetto di plasticità e ha studiato il processo tramite modelli animali dimostrando che la riorganizzazione corticale è associata al potenziamento a lungo termine dei neuroni (Merzenich et al., 1983).

Nell'uomo la riorganizzazione delle mappe somatosensoriali è stata studiata con l'ausilio di tecniche di neuroimaging non invasive, come la magnetoencefalografia, che analizza i campi magnetici generati dalle correnti elettriche dei neuroni. Ramachandran nel 1993 ha esaminato il caso del paziente VQ, un ragazzo di 17 anni, che in seguito all'amputazione del braccio sinistro, sei cm sopra il gomito, avverte sensazioni all'arto mancante quando viene stimolato con un ago sulle porzioni cutanee del volto. Il paziente preserva nell'emisfero sinistro la rappresentazione estesa della faccia, della mano, contigue a livello corticale, e della porzione superiore del braccio, mentre nell'emisfero destro, controlaterale alla

lesione, è assente la rappresentazione della mano con un'espansione invece della rappresentazione della faccia (Ramachandran, 1993). Quattro settimane dopo l'intervento stimolando con un ago le porzioni cutanee della faccia, in particolare della guancia, del labbro superiore e inferiore riferisce una sensazione tattile, un formicolio, a livello della mano amputata. In particolare, in seguito alla stimolazione della guancia riferisce di percepire sensazioni tattili sul pollice, mentre se la stimolazione è a livello del labbro inferiore riferisce una sensazione al dito mignolo e sull'indice se la stimolazione è applicata al labbro superiore (Ramachandran, 1993). Gli esperimenti citati in precedenza convergono nel considerare la riorganizzazione dei circuiti neurali, un processo continuo. Il fenomeno di riorganizzazione è stato spiegato da Ramachandran e da Merzenich come una conseguenza della riorganizzazione della corteccia somatosensoriale già dopo quattro settimane dopo l'intervento. Alla base della riorganizzazione corticale sono stati ipotizzati due diversi meccanismi neurali:

- 1) Secondo la prima teoria di "sprouting sinaptico" i neuroni sensoriali (ad esempio nella zona della mano) privati dell'input sensoriale, secernono fattori neurotrofici che danno origine alla proliferazione (germinazione) di collaterali degli assoni con conseguente formazione di sinapsi nelle aree adiacenti e quindi la crescita di fibre nervose che raggiungono nuove terminazioni cellulari.
- 2) Secondo la teoria di smascheramento o inibizione di sinapsi preesistenti "unmasking sinaptico" alcune sinapsi restano latenti. L'input indesiderato potrebbe essere soggetto a inibizione tonica presinaptica (tramite, ad esempio, un interneurone inibitorio) da parte degli assoni "corretti" che provengono dalla mano

2.1.2 potenziamento e depressione a breve e lungo termine

La plasticità sinaptica è il meccanismo con cui il sistema nervoso si modifica, potenziando o deprimendo le sinapsi. In base alla durata temporale delle modifiche la plasticità sinaptica si distingue in potenziamento e depressione, rispettivamente a breve e lungo termine. Quando la modificazione della trasmissione sinaptica è inferiore a trenta minuti la plasticità è definita a breve termine, mentre si parla di facilitazione sinaptica se i tempi di modificazione della trasmissione sono molto brevi (pochi secondi o minuti). In quest'ultimo caso due o più potenziali d'azione raggiungono il terminale di un assone in successione, determinando un progressivo aumento della quantità di neurotrasmettitore rilasciato da ogni potenziale d'azione e aumentando l'efficacia della trasmissione sinaptica (Aicardi, 2004).

Il potenziamento è a lungo termine (LPT) quando la trasmissione sinaptica supera i trenta minuti di tempo, mantenendosi anche per giorni, settimane, mesi o anni.

La scoperta del potenziamento a lungo termine è avvenuta nel 1973 da Bliss e Lomo, che hanno dimostrato per la prima volta come una breve stimolazione ad alta frequenza (100 Hz) in un fascio di assoni che collega la corteccia entorinale con il giro dentato dell'ippocampo determina l'incremento dell'ampiezza del potenziale di campo sinaptico eccitatorio evocato da un singolo stimolo elettrico. Il potenziamento a lungo termine viene definito early-LTP se si mantiene da trenta minuti a tre ore oppure late-LTP se si mantiene per un tempo maggiore a tre ore. Il potenziamento a lungo termine è caratterizzato da tre proprietà basilari:

- La cooperatività;
- L'associatività;
- La specificità dell'afferenza;

La cooperatività è l'attivazione, non di una singola fibra presinaptica, ma di un numero ampio di fibre che cooperano nell'indurre nel neurone postsinaptico. Esistono soglie di cooperatività perché l'attivazione di un numero intermedio di

fibre evoca un potenziamento post-tetnico, dalla durata di pochi minuti, o un potenziamento a breve termine che non supera i venti minuti di tempo. Secondo la seconda propriet, l'associativit, è possibile indurre LTP con uno stimolo debole, al di sotto della soglia per il LTP, se è associato a uno stimolo intenso somministrato ad un'altra afferenza che converga sulla stessa cellula. Infine, il LTP è specifico per l'afferenza perch le fibre che non sono attivate durante la stimolazione ad alta frequenza non condividono il potenziamento indotto nell'afferenza stimolata. Quindi per indurre la modificazione plastica di una sinapsi è necessaria la coincidenza temporale dell'attivazione della sinapsi e una depolarizzazione dello stesso neurone postsinaptico nella regione cellulare in cui si trova il contatto sinaptico. Le sinapsi eccitatorie piú studiate usano come neurotrasmettitore il glutammato. I recettori per il glutammato si distinguono in Ionotropici suddivisi a loro volta in AMPA, NMDA e Kaniato e in Metabotropico (mGluR). Nonostante tutti i recettori rispondano allo stesso neurotrasmettitore, hanno funzioni differenti. I recettori Ionotropici usano i canali ionici per generare un potenziale post-sinaptico eccitatorio (epsp), mentre i recettori metabotropici, modulano la dimensione e la natura della loro risposta. I recettori AMPA e NMDA, basati su sinapsi glutammatergiche, sono maggiormente coinvolti nei processi di apprendimento. Quando il glutammato si lega ai recettori AMPA, che agiscono rapidamente, i recettori aprono i canali ionici per produrre un potenziale eccitatorio postsinaptico transitorio e il glutammato resta legato ai recettori AMPA per una frazione di secondo, successivamente si distacca, i canali ionici si chiudono e il potenziale elettrico ritorna allo stato originale. La depressione della trasmissione sinaptica è indotta da una stimolazione dei neuroni presinaptici a bassa frequenza (1-5Hz). Si distingue tra la depressione a breve termine (STD) se si mantiene per meno di trenta minuti o a lungo termine (LTD) se si mantiene per un tempo superiore a tre ore.

2.1.3 Approcci riabilitativi: approccio globale e di compensazione

La riabilitazione cognitiva è stata utilizzata per trattare pazienti con epilessia dall'ultimo decennio. Tra le patologie che traggono profitto dagli interventi di riabilitazione cognitiva rientrano l'ictus cerebrale, la demenza, il trauma cranico e l'epilessia (Patrikelis, 2018).

La neuropsicologia nell'area dell'epilessia studia il rapporto tra epilessia e funzioni corticali superiori, i deficit cognitivi, i rapporti con i sintomi, la diagnosi differenziale, la comorbidità psichiatrica, la farmacoterapia, il declino sociale associato e gli interventi neuroriabilitativi intesi sia come recupero cognitivo, che come compensazione del deficit (Patrikelis, Gatzonis, 2018).

La riabilitazione cognitiva è stata definita come "qualsiasi strategia o tecnica di intervento che intende riabilitare i pazienti e le loro famiglie volta a gestire, bypassare e ridurre i deficit cognitivi precipitati da lesioni al cervello"(Wilson, 1989). Perciò la riabilitazione è volta a compensare le funzioni compromesse, migliorare la vita del paziente e rafforzare le capacità residuali.

I pazienti con l'epilessia spesso si trovano ad affrontare una vasta gamma di limitazioni nell'autonomia, nella scuola, nelle situazioni sociali e nell'occupazione, principalmente a causa dei deficit cognitivi causati dal disturbo, in particolare a carico della memoria e dell'attenzione.

Una testimonianza deriva da un paziente di 29 anni affetto da epilessia al lobo temporale di sinistra che riporta: " *Non riesco più a trovare le parole che voglio dire e scrivere. Quando parlo spesso uso parole sbagliate le quali rendono il mio discorso incomprensibile. Amici e colleghi si mettono a ridere e io mi arrabbio.*" (Zeman et al.,2010).

Nella maggior parte dei pazienti con epilessia sembra essere compromesso più di un dominio cognitivo come il linguaggio, la velocità psicomotoria, verbale, la memoria episodica e le funzioni esecutive, ma la memoria e l'attenzione sono i due domini che più frequentemente sono colpiti dal disturbo. Inoltre, la natura e la

gravità deficit cognitivi non dipendono solo dall'entità e dalla natura del danno cerebrale o della disfunzione, ma anche dalle caratteristiche della personalità (ad esempio il nevrotico), dalle reazioni psicologiche del paziente (ad esempio ansia e depressione), dall'ambiente del paziente (fisico) e ultimo ma non meno importante, dalle aspettative del paziente (ad esempio, ritorno al lavoro o all'istruzione) (Pons, 2006). Gli approcci riabilitativi si distinguono in:

- 1) Approccio globale;
- 2) Approccio di compensazione;

L'approccio globale ("memoria come muscolo mentale") consiste nella pratica ripetuta di compiti di memoria con l'idea che ciò migliori la capacità della memoria. Tuttavia, in generale, con questo metodo i pazienti migliorano chiaramente la performance al compito (ad esempio l'apprendimento tramite elenco di parole), ma l'apprendimento non si generalizza alle attività di memoria non addestrate in un altro dominio (ad esempio, ricordare i nomi). Questo approccio è utile solo se l'attività di allenamento è un compito di memoria giornaliero rilevante per il paziente (ad esempio trovare un percorso per il bagno in ospedale).

L'approccio di compensazione è il più utilizzato e in esso ai pazienti vengono insegnate strategie mnemonico specifiche attraverso l'ausilio di sistemi di archiviazione di memoria esterna come agende e diari o la riorganizzazione dell'ambiente in modo che i pazienti non debbano fare affidamento solo sulla memoria per svolgere le attività quotidiane (Rohling, 2009).

Nell'approccio compensativo il deficit funzionale viene controbilanciato con nuove strategie di apprendimento o l'utilizzo di ausili esterni. Un buon esempio è la tecnica di visualizzazione per ricordare le relazioni nome-faccia. In questa strategia si cerca di creare un'associazione visiva tra il nome e le caratteristiche specifiche del viso degli altri. Nella pratica clinica è chiaro che questo tipo di strategie di compensazione funzionano, ma non sono facili.

Inoltre, esistono due tipi di strategie di memoria interna: strategie verbali e

strategie di immagini visive. Gli effetti positivi ipotizzati di queste strategie si basano sui principi secondo cui queste strategie portano ad un livello più profondo di elaborazione delle informazioni da ricordare, si concentrano sul collegamento di elementi isolati attraverso le associazioni e arricchiscono le informazioni memorizzate con ulteriori segnali di recupero. Esempi ben noti di immagini visive sono le associazioni faccia-nome, citati in precedenza, e il metodo Loci. Con il metodo Loci i bit di informazione sono mentalmente collocati in un luogo ben noto (ad esempio una stanza). Ricordare questi bit di informazioni viene fatto rivisitando mentalmente lo stesso posto piuttosto che trovare le informazioni nei luoghi in cui le hai archiviate in precedenza. La strategia delle immagini visive può essere utilizzata anche per la memoria prospettica. Strategie verbali ben note sono il metodo PDLST per ricordare il testo (Anteprima: prima lettura, Domande: fare domande sul contenuto, Leggi: leggi di nuovo e rispondi alle domande, Stato: ripeti il contenuto e Test: rispondi di nuovo alle domande) o l'uso di acronimi per ricordare sistematicamente tutti i tipi di informazioni.

2.2 Epilessia e alterazioni neuropsicologiche

Le alterazioni cognitive descritte nei pazienti epilettici sono correlate a problemi di attenzione, concentrazione, velocità di elaborazione più lenta, difficoltà di linguaggio, deficit nelle funzioni esecutive e problemi di memoria (Ponds & Hendriks, 2006). A queste alterazioni si deve aggiungere la percezione soggettiva dei pazienti, che solitamente è correlata a problemi di ritardo psicomotorio, disturbi dell'attenzione o difficoltà del linguaggio (denominazione e fluidità verbale). Tuttavia, la lamentela principale si riferisce alla perdita di memoria, che sembra essere indipendente dal tipo di epilessia o dal suo controllo, sia farmacologico che chirurgico (Uijl et al., 2006).

La prevalenza di problemi di memoria nei casi di epilessia è stata stimata al 20-50% e più della metà dei pazienti inviati per un esame neuropsicologico riferisce difficoltà di memoria nella vita quotidiana (Halgren et al., 1991).

La natura e la gravità del deficit cognitivo non solo derivano dal tipo e dall'entità del danno cerebrale ma anche da una combinazione di effetti positivi e negativi, personalità, cambiamenti comportamentali, motivazione, compliance, famiglia supporto e ambiente fisico. (Choi, 2013)

Diversi studi (Vermeulen et al., 1993; Hendriks et al., 2002) hanno confermato che non vi è correlazione tra la percezione soggettiva dei pazienti e le prestazioni oggettive ai test di memoria standardizzati. Al contrario, hanno trovato correlazioni tra lo stato affettivo-emotivo (ansia e depressione) e alcuni tratti della personalità (nevroticismo) con il livello di disturbo soggettivo, per cui è più probabile che i pazienti che segnalano disturbi di memoria soffrano di depressione o ansia rispetto a chi non segnala difficoltà di memoria. In uno studio in cui, prima della valutazione neuropsicologica, ai pazienti veniva chiesto apertamente di possibili difficoltà cognitive, è stata trovata una coincidenza del 53% tra i risultati e le loro lamentele, la maggior parte delle quali riferite a difficoltà di memoria, accesso al vocabolario (sensazione di "punta della lingua") e concentrazione (durante la lettura, lo studio o l'esecuzione di calcoli). D'altra parte, l'80% di loro è stato in grado di mantenere una vita lavorativa normalizzata nonostante i test abbiano rilevato qualche tipo di alterazione cognitiva nel 91% di loro (López-Hernández et al., 2006).

Sebbene alcuni autori considerino moderata la gravità di queste alterazioni, il loro impatto sul funzionamento nella vita quotidiana dei pazienti può essere molto rilevante in attività specifiche come la guida, o quando le funzioni colpite erano già vulnerabili, come la memoria (Aldenkamp e Vermeulen, 2002).

Inoltre, possono comparire alterazioni comportamentali ed emotive, come l'irritabilità e l'iperattività a quelle già citate sull'umore (Loring e Meador, 2007).

2.3 Epilessia del lobo temporale

Una delle epilessie più studiate sul piano neuropsicologico è l'epilessia del lobo temporale a causa dell'elevata incidenza di disturbi cognitivi, emozionali e psichiatrici che comporta (Magnano, 2007).

La maggior parte degli studi sulla cognizione e l'epilessia si occupano di pazienti con epilessia focale del lobo temporale, in quanto le caratteristiche dell'epilessia temporale sembrano meglio comprese rispetto ad altri tipi di epilessie focali a causa dell'elevata incidenza con cui il disturbo si manifesta.

Engel nel 2001 ha stimato che il 60% dei pazienti adulti affetti da epilessia parziale soffre anche di epilessia temporale (Engel, 2001). Inoltre, è una delle epilessie più studiate a causa dell'elevata incidenza di disturbi cognitivi, emozionali e psichiatrici. L'International League against epilepsy (ILAE) ha distinto le epilessie del lobo temporale in:

- 1) Epilessia del lobo temporale mesiale (mTLE);
- 2) Epilessia del lobo temporale laterale (iTLE);

L'epilessia del lobo temporale mesiale (mTLE) è un disturbo focale in cui i pazienti soffrono di frequenti crisi epilettiche che compromettono la coscienza, ampi deficit neuro cognitivi e ridotta qualità della vita (Englot, 2020). Nell'epilessia mesiale le crisi insorgono nell'ippocampo, nell'amigdala e nel giro para ippocampale, mentre le crisi nell'epilessia del lobo temporale laterale insorgono nella neocorteccia. Le crisi nell'epilessia del lobo temporale mesiale sono caratterizzate dalla presenza di aure con sensazione epigastrica ascendente o disagio addominale e déjà vu, jamais vu e paura e possono essere accompagnate da una sgradevole percezione olfattiva o gustativa. Inoltre, le crisi possono manifestarsi isolatamente o essere seguite dalla progressiva alterazione dello stato di coscienza e automatismi oro-alimentari (masticazione, deglutizione, movimenti della lingua e delle labbra) e manuali. Nelle crisi sono comuni pallore, arrossamento e tachicardia e la durata delle crisi tende ad essere maggiore che nel caso delle crisi temporali laterali ed è raro che si

generalizzino a una crisi bilaterale.

La crisi nel lobo temporale laterale origina con un'aura uditiva iniziale, ad esempio un ronzio, che può essere percepito solo attraverso un orecchio suggerendo che la crisi inizia nell'emisfero controlaterale, ma durante la crisi possono anche verificarsi aure visive, contrariamente a quanto accade con le crisi temporali mesiali di durata più breve. Inoltre, la crisi può diffondersi e presentare caratteristiche motorie come distonia degli arti superiori, spasmi facciali o smorfie. La generalizzazione della crisi è più comune che nell'epilessia del lobo temporale mesiale. I deficit cognitivi più frequenti in pazienti con epilessia del lobo temporale comprendono:

- 1) Deficit di immagazzinamento a lungo termine;
- 2) Deficit di richiamo del materiale mnestico;
- 3) Difficoltà di apprendimento;
- 4) Deficit attentivi;
- 5) Deficit di denominazione;
- 6) Deficit visuospatiali;
- 7) Deficit di funzioni esecutive;

In particolare, la memoria dichiarativa risulta ampiamente compromessa, a causa del coinvolgimento del sistema temporo-limbico, anche se la memoria episodica lo è maggiormente rispetto a quella semantica (Helmstaedter, 2002). I deficit di apprendimento e memoria in pazienti con epilessia temporale sinistra sono soprattutto di natura verbale, a differenza invece dei pazienti con epilessia temporale destra che manifestano principalmente deficit di memoria visiva, ma non di memoria verbale (Lacritz, 2002). Gli studi hanno evidenziato un'associazione tra la tipologia del disturbo di memoria (verbale e non verbale) e il lato del focolaio epilettico (sinistro e destro). Jambaqué et al., hanno dimostrato che i soggetti con focolaio epilettico destro, rispetto ai soggetti con focolaio sinistro, mostrano una compromissione della memoria visiva più pronunciata rispetto ai deficit di

memoria verbale (Jambaqué et al., 1993). Tuttavia, studi recenti, condotti con 43 soggetti (21 con focolaio sinistro e 22 con focolaio destro), hanno messo in evidenza che i disturbi di memoria non risentono della specializzazione emisferica (Gonzales et al., 2007). Gli autori hanno somministrato a 43 soggetti con epilessia del lobo temporale una batteria di test di memoria concludendo che solo la memoria legata al riconoscimento dei volti è inferiore nel gruppo di soggetti con focolaio destro rispetto al gruppo con focolaio sinistro.

Indipendentemente dalla localizzazione del focolaio epilettico le alterazioni cognitive sono una frequente conseguenza di diverse forme di epilessia, con un'associazione che è stata descritta dalla letteratura (Aldenkamp et al., 1990; Hermann e Seidenberg, 2007).

Secondo Rijckvorsel (2006) la cognizione può essere definita come la capacità del cervello di elaborare le informazioni in modo accurato e di programmare il comportamento, risolvere problemi, memorizzare informazioni o focalizzare l'attenzione. A un livello superiore, implica affrontare situazioni complesse in modo creativo trascendendo dalle circostanze immediate per anticipare le azioni future. Negli adulti i disturbi sono più frequentemente a carico delle funzioni mnesiche, rallentamento ideomotorio e deficit di attenzione mentre nei bambini e negli adolescenti i disturbi cognitivi sono più frequenti e sono associati a difficoltà di apprendimento, problemi del linguaggio e difficoltà nell'adattamento sociale e professionale (Rijckvorsel, 2006).

Strauss ha identificato i principali fattori di rischio che contribuiscono al declino cognitivo:

- 1) L'età all'esordio;
- 2) La frequenza delle convulsioni (predittore primario nella memoria e nel linguaggio);
- 3) L'eziologia;
- 4) La durata;

5) L'uso di farmaci antiepilettici;

Nel 2020 Englot, Morgan & Chan hanno osservato che nonostante le convulsioni in mTLE (Lobo temporale mediale) abbiano origine focale nell'ippocampo o nell'amigdala, i pazienti mTLE mostrano deficit cognitivi estesi oltre la funzione del lobo temporale, come il declino della funzione esecutiva, la velocità di elaborazione cognitiva e l'attenzione, nonché una diminuzione diffusa del metabolismo neocorticale e della connettività funzionale. Date le precedenti osservazioni che i pazienti mTLE mostrano menomazioni nella vigilanza e che le convulsioni possono interrompere l'attività e la connettività a lungo raggio delle strutture cerebrali subcorticali coinvolte nella regolazione della vigilanza, propongono che le reti di attivazione subcorticale alla base della vigilanza giochino un ruolo critico nel mediare gli effetti cognitivi del mTLE focale (fig.7)

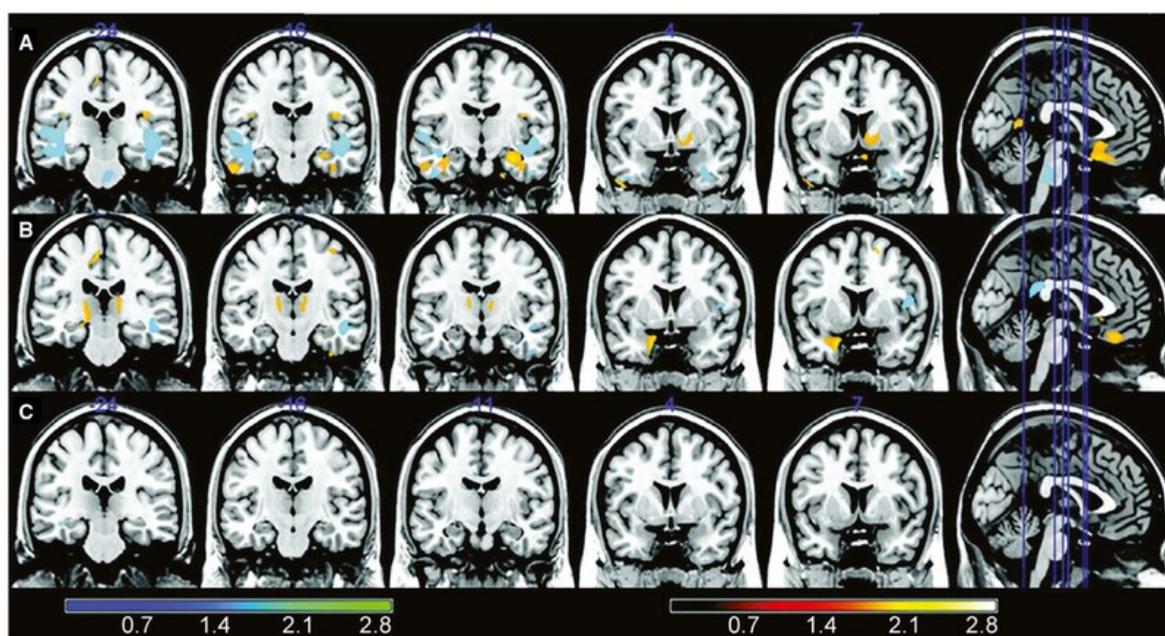


Figura 7: La morfometria basata su voxel (VBM) analizza confrontando la prima e la seconda risonanza magnetica (MRI) di pazienti con epilessia del lobo temporale mediale sinistro (riga A), destro (riga B) e controlli sani (riga C) [Englot & Morgan, 2020]

L'analisi VBM (morfometria basata su voxel) di pazienti con mTLE sinistro (riga A) ha dimostrato una significativa riduzione della materia grigia nell'ippocampo omolaterale, nel giro paraippocampale e nei lobi temporali, nelle regioni frontali bilaterali e nel cervelletto, nella regione occipitale controlaterale, nel giro

fusiforme e nel cingolato. I pazienti con mTLE destro (riga B) hanno avuto una significativa riduzione del volume della materia grigia nelle regioni del giro fusiforme, del cervelletto e delle regioni occipitale e frontale, talamo bilaterale, regione frontale e regione parietale controlaterale. Un test t di Student per dati appaiati che confronta la prima e la seconda risonanza magnetica del gruppo di controllo (riga C) ha mostrato solo una piccola area significativa di riduzione del volume nella sostanza bianca del lobo temporale destro.

2.4 Fenotipi cognitivi in pazienti con epilessia del lobo temporale

Hermann e collaboratori hanno identificato tre fenotipi cognitivi distinti nell'epilessia del lobo temporale. I pazienti con epilessia (n = 96) e controlli sani (n = 82) sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica completa (fig.8).

| Domain | Ability | Test |
|-------------------------|-----------------------|---|
| Intelligence | Verbal | WAIS-III Verbal IQ ¹ |
| | Nonverbal | WAIS-III Performance IQ ¹ |
| Language | Confrontation naming | Boston Naming Test ¹ |
| | Verbal fluency | Controlled Oral Word Fluency ¹ |
| Visuoperceptual | Facial discrimination | Facial Recognition Test ¹ |
| | Spatial judgment | Judgment Line Orientation ¹ |
| Immediate memory | Auditory Memory | WMS-III ¹ |
| | Visual Memory | WMS-III ¹ |
| Delayed memory | Auditory memory | WMS-III ¹ |
| | Visual memory | WMS-III ¹ |
| Executive function | Problem solving | Wisconsin Card Sort ² |
| | Response inhibition | Stroop Interference Test ¹ |
| | Speeded psychomotor | Trail Making Test (B) ³ |
| | Working memory | WMS-III Working Memory ¹ |
| Motor/psychomotor speed | Speeded fine motor | Grooved Pegboard ³ |
| | Speeded psychomotor | Trail Making Test (A) ³ |

Note. ¹number correct, ²perseverative responses, ³time to completion.

Figura 8: valutazione neuropsicologica completa in pazienti con epilessia temporale: sono stati valutati i domini dell'intelligenza (WAIS-III), del linguaggio (Boston Naming Test, Controlled Oral Word Fluency), visuoperceptivi (Facial Recognition Test, Judgment Line Orientation), la memoria immediata (WMS-III), la memoria ritardata (WMS-III), le funzioni esecutive (WCT, Stroop Interference Test, TMT, WMS-III) e la velocità psicomotoria (Grooved Pegboard, TMT) [Herman et al., 2007]

I punteggi dei test per i soggetti con epilessia sono stati raggruppati in domini cognitivi (intelligenza, linguaggio, visuopercezione, memoria immediata e ritardata, funzione esecutiva e velocità cognitiva / psicomotoria).

L'analisi dei cluster ha rivelato tre fenotipi cognitivi diversi (fig.9) nei pazienti con epilessia temporale:

- 1) Pazienti con alterazioni minime (47% dei soggetti);
- 2) Pazienti con compromissione selettiva della memoria (24%);
- 3) Pazienti con affezioni nella memoria, nelle funzioni esecutive e nella velocità di processamento delle informazioni (29%);

Le caratteristiche del profilo specifico dei fenotipi cognitivi identificati hanno implicazioni per lo studio delle complicanze neurocomportamentali dell'epilessia.

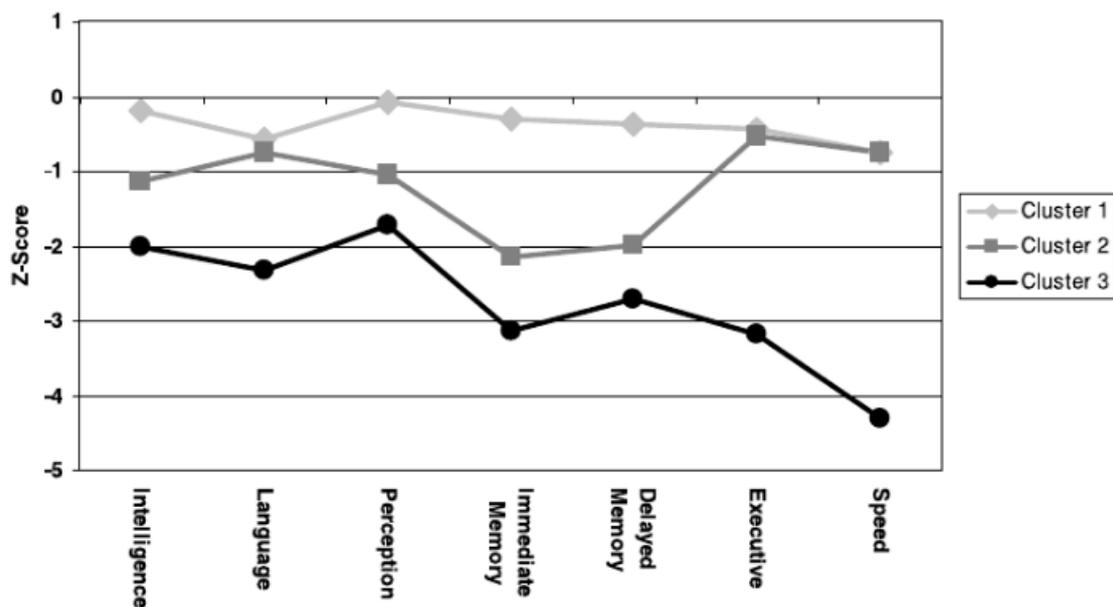


Figura 9: cluster 1, cluster 2 e cluster 3 a confronto. Il cluster uno mostra un pattern di compromissione cognitiva minima rispetto ai controlli, ma i punteggi sono inferiori al Qi medio. il cluster due, come si osserva dal grafico, presenta deficit di memoria immediata e ritardata con un Qi significativamente inferiore ai valori medi. I soggetti appartenenti al cluster tre mostrano un funzionamento compromesso in tutti i domini cognitivi. [Herman et al., 2007]

Nel cluster uno, composto da 44 partecipanti, il campione mostra un pattern di compromissione cognitiva minima rispetto ai controlli, non emergono differenze significative nell'intelligenza, nella percezione e nella memoria immediata. Tuttavia, il campione ha ottenuto punteggi inferiori, statisticamente significativi, rispetto ai controlli nei domini del linguaggio ($p = .002$), nella memoria ritardata ($p = .01$), nelle funzioni esecutive ($p = .025$) e nella velocità cognitivo-psicomotoria ($p = .006$). All'interno del gruppo i contrasti a coppie indicavano che i domini della memoria ritardata ($p = .011$), del linguaggio ($p = .001$) e della funzione esecutiva ($p = .006$) erano significativamente più bassi del QI medio.

Nel secondo cluster, composto da 23 partecipanti, si osserva un notevole deterioramento della memoria (circa due deviazioni standard al di sotto dei punteggi medi dei controlli). All'interno del gruppo i contrasti a livello di gruppo hanno confermato che solo la memoria immediata ($p = .034$) e ritardata ($p = .023$) erano significativamente inferiori al QI medio. I domini della memoria erano anche significativamente più bassi rispetto a tutti gli altri domini cognitivi. Inoltre, i soggetti del Cluster 2 hanno ottenuto un punteggio simile ai soggetti del Cluster 1 nei domini esecutivi e linguistici ($p > .05$).

Il cluster tre era composto da 27 partecipanti che mostravano un pattern di compromissione cognitiva da moderata a grave. I soggetti del cluster tre hanno ottenuto punteggi inferiori rispetto ai controlli in tutti i domini cognitivi e risultati significativamente peggiori rispetto a entrambi i gruppi del cluster uno e due in tutti i domini cognitivi. Nel contesto di questa menomazione generalizzata, i confronti a coppie di gruppo hanno indicato che rispetto al QI, i soggetti del Cluster tre hanno mostrato menomazioni significative nella memoria ($p < .004$), nella capacità psicomotoria accelerata ($p < .001$) e nella funzione esecutiva ($p < .001$). Tuttavia, poiché le convulsioni precoci possono indurre deficit permanenti e aumentare la suscettibilità alle convulsioni e che l'esposizione prolungata all'attività neurale anomala durante un periodo critico di maturazione cerebrale può interrompere i cambiamenti strutturali e funzionali nel cervello, le

menomazioni diffuse sono più spesso documentate nei bambini con problemi aggiuntivi (rispetto agli adulti) come difficoltà di apprendimento, scarso esito accademico, problemi di comportamento e ristagno o deterioramento del linguaggio.

2.5 Valutazione neuropsicologica in pazienti con epilessia

La valutazione neuropsicologica viene effettuata, nella prassi clinica, dal neuropsicologo, il quale ha il compito di formulare ipotesi diagnostiche per selezionare gli strumenti volti a esaminare i processi cognitivi e verificare l'ipotesi diagnostica.

Un assessment efficace si compone di varie fasi: il colloquio clinico con il paziente, la valutazione dell'anamnesi neuropsicologica, la valutazione comportamentale, la valutazione funzionale e la somministrazione di test neuropsicologici adeguati con la valutazione. La scelta dei metodi di assessment dipende da numerose variabili: la natura dei sintomi e della patologia, la gravità del danno, l'età dell'esaminato, il setting o il contesto di valutazione e gli specifici obiettivi della valutazione.

La valutazione neuropsicologica con pazienti epilettici ha l'obiettivo di:

- 1) Identificare, descrivere e interpretare le disfunzioni e/o i deficit cognitivi;
- 2) Rilevare le potenzialità e le riserve cognitive del paziente;
- 3) Contribuire alla diagnosi differenziale di disordini neuropsichiatrici e/o neuroevolutivi;
- 4) Rilevare le conseguenze neurocomportamentali degli interventi psicofarmacologici;
- 5) Determinare un punto di partenza e fare una prognosi riguardo all'evoluzione dei deficit neuropsicologici;
- 6) Istituzione di un programma di riabilitazione individualizzato basato sulla conoscenza dei limiti, ma anche delle capacità preservate, che consente di

ottimizzare il funzionamento autonomo e migliorare la qualità della vita del paziente.

Tra il paziente e lo specialista è funzionale che si crei un legame di fiducia, indispensabile per la validità delle misurazioni, che sembrano risentire anche dell'effetto della motivazione (Panayiotis, 2018).

In questo processo di valutazione, è consuetudine effettuare una valutazione completa di tutti gli aspetti cognitivi, comportamentali ed emotivi dei pazienti per evitare interpretazioni distorte dei risultati ottenuti. A tal fine, è necessario utilizzare insieme misure quantitative, principalmente test standardizzati, nonché misure qualitative.

Queste ultime derivano dall'osservazione da parte del neuropsicologo del modo in cui la persona esegue questi test, cioè il processo e non esclusivamente il risultato. Dato che la maggior parte dei test neuropsicologici sono multifattoriali, ovvero coinvolgono vari processi cognitivi, concentrandosi esclusivamente sul punteggio finale in un dato test e ignorare il modo in cui la persona lo risolve, ridurrebbe il potere interpretativo degli esami neuropsicologici. Essendo le funzioni cognitive correlate, focalizzando l'attenzione sul processo e non sul risultato, è possibile determinare in che misura una funzione può interferire nell'esecuzione di un determinato compito che in linea di principio è destinato a misurare una funzione diversa. Così, ad esempio, una persona può fallire nei compiti di memoria episodica verbale se ha così tante difficoltà nell'evitare i distrattori (attenzione selettiva) che non riesce a codificare le informazioni fornite, quindi non riuscirà nemmeno a memorizzarle e recuperarle in seguito. In questo caso, solo se possiamo eliminare l'artefatto che è la distrazione, possiamo parlare della capacità di memoria episodica di quel paziente. La stessa cosa di solito accade in quei test in cui la correzione viene eseguita secondo la sua risoluzione in un tempo predeterminato. Se permettiamo alla persona di utilizzare il tempo necessario, è possibile discriminare tra il deterioramento della funzione per completare tale compito e la presenza di una velocità di elaborazione ed esecuzione rallentata. D'altra parte, è

conveniente raccogliere informazioni sull'impatto che le alterazioni neuropsicologiche producono sull'indipendenza funzionale e l'adattamento psicosociale della persona (López-Hernández et al., 2003).

Queste valutazioni funzionali, solitamente costituite da questionari con moduli paralleli per il paziente e la famiglia, consentono di valutare la performance in uno specifico compito e situazione, il che facilita l'inferenza sulla reale capacità della persona nelle attività quotidiane, conferendogli maggiore validità ecologica (Casanova, 2005).

La prestazione del paziente viene valutata analizzando i risultati ai compiti somministrati, espressi in forma di punteggio poi confrontati con i punteggi normativi relativi all'età e al livello di scolarità.

La valutazione neuropsicologica non è quindi una procedura meccanicistica, ma a contrario deve essere adeguata alla storia clinica del paziente, prendendo in esame parametri di tipo psicologico, sociale, culturale, familiare, demografico, cognitivo, evolutivo, neuromorfologico, neurofisiologico e farmacologico.

La valutazione deve essere multicomponentiale e considerare il paziente secondo una prospettiva psicologica, oltre che strettamente neuropsicologica considerando anche le reazioni emotive del paziente.

Inoltre, la valutazione viene distinta tra pazienti che rispondono alla cura farmacologica e pazienti invece candidati alla terapia chirurgica a causa della farmacoresistenza. Nel caso di pazienti rispondenti ai farmaci, e quindi non candidati alla terapia chirurgica, la valutazione neuropsicologica ha l'obiettivo di rilevare le capacità cognitive del paziente e disordini cognitivi definendo un profilo neurocomportamentale e progettando un piano individualizzato di riabilitazione neurocognitiva.

A contrario nel caso di pazienti con epilessia farmacoresistente, l'obiettivo della valutazione consiste nella rilevazione di deficit cognitivi e individuare il substrato neuroanatomico sottostante demarcando la zona di deficit funzionale, ovvero le aree che durante il periodo interictale presentano una disfunzione. L'esame nei

pazienti farmacoresistenti combina le informazioni localizzatorie alle informazioni derivanti dagli esami di monitoraggio preoperatorio per evidenziare le aree cerebrali di interesse.

La combinazione di queste misure consente al neuropsicologo di ottenere una visione globale del funzionamento del soggetto valutato.

Per questa ragione la valutazione neuropsicologica dovrebbe essere il più possibile completa esaminando le principali funzioni cognitive: funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali, memoria e apprendimento e linguaggio.

2.5.1 funzioni esecutive

Le funzioni esecutive (EF) includono abilità cognitive di alto ordine come memoria di lavoro, controllo inibitorio, flessibilità cognitiva, pianificazione, ragionamento e risoluzione dei problemi (Diamond, 2012).

Tra i principali test neuropsicologici usati per valutare le funzioni esecutive rientrano:

- 1) Stroop Color- Word Test: è un test neuropsicologico che valuta la capacità di attenzione selettiva e le componenti delle funzioni esecutive quali la flessibilità cognitiva e la capacità di inibizione di stimoli interferenti o irrilevanti (Stroop, 1935; Strauss et al., 2006). Nella versione italiana del test vengono presentati al soggetto tre tavole contenenti 100 stimoli. Nella prima tavola il soggetto deve leggere, il più velocemente possibile, i nomi dei colori scritti, nella seconda deve denominare i colori rappresentati ed infine alla terza deve dire in che colore siano scritti i nomi: in quest'ultima tavola sono riportati nomi di colori scritti con un colore incongruente. Durante la prova si registrano sia il tempo impiegato per la lettura sia gli eventuali errori commessi. Il punteggio è dato dal tempo impiegato dal soggetto nelle tre tavole, e viene corretto per età e scolarità.
- 2) Trail Making Test (TMT): è un test neuropsicologico volto a valutare le capacità di attenzione, con particolare riferimento a pianificazione, velocità

visuo-motoria e flessibilità cognitiva (Strauss et al., 2006). La prima prova consiste nell'unire in ordine crescente con un tratto di penna i numeri da 1 a 25 stampati in ordine sparso su un foglio, serve per valutare la velocità psicomotoria; il secondo compito invece consiste nell'unire, in ordine crescente, alternativamente dei numeri da 1 a 13 e delle lettere dalla A alla lettera N, serve per valutare la flessibilità cognitiva. Il punteggio è ricavato dal numero di secondi impiegati per completare il test; vengono ottenuti tre punteggi (parte A, parte B, differenza B-A) corretti per età e scolarità (Giovagnoli et al., 1996).

- 3) Test delle fluenze fonemiche: è un test neuropsicologico che valuta la capacità di rievocazione di parole e indaga la flessibilità del soggetto. Il soggetto deve elencare, in un minuto di tempo, tutte le parole che iniziano con una data lettera (vengono eseguite tre prove con tre lettere diverse) escludendo nomi propri o parole derivate da altre già rievocate. Il punteggio è calcolato contando il numero di parole rievocate

2.5.2 abilità visuo-spaziali

Le abilità visuo-spaziali consistono nella capacità di integrare le informazioni che provengono dallo spazio percettivo per sviluppare delle coordinate spaziali che permettano di organizzare e utilizzare il materiale proposto per svolgere adeguatamente un compito.

Un test neuropsicologico usato frequentemente per valutare le abilità visuo-spaziali è:

- 1) Test delle Figure di Rey: il test neuropsicologico valuta le abilità visuo-costruttive spaziali, la pianificazione, le capacità organizzative e le strategie di soluzione ai problemi. Ai soggetti viene mostrata una figura con struttura complessa priva di significato. Nella prima fase il soggetto deve copiare il modello su un foglio e nella seconda fase riprodurlo a memoria. Per ogni

parte della figura saranno attribuiti 2 punti se la copia è corretta o zero punti se è assente o irriconoscibile (Caffara et al., 2002).

2.5.3 Memoria spaziale

La memoria spaziale è la capacità di registrare informazioni sull'ambiente e sull'orientamento nello spazio.

La memoria spaziale di lavoro (working memory) permette di registrare e processare informazioni temporanee in vista del raggiungimento di un obiettivo.

La memoria spaziale a breve termine permette di ricordare e identificare ambienti differenti e registrare le relazioni spaziali tra oggetti nell'ambiente.

Infine, la memoria a lungo termine permette all'individuo di registrare e ricordare le caratteristiche dei propri ambienti (concetto di "mappa cognitiva").

Tra i test neuropsicologici usati per valutare la memoria spaziale ne fanno parte:

- 1) Test di Corsi o test per la MBT visuospaziale consiste in una tavoletta di legno sulla quale sono fissati cubetti numerati di uguale dimensione. L'esaminatore, posto di fronte all'esaminato, tocca sequenze di cubetti di lunghezza sempre maggiore e successivamente all'esaminato viene chiesto di ripetere correttamente la sequenza osservata. Per ogni serie vengono presentate tre sequenze e per passare alla serie successiva ne devono essere riprodotte almeno due.
- 2) Test delle figure di Rey: è composto da una prima fase di copia seguita da due fasi di richiamo immediato e differito. L'esaminato dopo aver copiato la figura basandosi solo sulla memoria ripete il compito dopo trenta minuti. Successivamente viene valutata l'accuratezza e attribuito il punteggio.

2.5.4 Memoria Verbale

La memoria verbale viene definita come la capacità di trattenere in memoria parole o astrazioni riguardanti il linguaggio.

I principali test neuropsicologici usati per valutare la memoria verbale sono:

- 1) Test delle parole di Rey: valuta la memoria audio-verbale a breve termine. La procedura prevede che l'esaminatore legga al soggetto una lista di 15 parole comuni che l'esaminato dovrà ripetere per cinque volte consecutive. Successivamente, intercorso un intervallo di quindici minuti al soggetto viene chiesto di rievocare le parole che ricorda. Al termine vengono confrontati i punteggi tra le due prove.
- 2) Digit Span: misura l'ampiezza della memoria verbale a breve termine. Nella prima parte della prova l'esaminatore legge una sequenza numerica (da 3 a 9 numeri) e l'esaminato deve ripeterla immediatamente. Successivamente l'esaminato deve ripetere la sequenza di numeri in ordine inverso.

2.6 L'intervento neuropsicologico

Il neuropsicologo, dopo aver documentato i deficit cognitivi e comportamentali del paziente, procede alla pianificazione di un programma riabilitativo pianificato sui bisogni di ogni singolo individuo con obiettivo ultimo il recupero funzionale delle aree colpite. Nei casi di compromissione severa del tessuto cerebrale vengono adottate strategie di compensazione, che reclutano aree nuove e sostituiscono quelle compromesse, in questo caso si parla di sostituzione funzionale piuttosto che di recupero funzionale. Nella sostituzione funzionale, infatti, aree funzionalmente intatte svolgono compiti normalmente eseguiti dalle aree danneggiate. Ponds, ha individuato i tre aspetti centrali nell'intervento neuropsicologico:

- 1) la psico-educazione agli effetti del danno cerebrale in una prospettiva realistica e delle difficoltà cognitive;
- 2) l'impatto dei cambiamenti di personalità e delle reazioni emotive;
- 3) la percezione individuale dei disturbi cognitivi;

In riferimento ai cambiamenti di personalità, questi includono problemi comportamentali (impulsività e bassa tolleranza alla frustrazione), mancanza di comprensione (e di conseguenza scarsa motivazione), sintomi di depressione e

ansia, problemi di accettazione, tratti della personalità come nevrotismo, rigidità o compulsività e modelli di pensiero disfunzionali come reazioni catastrofiche o il desiderio che solo tornare alla situazione precedente al deficit può essere soddisfacente. Questi problemi interferiscono fortemente con l'apprendimento e per questo dovrebbero essere presi in considerazione prima dell'inizio della riabilitazione. Inoltre, per alcuni pazienti esiste una grande discrepanza tra la gravità dei disturbi della memoria osservati come indicato con i test di memoria e la gravità e l'impatto di questi problemi di memoria nella vita quotidiana. In riferimento alla percezione individuale dei disturbi cognitivi emerge come le credenze e le percezioni che il paziente detiene sulla sua memoria influenzano fortemente le attività in cui si impegnerà o come viene eseguirà un compito di memoria. Se queste credenze di memoria sono deficitarie, è molto probabile che il paziente investa meno sforzo (o un'allocazione inefficiente dello sforzo) nelle attività quotidiane della memoria, il che potrebbe portare a minori prestazioni della memoria. Gli aspetti più specifici del programma hanno a che fare con:

- 1) quali problemi di memoria dovrebbero essere addestrati;
- 2) quali sono le migliori strategie da utilizzare;

I training di memoria vanno differenziati da soggetto a soggetto e gli obiettivi vanno costruiti insieme al paziente. Ad esempio, "il miglioramento generale della memoria al livello che era prima del mio incidente" non è un buon obiettivo di formazione, ma imparare i nomi del personale infermieristico potrebbe esserlo. Gli obiettivi devono essere sempre su misura, piccoli, il più concreti possibile e pienamente adattati alle esigenze e ai desideri del paziente. Naturalmente è possibile imparare una strategia generale per ricordare i nomi, ma solo dopo una pratica ripetuta il paziente generalizzerà questa strategia ad altre "situazioni di nome" rispetto a quella per cui è stato addestrato. Come regola generale si potrebbe affermare che i pazienti da soli hanno molte difficoltà ad applicare strategie apprese al di là della situazione di formazione o oltre il periodo di

formazione. La maggior parte dei pazienti con memoria condivide molti problemi di memoria comuni. I principali metodi di riabilitazione neuropsicologica della memoria in pazienti con epilessia sono:

- 1) L'elaborazione di strategie (riapprendimento);
- 2) Ripetizione di compiti cognitivi (rieducazione);
- 3) Utilizzo di ausili esterni;
- 4) Apprendimento senza errori;
- 5) Sostegno cognitivo;
- 6) Mnemotecniche;

L'elaborazione di strategie (riapprendimento) prevede l'utilizzo di strategie verbali, come la profondità della codifica delle informazioni, l'elaborazione e il richiamo tramite l'impiego di indizi (cues). In relazione al riapprendimento studi recenti hanno evidenziato che i pazienti con epilessia del lobo temporale di sinistra traggono vantaggio da strategie come l'elaborazione e la codifica semantica, mentre i pazienti con epilessia temporale destra trarrebbero vantaggio dal richiamo basato sull'impiego dei cue (Bresson et al., 2007). Il secondo metodo, la ripetizione di compiti cognitivi (rieducazione) è basato sull'apprendimento di regole mnemoniche, quali ad esempio: "scegliere e organizzare le informazioni irrobustisce la memoria", "intervalli maggiori di apprendimento sembrano migliorare la memoria" e "la ripetizione migliora la memoria". L'apprendimento senza errori (errorless learning) ha l'obiettivo di ridurre gli errori durante la fase di codifica mnemonica delle informazioni oggetto di apprendimento facilitando le risposte corrette. Il sostegno cognitivo (scaffolding) ha lo scopo di colmare la distanza tra ciò che è possibile raggiungere autonomamente e l'obiettivo da raggiungere (Hartman, 2001). La tecnica deve offrire ai pazienti sostegno o supporto da parte dell'operatore, controllo e autonomia, feedback e formazione metacognitiva basata sulla rappresentazione dell'informazione (grafici, immagini e

simulazioni). Infine, le mnemotecniche, strategie e tecniche usate per favorire l'apprendimento, hanno l'obiettivo di potenziare i processi di immagazzinamento delle informazioni. Nelle mnemotecniche rientrano: l'immaginazione (mental imagery) che induce il paziente a creare e immagazzinare immagini contenenti informazioni verbali, richiamate in forma di immagini (Jones, 1974); l'elaborazione verbale che attraverso le associazioni facilita la codifica mnemonica e il metodo dei loci. Recentemente sono stati adottati con i pazienti epilettici anche approcci riabilitativi definiti "ecologici", che simulano situazioni di vita quotidiana. Yang e collaboratori nel 2010 hanno usato le simulazioni come strumento riabilitativo. Durante le simulazioni il paziente simulava di guidare l'auto mentre veniva registrata l'attività elettroencefalografica per studiare l'insorgere delle crisi causato ad esempio dalla guida e porre le basi per un percorso di riabilitazione.

In generale, i deficit di memoria osservati nei pazienti affetti da epilessia sono meno gravi rispetto ai pazienti gravemente danneggiati dal cervello o a quelli con demenza o sindrome di Korsakoff. Inoltre, a differenza, ad esempio, dei pazienti con danni al lobo frontale o di quelli con disturbi neuropsicologici specifici come l'anosognosia, i pazienti affetti da epilessia generalmente conservano una visione sufficiente delle loro possibilità e deficit quotidiani. Inoltre, essendo l'epilessia una malattia cronica è possibile supporre che i problemi di memoria peggioreranno nel tempo. Un ultimo aspetto da considerare nella progettazione dell'intervento è che durante un trattamento della memoria le convulsioni possono anche interferire con il progresso o causare l'interruzione temporanea del trattamento.

2.7 Studi sperimentali a confronto

2.7.1 Epilessia del Lobo temporale: controllare le convulsioni per interrompere o invertire il declino cognitivo

Nel 2003 Helmstaedter ha condotto uno studio longitudinale per valutare il cambiamento delle funzioni di memoria e non memoria in 249 soggetti con epilessia del lobo temporale, di cui 147 trattati chirurgicamente, sottoposti a chirurgia del lobo temporale (72 a sinistra e 75 a destra) e 102 non sottoposti a intervento chirurgico, ma trattati dal medico curante (fig.10). Nello studio sono state considerate le funzioni cognitive tipicamente compromesse in questo disturbo, ad esempio la memoria episodica, rispetto a funzioni che se non del tutto sono influenzate solo in modo secondario come l'attenzione e la fluidità.

La diagnosi è stata basata su registrazioni EEG interictali e/o ictali, sulla semiologia delle convulsioni e sui risultati del neuroimaging strutturale (risonanza magnetica) e/o funzionale (tomografia ad emissione di positroni, tomografia computerizzata ad emissione di fotoni singoli). Tra la valutazione iniziale (T1) e il follow-up a lungo termine (T3) è intercorso un intervallo di tempo dai 2 ai 10 anni. Il 63% dei pazienti chirurgici e il 12% dei pazienti trattati con cura medica a (T3) erano senza crisi epilettiche. Tutti i pazienti a (T1) sono stati sottoposti a un esame neuropsicologico standardizzato: test di memoria, di attenzione, fluidità e QI del vocabolario come parte del lavoro diagnostico iniziale e i pazienti chirurgici sono stati sottoposti a una valutazione neuropsicologica standardizzata un anno dopo l'operazione (T2) a cui è seguita un'ulteriore valutazione neuropsicologica di follow-up a lungo termine (T3). La memoria verbale è stata valutata con un test di apprendimento verbale VLMT (Verbaler Lern und Merkfähigkeitstest), composto da cinque prove di apprendimento e richiamo di un elenco di 15 parole dopo un ritardo di mezz'ora, seguito da una prova di riconoscimento. La memoria figurale è stata valutata da una versione rivista di un test di apprendimento dell'elenco dei disegni figurali tedeschi DCS-R (Diagnostikum für Zerebralschädigung), che richiede

l'apprendimento e la ricostruzione di nove progetti astratti in sei prove. La velocità/attenzione psicomotoria è stata valutata da un test di cancellazione delle lettere e la fluidità della parola fonemica è stata valutata da un subtest di un test di intelligenza che riflette in modo affidabile i livelli di istruzione ed è un buon stimatore per l'intelligenza generale. Ulteriori misure sono state ricavate dalle informazioni sull'occupazione del paziente, sullo stato scolastico, dalla depressione (Beck Depression Inventory, con un punteggio >12, che indica l'umore depresso) e dalla qualità della vita legata alla salute (QOLIE-10 Quality of Life nell'inventario dell'Epilessia, con un punteggio inferiore a 32 punti, sedicesimo percentile, che indica una scarsa qualità della vita). Per descrivere i risultati medici, cognitivi e sociali a lungo termine, le analisi si sono basate sui cambiamenti da T1 a T3. Tuttavia, per determinare l'effetto della chirurgia e concentrarsi sull'effetto delle convulsioni sulla cognizione, è stato confrontato il cambiamento da T2 a T3 nei soggetti sottoposti a intervento chirurgico con il cambiamento da T1 a T3 nei pazienti trattati dal medico. I dati sono stati analizzati con un'analisi univariata della varianza che valuta i cambiamenti nelle funzioni di memoria o non memoria (punteggi di differenza T1-T3 medici, T2-T3 chirurgici). La Prestazione di base, i cambiamenti nel regime AED, la patologia, l'età cronologica e l'età d'insorgenza dell'epilessia sono stati inseriti come covariate.

| Characteristic | Medically treated | Surgically treated | Significance (p) |
|---|-------------------|--------------------|------------------|
| No. of patients | 102 | 147 | |
| Sex (male/female) | 50/52 | 66/81 | |
| Education >10 yr | 43% | 52% | |
| IQ (vocabulary) (mean ± SD) | 101 (12) | 101 (11) | |
| Age, yr (mean ± SD) | 35 (11) | 31 (10) | <0.01 |
| Onset of epilepsy, yr (mean ± SD) | 17 (12) | 12 (9) | <0.01 |
| Duration of epilepsy, yr (mean ± SD) | 17 (13) | 19 (10) | |
| Focus lateralization (MRI/EEG) (left/right/bilateral) | 36/55/11 | 72/75 | <0.001 |
| Pathology (MRI) | | | <0.01 |
| No abnormality | 23% | 17% | |
| Hippocampal sclerosis/atrophy | 42% | 32% | |
| Tumor | 3% | 22% | |
| Other | 32% | 29% | |

Figura 10: caratteristiche del campione (249 soggetti). Nella tabella sono riportate informazioni sul genere, sul livello di scolarità, sul Qi, l'età, la durata dell'epilessia, la lateralizzazione del focolaio epilettico e la presenza di patologie [Helmstaedter, 2003]

Dai risultati emerge che l'esito delle crisi epilettiche è migliore nei pazienti sottoposti a chirurgia rispetto ai pazienti trattati con cura medica ($p < 0,001$) (tabella 11). La chirurgia ha prodotto un miglioramento complessivo nel 92% dei pazienti (63% senza convulsioni + 29% di riduzione delle convulsioni del >50%). Tuttavia, anche il 50% dei pazienti del gruppo medico ha registrato un miglioramento tra T1 e T3 (12% senza convulsioni + 38% con una riduzione delle convulsioni maggiore del 50%). Il 37% dei pazienti chirurgici e l'88% dei pazienti trattati dal punto di vista medico soffrono anche a T3 di crisi epilettiche.

| Characteristic | Medically treated | | Surgically treated | | Significance (p) |
|---|-------------------|-----|--------------------|-----|---------------------|
| No. of patients | 102 | | 147 | | |
| Antiepileptic drugs | T1 | T3 | T1 | T3 | |
| Monotherapy | 34% | 24% | 25% | 54% | |
| Polytherapy | 65% | 75% | 75% | 37% | <0.001 ^b |
| Withdrawn | 1% | 1% | 0% | 9% | <0.001 ^c |
| Seizure frequency/yr (T1/T3) (complex partial + tonic clonic) | T1 | T3 | T1 | T3 | |
| Seizure-free | 1% | 12% | 0% | 63% | <0.01 ^a |
| 1 | 2% | 5% | 3% | 5% | <0.001 ^b |
| 2-12 | 8% | 11% | 0% | 16% | <0.001 ^c |
| >12 | 89% | 72% | 97% | 16% | <0.001 ^d |
| Seizure control at T3 (>1 yr) | | T3 | | T3 | |
| Seizure-free | | 12% | | 63% | |
| >50% improved | | 38% | | 29% | |
| <50% improved | | 16% | | 3% | |

Tabella 11: confronto delle crisi epilettiche a T1 e a T3 nel campione sottoposto a intervento chirurgico (102) e a cura medica (147) [Helmstaedter, 2003]

Concentrandosi sugli effetti convulsivi, sono stati osservati effetti significativi sul decorso longitudinale della memoria (T1-T3 medicale, T2-T3 chirurgico) con la covariata "prestazione di base" ($F = 43,4$; $p < 0,001$) e il fattore di gruppo "risultato convulsioni" ($F = 9,2$, $p = 0,003$). I pazienti con migliori prestazioni di base e coloro che hanno continuato ad avere convulsioni hanno mostrato perdite maggiori nella memoria. Per quanto riguarda le funzioni non di memoria, solo le "prestazioni di base" hanno avuto un effetto significativo ($F = 14,7$; $p < 0,001$). Emerge che i pazienti sottoposti a chirurgia hanno mostrato un calo significativo della memoria in T3 con pochi cambiamenti nelle funzioni non di memoria (differenza non significativa). L'intervento chirurgico ha anticipato il declino visto nel gruppo medicalmente trattato e lo ha superato quando è stato eseguito l'intervento chirurgico a sinistra, o se le convulsioni sono continuate post operatoriamente. I pazienti chirurgici senza crisi hanno mostrato il recupero di funzioni non di memoria a T2 ($p < 0,001$) e di funzioni di memoria a T3 (T3, $p = 0,03$). Inoltre, il risultato psicosociale era migliore quando le convulsioni erano controllate. In conclusione, l'epilessia del lobo temporale cronico è associata a compromissione

progressiva della memoria. La chirurgia, in particolare se non ha avuto successo, accelera questo declino. Tuttavia, il declino della memoria può essere interrotto e persino invertito se le convulsioni sono completamente controllate.

2.7.2 Helmstaedter: la riabilitazione cognitiva post-operatoria contrasta il declino della memoria verbale in pazienti con epilessia temporale destra

Uno dei primi studi di riabilitazione neuropsicologica rivolto a pazienti con epilessia al lobo temporale fu condotto nel 2008 da Helmstaedter e collaboratori. Secondo gli autori nonostante i progressi nella farmacoterapia il 30% circa dei pazienti non riesce a controllare le convulsioni e per questo risulta candidato per la chirurgia. Secondo una recente metanalisi, lo stato delle convulsioni migliora in circa il 60-70% tutti i pazienti operati, tuttavia, la chirurgia comporta il rischio di causare ulteriori menomazioni, come dimostrato nello studio precedente. In questo contesto, la questione se i deficit cognitivi nei pazienti con epilessia possano essere trattati da programmi di riabilitazione è di grande importanza, tuttavia questi metodi sono stati applicati sono recentemente.

Gli studi sulla riabilitazione cognitiva nell'epilessia si concentrano principalmente sull'allenamento dell'attenzione e delle funzioni della memoria perché queste sono le menomazioni prevalenti nelle epilessie sintomatiche focali.

Hendriks, in un articolo di revisione sulla riabilitazione nei pazienti con epilessia ha osservato che i risultati relativi all'attenzione sono stati promettenti, infatti sono stati segnalati effetti positivi, in particolare delle strategie di compensazione.

Il presente studio è finalizzato a esplorare l'efficacia di una riabilitazione cognitiva standard a breve termine in pazienti con epilessia che sono stati sottoposti a chirurgia del lobo temporale e che dovrebbero essere a rischio di ulteriore compromissione della memoria a causa dell'intervento chirurgico. I pazienti valutati sono stati reclutati da due centri che conducono indagini sull'epilessia (Bonn e Friburgo) che fanno parte di un progetto di ricerca transregionale (TR3:

Bonn/ Friburgo / Berlino). Lo studio ha compreso 112 pazienti, con epilessia focale farmaco-resistente, sottoposti a chirurgia del lobo temporale (57 sul lato sinistro, 55 sul lato destro) presso il Dipartimento di epilessia dell'Università di Bonn e il Dipartimento di epilessia dell'Università di Friburgo. Il 53% dei pazienti ha dimostrato di avere sclerosi ippocampale. I gruppi di pazienti di Friburgo e Bonn sono stati abbinati il più possibile per quanto riguarda il sesso, l'età durante l'intervento chirurgico, l'età all'inizio dell'epilessia, il lato e il tipo di intervento chirurgico, la mano e il QI / istruzione stimato (Tabella 10). I pazienti selezionati a Bonn non hanno ricevuto una riabilitazione, rientrando nel gruppo di controllo.

| | No rehabilitation (Bonn) | Rehabilitation (Freiburg) |
|--|--------------------------|---------------------------|
| Number of patients | 57 | 55 |
| Sex, M/F | 35/22 | 30/25 |
| Handedness, right/left/ambidextrous | 52/2/3 | 54/0/1 |
| Type of surgery, SAH/lesionectomy | 31/26 | 34/21 |
| Side of surgery, right/left ^a | 26/31 | 29/26 |
| Seizure-free, yes/no ^a | 42/15 | 45/9 |
| Age ^b | | |
| Mean (SD), | 36.4 (9.7) | 36.2 (9.9) |
| Range | 17–63 | 18–64 |
| Age at onset ^b | | |
| Mean (SD) | 3.9 (1.1) | 3.8 (1.3) |
| Range | 1–6 | 1–6 |
| Estimated IQ (vocabulary test) | 104.4 (15.4) | 104.7 (12.5) |

Tabella 12: la tabella mostra le caratteristiche principali del campione, 53 pazienti non sono stati sottoposti a interventi di riabilitazione neuropsicologica e 55 pazienti hanno aderito al percorso riabilitativo. [Helmstaedter, 2003]

Sebbene i pazienti di entrambi i centri di epilessia non differissero dalle variabili cliniche e demografiche, c'era una differenza nelle loro prestazioni di base

cognitive. La tab.13 riassume i deficit cognitivi dei singoli pazienti prima dell'intervento chirurgico, dal 25 al 38% del gruppo che si sarebbe sottoposto a riabilitazione contro il 49-59% dei pazienti che non sarebbero stati sottoposti a riabilitazione ha mostrato problemi di attenzione o memoria verbale o figurale.

| | Total (N = 112) | No rehabilitation (Bonn) (N = 57) | Rehabilitation (Freiburg) (N = 55) |
|--|--------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Attention ^a | | | |
| [correct – errors] | 39% | 49% | 29% |
| Verbal memory | | | |
| [learning: trials 1–5] ^a | 46% | 59% | 31% |
| [memory: loss in delayed free recall] ^a | 48% | 58% | 38% |
| Figural memory | | | |
| [last learning trial] ^a | 34% | 59% | 25% |

Tabella 13: prestazioni dei soggetti prima dell'intervento chirurgico [Helmstaedter, 2008]

La valutazione neuropsicologica si è concentrata su test di memoria verbale/figurale come rappresentativa delle funzioni del lobo temporale e su un test di attenzione come indicatore delle funzioni extratemporali di “non memoria”. La memoria verbale è stata valutata con un test di apprendimento verbale (VLMT - Verbaler Lern und Merkfähigkeitstest), che richiede cinque prove di apprendimento e richiamo di un elenco di 15 parole, richiamo immediatamente dopo la distrazione (apprendimento / richiamo di una seconda lista in una prova) e dopo un ritardo di mezz'ora e una prova di riconoscimento (selezione degli elementi dell'elenco originale fuori dalle alternative). Sono stati analizzati tre punteggi: "apprendimento verbale" (numero totale di parole riprodotte correttamente in cinque prove di apprendimento), "memoria verbale" (numero di parole perse che sono state ricordate tra l'ultimo richiamo immediato e il richiamo

ritardato) e "riconoscimento verbale" (numero di parole riconosciute meno falsi allarmi). Recenti ricerche su questo test in pazienti con TLE hanno rivelato che la perdita di parole apprese è un buon indicatore della funzione del lobo temporale più mesiale, mentre l'apprendimento è un buon indicatore della funzione del lobo temporale neocorticale. La memoria figurale è stata valutata con la versione rivista di un test di apprendimento dell'elenco dei disegni figurali tedeschi (DCS Diagnostikum für Zerebralschädigung), che nella sua versione rivista richiede l'apprendimento e la successiva ricostruzione di nove progetti astratti in sei prove. Recentemente questo test è stato abbreviato in soli cinque studi di apprendimento. Le analisi si basavano sulla capacità di apprendimento del materiale figurale (progetti corretti nell'ultimo studio di apprendimento), che era stato dimostrato fornire una certa sensibilità alla giusta disfunzione temporale e alla chirurgia. La velocità/attenzione psicomotoria è stata valutata con un test di cancellazione della lettera, il parametro analizzato era il numero totale di elementi scansionati meno il numero di errori. Le versioni di test parallele sono state utilizzate per il follow-up nelle attività di memoria. L'intervallo di tempo tra la valutazione iniziale (T1) e il follow-up (T2) è stato di 3 mesi. Nello specifico l'ospedale universitario di Friburgo ha offerto uno speciale programma di riabilitazione presso il Median Kliniken Bad Krozingen per i pazienti con epilessia che sono stati sottoposti a chirurgia epilessia. L'intervento è iniziato da 3 a 15 giorni dopo l'intervento chirurgico e ha avuto una durata media di 29 giorni in questo gruppo di pazienti. Gli obiettivi di formazione sono stati adattati alle esigenze e ai desideri dei singoli pazienti. L'approccio era olistico in quanto mirava a rafforzare le strategie di compensazione e adattamento per superare e far fronte ai deficit cognitivi e inoltre addestrava le funzioni di attenzione:

- 1) La terapia di gruppo neuropsicologica metacognitiva è stata effettuata in cinque sessioni di un'ora ogni settimana. Gli argomenti includevano la psicoeducazione agli effetti del funzionamento cerebrale e dei deficit cognitivi, l'apprendimento delle strategie compensative ed esercizi per

l'attenzione, la risoluzione dei problemi e l'apprendimento. La terapia si è concentrata anche sul trasferimento di strategie apprese alla vita quotidiana. L'obiettivo era quello di insegnare strategie compensative e migliorare il trasferimento alla vita di tutti i giorni.

2) Gli esercizi cognitivi comportavano la pratica ripetuta di esercizi svolti sul computer per l'attenzione, la memoria e le funzioni esecutive. I pazienti hanno partecipato, in media, da quattro a cinque sessioni a settimana. Gli esercizi cognitivi hanno utilizzato una forma modificata di Riglings Reha Service e Hasomed's RehaCom, entrambi software di riabilitazione cognitiva multimediale progettati per l'uso con individui con funzione cerebrale compromessa. Sei attività sono state utilizzate in modo preferenziale: due attività per l'allenamento dell'attenzione visiva sostenuta, due attività per l'allenamento della memoria verbale e due attività per l'allenamento della memoria visiva. I parametri di prova sono stati scelti individualmente per regolare la difficoltà al livello che ogni paziente poteva gestire. Non appena il paziente è stato in grado di raggiungere una precisione del 90% a un determinato livello, il compito è stato reso maggiormente complesso. Altri compiti sono stati aggiunti man mano che i pazienti avanzavano, incluso un compito di attenzione simultanea e un compito per la memoria verbale logica. L'obiettivo principale era quello di riqualificare la funzione cognitiva compromessa.

3) La terapia occupazionale consiste in esercizi pratici della vita lavorativa tipica (competenze professionali specifiche e generali, tecniche compensative per migliorare la funzione e la concentrazione della memoria) che il campione svolgeva con la supervisione di un terapeuta occupazionale. I pazienti hanno partecipato a tre o quattro sessioni alla settimana concentrandosi su attività che richiedevano funzionalità di memoria, attenzione e risoluzione dei problemi. L'obiettivo della formazione era

migliorare la concentrazione, l'attenzione e la memoria in condizioni tipicamente incontrate sul lavoro.

- 4) Particolare enfasi è stata posta sulla necessità di psicoeducazione per quanto riguarda gli effetti dei deficit cognitivi nella vita quotidiana, l'impatto della personalità e delle reazioni emotive e la percezione individuale dei problemi di memoria. L'obiettivo era quello di offrire strategie per risolvere i problemi quotidiani più comunemente incontrati, con particolare considerazione dei ruoli di stress, depressione e ansia.
- 5) La socioterapia includeva la comunicazione di gruppo e l'interazione nelle attività all'aperto, nello sport, nella pittura e nella progettazione

Inoltre, l'assistenza medica, la fisioterapia e la terapia sportiva sono state offerte individualmente quando indicato. È essenziale notare che gli strumenti di prova, ad esempio, i test di apprendimento dell'elenco, che facevano parte delle valutazioni neuropsicologiche pre e postchirurgiche non sono stati inclusi nella diagnostica e nell'allenamento cognitivo. Analizzando le prestazioni pre e post-operatorie nell'attenzione i test multivariati hanno mostrato un effetto principale significativo della "Chirurgia" ($F = 54,9$, $P < 0,001$) in quanto la prestazione dell'attenzione generalmente è aumentata dopo l'intervento, ma i miglioramenti si osservano anche nel gruppo di controllo. A livello individuale, il 12% dei pazienti ha mostrato un miglioramento dell'attenzione dopo l'intervento chirurgico, il 2% è diminuito in prestazioni e l'86% è rimasto invariato (fig.14).

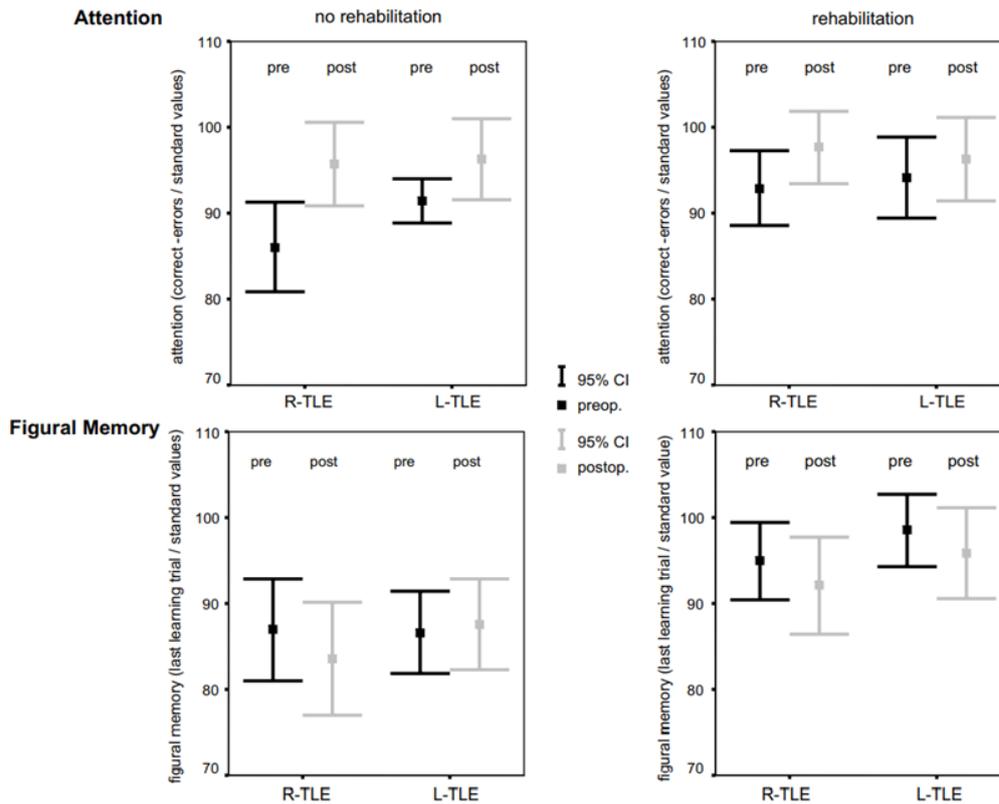


Fig. 14 Prestazioni pre e postoperatorie nell'attenzione (cancellazione della lettera) e memoria figurale (prestazioni di apprendimento DCS-R) suddivise per quanto riguarda l'intervento (riabilitazione sì/no) e lato della chirurgia del lobo temporale (sinistra (L)-TLE/destra (R)-TLE). I punteggi vengono convertiti in valori standard (media = 100, SD = 10), con valori più alti che rappresentano prestazioni migliori [Helmstaedter, 2008]

In relazione all'apprendimento verbale i pazienti con TLE sinistro hanno manifestato una perdita, mentre quelli con TLE destro hanno mantenuto il loro livello di prestazioni dopo l'intervento chirurgico. Se valutati a livello individuale, le prestazioni di apprendimento verbale sono peggiorate nel 23% dei pazienti dopo l'intervento chirurgico (30% di quelli con TLE sinistro, 15% di quelli con TLE destro), le prestazioni sono rimaste stabili nel 75% e le prestazioni sono migliorate nel 2%. Nel richiamo verbale ritardato, il 18% di tutti i pazienti ha diminuito le prestazioni, il 73% è rimasto lo stesso e il 9% è migliorato. Il livello di prestazioni dei pazienti che non hanno ricevuto riabilitazione è diminuito, mentre il livello di prestazioni dei pazienti che hanno ricevuto un allenamento cognitivo è rimasto stabile o addirittura aumentato (fig.15).

Il rischio relativo di deterioramento dell'apprendimento verbale era circa 3,4 volte

superiore per i pazienti che non ricevevano alcuna riabilitazione cognitiva rispetto al gruppo che ha ricevuto la riabilitazione.

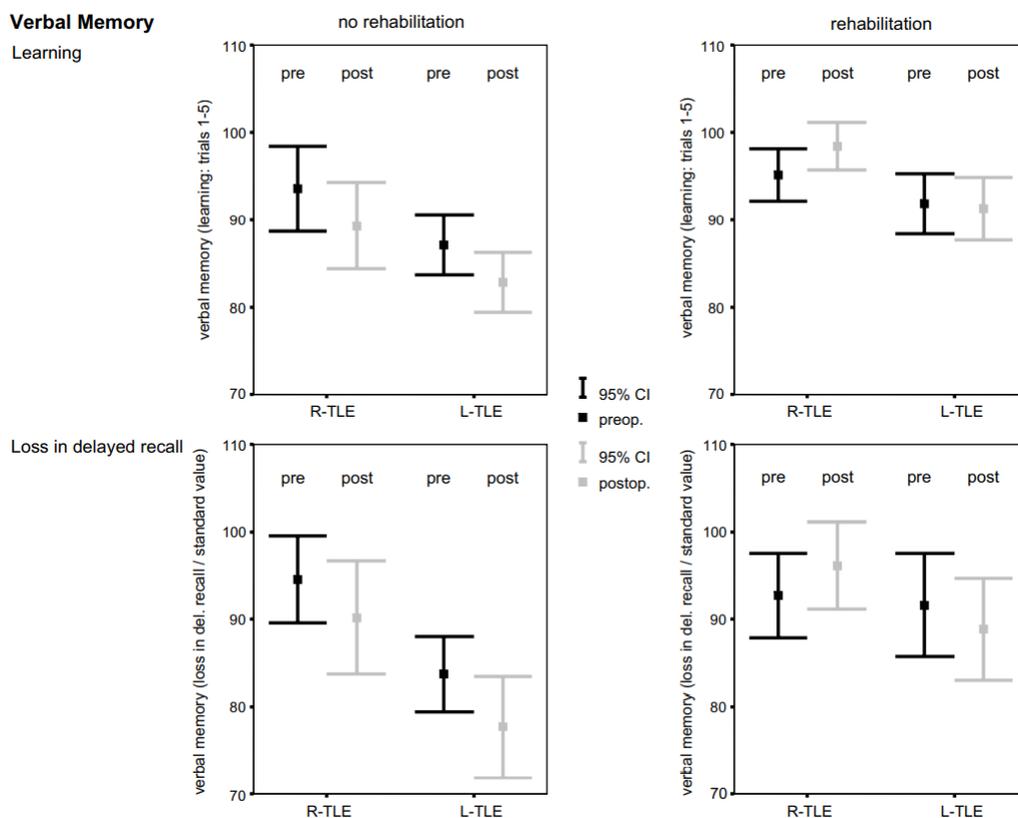


Fig. 15 illustra le prestazioni pre e post-operatorie nell'apprendimento verbale (apprendimento in cinque prove) e nella memoria (perdita nel richiamo ritardato) in funzione sia della riabilitazione (riabilitazione si/no) che del lato della chirurgia del lobo temporale (sinistro (L)-TLE/destro (R)-TLE). I punteggi vengono convertiti in valori standard (media = 100, SD = 10) e valori più alti rappresentino prestazioni migliori [Helmstaedter, 2008]

In conclusione, questo studio conferma che i pazienti con TLE e in particolare quelli sottoposti a intervento chirurgico sul lato sinistro sono a rischio di ulteriore declino della memoria. I limiti principali dello studio riguardano il breve intervallo di follow-up e il fatto che i pazienti non potevano essere randomizzati durante l'allenamento. I risultati mostrano, tuttavia, che la cura riabilitativa, inclusa l'allenamento cognitivo a breve termine, ha portato a un risultato della memoria verbale significativamente migliore. Questo si basa sui miglioramenti osservati nei pazienti

con TLE destro, che avevano per lo più lesione sinistra al lobo temporale (memoria). Pertanto, i pazienti con TLE destro con problemi di memoria verbale sembrano essere un gruppo che risponde bene alla riabilitazione cognitiva. Il fatto che la riabilitazione cognitiva abbia avuto effetti limitati nel gruppo con TLE sinistro con problemi pre e postoperatori più espressi mostra che la strategia riabilitativa non era così efficace per questo sottogruppo di pazienti.

2.7.3 studio di Engelberts: i programmi di riabilitazione sono efficaci per i pazienti con convulsioni focali

Engelberts et al. hanno condotto nel 2002 uno studio volto a esaminare l'efficacia della riabilitazione cognitiva nei pazienti con epilessia focale. Lo studio ha dimostrato che i programmi di riabilitazione cognitiva sono efficaci per i pazienti con convulsioni focali e deficit di attenzione e dovrebbero, pertanto, essere incorporati in programmi di assistenza completi. Il campione analizzato, composto da cinquanta pazienti adulti con convulsioni focali e in cura con carbamazepina (CBZ) è stato suddiviso casualmente in tre gruppi: riqualificazione, compensativo e gruppo di controllo. Il metodo di riqualificazione aveva l'obiettivo di riqualificare le funzioni cognitive compromesse e il metodo di compensazione insegnare strategie compensative. Gli esiti neuropsicologici e la qualità della vita di questi gruppi sono stati valutati in fase di preformazione, post-formazione e con follow-up di sei mesi. Il gruppo di riqualificazione e compensativo sono stati sottoposti a un training dalla durata di sei sessioni, una alla settimana per un'ora. Il campione è stato sottoposto a diversi test: il T.A.P computerizzato (Test of Attentional Performance), volto al potenziamento dell'attenzione divisa, è un software PC composto da diversi subtest per la valutazione differenziata di ogni specifica componente dell'attenzione, Test della memoria verbale uditivo (AVMT), Stroop Color-Word Test (SCWT), Questionario sul fallimento cognitivo (CFQ) e Indagine breve sulla salute (SF-36). I risultati neuropsicologici relativi alla formazione, gli esiti

neuropsicologici auto-segnalati e circa la qualità della vita nel punto di misurazione di follow-up di 6 mesi migliorano sia nel gruppo metodo di riqualificazione (n = 19) che nel gruppo del metodo di compensazione (n = 17) rispetto al gruppo di controllo della lista d'attesa (n = 8). Il metodo di compensazione è stato più efficace nel migliorare gli esiti neuropsicologici auto-segnalati e la qualità della vita, specialmente per i pazienti con meno istruzione. I pazienti con epilessia hanno beneficiato di entrambi i metodi più di quanto non lo hanno fatto i pazienti senza convulsioni. In particolare, è stato dimostrato che il gruppo di riqualificazione ha avuto un miglioramento significativo ($p = 0,004$) dopo il training, nella memoria a lungo termine rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, dagli esiti ai test neuropsicologici emerge che i pazienti del gruppo di Riqualificazione e del gruppo compensativo aveva meno disturbi cognitivi sul CFQ (Cambio di punteggio CFQ tra pre-formazione e follow-up) rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, l'attenzione è migliorata sia nel gruppo di metodi di riqualificazione che nel gruppo di metodi compensativi. Dai risultati emerge che sia il gruppo di riqualificazione che i gruppi compensativi mostrano miglioramenti nei risultati neuropsicologici, ma il metodo compensativo è risultato più efficace.

2.7.4 Studio di Ponds: l'apprendimento della mnemotecnica migliora la memoria nei pazienti con epilessia

Ponds e collaboratori nel 2006 hanno sviluppato un programma di riabilitazione della memoria rivolto a pazienti con epilessia presso L'Epilepsy Centre Kempenhaeghe. Il campione composto da 270 soggetti è stato inserito in un programma di supporto alla memoria da cui sono stati esclusi i pazienti con problemi di memoria causati da disturbi dell'umore, scarsa motivazione o funzionamento esecutivo compromesso. La valutazione neuropsicologica standard è stata integrata da una valutazione diretta dei problemi di memoria quotidiani attraverso questionari compilati dai pazienti e da altri familiari (per lo più i partner). Per due settimane i partecipanti e un partner hanno registrato i problemi di memoria osservati nel paziente nel modo più specifico possibile. Prima di iniziare, ad ogni partecipante è fornito ai partecipanti un fascicolo in cui viene descritto il trattamento. Lo studio ha previsto 6-8 sessioni programmate ogni 2 settimane, periodo in cui i pazienti hanno imparato a utilizzare strategie compensative per raggiungere gli obiettivi prefissati prima dell'inizio dell'intervento. Nella prima sessione, vengono fornite informazioni a tutti i partecipanti e ai loro partner, sull'epilessia e i problemi di memoria, la struttura psicologica delle funzioni della memoria, i deficit di memoria nella vita di tutti i giorni e un'introduzione al supporto della memoria e al programma di trattamento. Nelle sessioni successive vengono spiegate e applicate le possibili strategie compensative della memoria e gli ausili alla memoria per contrastare i problemi di memoria sperimentati, illustrarne e praticarne l'applicabilità, stimolare i partecipanti a adottare un atteggiamento critico nei confronti delle strategie presentate e per sentirsi responsabili nella scelta delle strategie giuste per i problemi sperimentati. Ogni terza sessione i partner dei partecipanti si recano alla clinica per partecipare a una sessione di gruppo durante la quale uno dei partecipanti riassume tutte le tecniche utilizzate finora e l'applicazione alla situazione di vita quotidiana successivamente discussa insieme. Inoltre, i partner

ottengono indicazioni su come incoraggiare i partecipanti a utilizzare le tecniche di memoria e vengono discussi i problemi psicosociali legati ai deficit di memoria. Dopo ogni sessione ai partecipanti vengono assegnati compiti da presentare nella sessione successiva. L'approccio di ogni obiettivo di trattamento formulato individualmente è descritto in un piano d'azione, che viene utilizzato come linea guida nella vita quotidiana. Questo piano d'azione si basa su un ciclo cognitivo osservazione-pianificazione-decisione-azione-controllo-valutazione in cui vengono pianificati obiettivi di trattamento specifici e le strategie di memoria vengono scelte e monitorate durante il trattamento. Inoltre, la progressione viene valutata e il piano d'azione viene adeguato se necessario. Con questo approccio di base il partecipante si sente responsabile del modo in cui affronterà i problemi di memoria. I partecipanti acquisiscono informazioni sulle possibilità e sulle carenze delle tecniche e diventano consapevoli che gli effetti del trattamento dipendono in particolare dall'esercizio ripetuto nel loro ambiente familiare. Tre mesi dopo aver terminato il programma di trattamento, i partecipanti tornano in clinica per un giorno. Nella sessione mattutina il piano d'azione individuale viene valutato individualmente con i partecipanti. In secondo luogo, i partecipanti vengono sottoposti a una valutazione neuropsicologica per misurare gli effetti del trattamento. Successivamente è stata organizzata una sessione di gruppo finale per tutti i partecipanti per valutare le loro esperienze. Dall'analisi dei risultati è emerso che l'apprendimento della mnemotecnica ha migliorato la memoria del paziente facilitando la vita di tutti i giorni. In analogia Radford ha indagato l'effetto di un training a breve termine sui pazienti che sono stati sottoposti a intervento chirurgico per l'epilessia del lobo temporale sinistro (LTLE). In questo studio, il campione è composto da quarantadue soggetti, ventidue controlli sani e venti pazienti con epilessia al lobo temporale sinistro. Tra il gruppo dei pazienti, dieci seguono un programma di riabilitazione preoperatorio, mentre l'altra metà il programma post-operatorio. L'intervento si avvale di strategie compensative: supporti di memoria esterni e interni. La memoria viene valutata mediante i

seguenti test: Test di apprendimento verbale uditivo Rey (RAVLT, Test di memoria (RPA-ProMem), Questionario sulla memoria di tutti i giorni (EMQ) e Memoria prospettica (CAPM). Il gruppo di pazienti che ha ricevuto la riabilitazione preoperatoriamente migliora il punteggio di apprendimento verbale (il punteggio è migliorato dal $51,3 \pm 11,9$ al $56,9 \pm 11$). Nell'altro gruppo LTLE che riceve riabilitazione post-operatoria, il punteggio di apprendimento verbale è migliorato dal $38,8 \pm 15,2$ al $40,7 \pm 15,2$. Quindi In entrambi i gruppi LTLE, i punteggi di apprendimento sono migliorati significativamente dopo la riabilitazione, ma tra i due gruppi non emergono differenze significative.

2.7.5 studio di Gheraldi: Il ruolo potenziale di un programma di riabilitazione cognitiva a seguito di un intervento chirurgico di epilessia del lobo temporale sinistro

Nel 2017 Gheraldi e collaboratori hanno condotto uno studio confermando l'efficacia della riabilitazione cognitiva in pazienti con epilessia del lobo temporale sottoposti a intervento chirurgico. Dai risultati della fMRI emergono cambiamenti nelle reti cerebrali dopo la riabilitazione.

Il campione è composto da diciotto pazienti con epilessia che avevano subito un intervento chirurgico del lobo temporale sinistro. Nove partecipanti hanno ricevuto la riabilitazione della memoria mentre nove sono stati assegnati al gruppo di controllo e non hanno ricevuto riabilitazione. Dei diciotto soggetti, sei pazienti non hanno completato l'intero programma, quattro nel gruppo riabilitativo e due nel gruppo di controllo e cinque non hanno partecipato a uno degli appuntamenti per la scansione fMRI e la rivalutazione cognitiva. Le ragioni per interrompere prematuramente il programma erano la mancanza di tempo dovuta all'avvio di un nuovo lavoro ($n = 1$), altri impegni personali ($n = 2$), depressione ($n = 1$) e mancanza di risorse per viaggiare in ospedale ($n = 2$). All'inizio dello studio, entrambi i gruppi hanno completato test di memoria, di denominazione e un questionario sui

disturbi della memoria e ogni partecipante è stato sottoposto a uno studio fMRI. Il gruppo riabilitativo ha quindi ricevuto otto sessioni di riabilitazione cognitiva, erogata su base individuale, una volta alla settimana per due mesi. Trenta giorni dopo il completamento del programma, sono stati sottoposti a fMRI e ripetuto i test cognitivi e il questionario. Il gruppo di controllo è stato sottoposto a nuovi test cognitivi e a un secondo studio fMRI ad un intervallo di due mesi, ma non ha ricevuto alcuna riabilitazione. Una terza fMRI è stata programmata per entrambi i gruppi due mesi dopo la rivalutazione, ma ha aderito solo il gruppo che ha ricevuto la riabilitazione.

Le sessioni settimanali hanno la durata di un'ora. I partecipanti venivano inizialmente sottoposti alla psicoeducazione in cui è stato esposto il rapporto tra memoria ed epilessia, le variabili che possono influenzare la memoria come l'età e lo stato d'animo. Successivamente, venivano insegnate tecniche di riabilitazione incentrate sull'attenzione, la memoria e i problemi di ricerca delle parole. Le strategie cognitive includevano l'autocontrollo e l'intervento a livello di codifica, come l'elaborazione semantica e l'allenamento della memoria prospettica. Le strategie interne insegnate consistono nel lavorare attivamente con le informazioni per renderle più memorizzabili, prestare attenzione e ridurre le distrazioni, l'elaborazione semantica per organizzare le informazioni e le associazioni, l'uso di immagini mentali per memorizzare le informazioni, PQRSST per aumentare il richiamo delle informazioni scritte e strategie di recupero. Ai partecipanti vengono anche invitati all'uso di ausili esterni alla memoria. Alla fine di ogni sessione i partecipanti sono stati incoraggiati a praticare regolarmente le strategie apprese nella vita quotidiana.

Per determinare il significato dei cambiamenti nelle prestazioni, ogni partecipante è stato classificato come migliorato o meno sulla base di indici di cambiamento affidabili derivati dai dati normativi disponibili dal Rey Auditory Verbal Learning Test e dal Boston Naming Test.

Il Boston Naming Test è stato utilizzato per valutare il recupero dalla memoria

semantica, al soggetto è chiesto di nominare sessanta elementi di crescente difficoltà.

Il Rey Auditory Verbal Learning Test per valutare l'apprendimento verbale e il richiamo. Al partecipante vengono dette quindici parole in cinque prove e a ogni prova è richiesto di ricordare quante più parole possibile. In questo studio, il numero totale di parole richiamate durante le prove di apprendimento è stato utilizzato come misura delle prestazioni della memoria (punteggio massimo = 75).

Il Five Daily Living Test, parte della batteria di valutazione neuropsicologica, ha valutato la memoria in un contesto che simula le prestazioni nella vita quotidiana.

Il soggetto deve ricordare cosa e dove nella sala prove l'esaminatore nasconde un oggetto. Infine, il Self Report Memory Questionnaire è stato utilizzato per valutare l'auto-percezione della memoria e le strategie utilizzate dal soggetto in contesti quotidiani. Il questionario produce un punteggio massimo di 96 punti per le prime 24 domande: quattro punti per ogni risposta corretta, più alto è il punteggio e più povera è l'auto-percezione della memoria e 20 punti per le restanti quattro domande in cui più alto è il punteggio più strategie utilizza il soggetto. I punteggi sono stati analizzati separatamente. Nella risonanza gli stimoli venivano presentati tramite un registratore di suoni digitale. Ai pazienti è stato chiesto di pensare in silenzio al maggior numero possibile di parole a partire da una lettera specificata.

L'intero paradigma consisteva di nove blocchi: cinque periodi di riposo e quattro attivazioni in blocchi di 30 secondi. Durante il periodo di riposo i soggetti furono istruiti a pensare a un muro vuoto. Miglioramenti significativi sono stati registrati a seguito del programma di riabilitazione per l'apprendimento verbale ($W = 2,38$; $p = 0,02$) e denominazione ($W = 2,32$; $p = 0,02$). Per il gruppo di controllo, il miglioramento delle prestazioni è stato registrato solo sulla misura dell'attività ecologica ($W = 2$; $p = 0,05$). Non c'erano differenze significative tra i gruppi nei modelli di attivazione durante il paradigma della fluidità verbale per la prima scansione fMRI. Non ci sono stati cambiamenti tra la prima e la seconda scansione per il gruppo riabilitativo, ma cambiamenti dalla prima alla terza scansione sono

stati osservati nella corteccia prefrontale anteriore destra ($W = 1,96$; $p = 0,05$), pars opercularis dell'area di Broca nell'emisfero sinistro ($W = 2,67$; $p = 0,01$), e nel giro prefrontale inferiore destro ($W = 2,43$ $p = 0,02$). Quando la seconda scansione è stata confrontata con la terza scansione ci sono stati cambiamenti nella corteccia cingolata anteriore dorsale destra ($W = 2,07$; $p = 0,04$) e nel giro angolare sinistro ($W = 2,21$; $p = 0,027$)

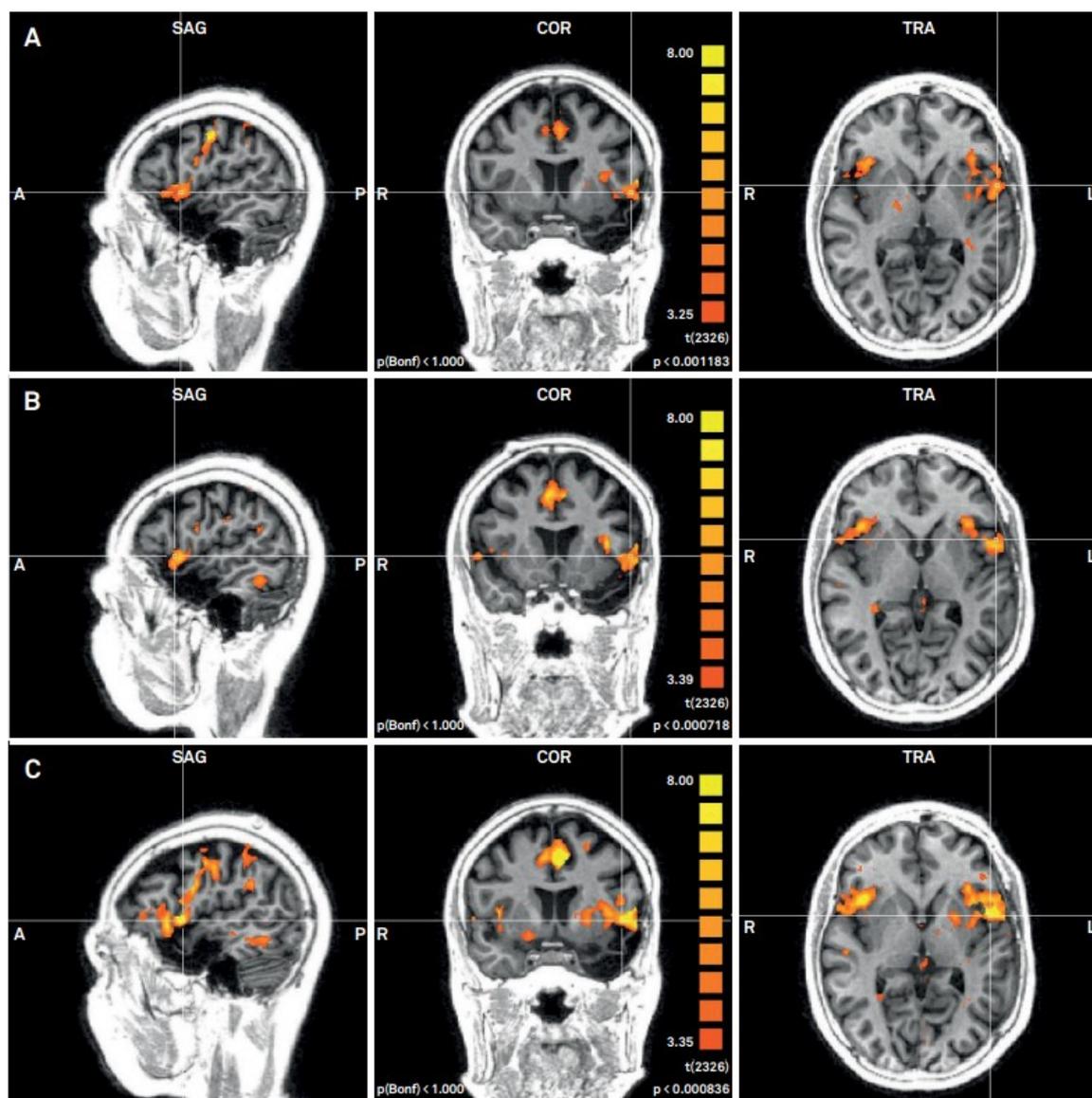


Fig 16: Modello di attivazione delle aree linguistiche durante l'attività di generazione di parole nel gruppo di riabilitazione. A: prima dell'intervento; B: un mese dopo il programma; C: tre mesi dopo il programma. Le variazioni del modello di attivazione per il gruppo di controllo sono state osservate dalla prima alla seconda scansione nella corteccia somatosensoriale primaria ($W = 2,03$; $p = 0,04$)

e nel giro fusiforme sinistro ($W = 2,38$; $p = 0,02$). Purtroppo, una terza scansione non è stata effettuata per motivi tecnici [Geraldi, 2017].

| gruppo | Area cerebrale | w | valore p |
|--------------------------|---------------------------------------|-------|----------|
| Gruppo di controllo | | | |
| scansione 1x2 | Corteccia somatosensoriale primaria | -2.03 | 0.05* |
| | Corteccia cingolata anteriore dorsale | -2.38 | 0.02* |
| Gruppo di riabilitazione | | | |
| scansione 1x3 | Corteccia prefrontale anteriore | -1.96 | 0.05* |
| 1x3 | Pars opercularis | -2.7 | 0.01* |
| 1x3 | Giro prefrontale inferiore | -2.43 | 0.02* |
| 2x3 | Corteccia cingolata anteriore dorsale | -2.07 | 0.04* |
| 2x3 | Giro temporale superiore | -2.21 | 0.03* |

Tab 17: attivazione delle aree cerebrali nel gruppo sottoposto alla riabilitazione e nel gruppo di controllo [Geraldi, 2017].

Globalmente a seguito del programma di riabilitazione cognitiva, i partecipanti sottoposti a chirurgia del lobo temporale di sinistra hanno mostrato miglioramenti nella memoria, nella denominazione e nelle valutazioni soggettive che, ad eccezione di un punteggio di prova ma con un significato molto piccolo ($p = 0,05$), non sono state osservate nei controlli. I partecipanti del gruppo riabilitativo hanno riportato un maggiore uso delle strategie di memoria e una percezione più positiva della loro memoria, suggerendo una possibile generalizzazione dal programma alla vita quotidiana. Due mesi dopo il programma di riabilitazione, sono stati registrati cambiamenti nelle reti dell'emisfero sinistro coinvolte nel linguaggio, nella memoria e nell'attenzione e nelle reti dell'emisfero destro coinvolte nella motivazione, che non erano state evidenti un mese dopo il completamento del programma. Questi cambiamenti possono indicare un impatto positivo ritardato del programma di riabilitazione, ma questo rimane speculativo a causa della mancanza di una terza scansione nei controlli. I cambiamenti nei modelli di attivazione fMRI osservati nei controlli erano diversi ed erano evidenti alla seconda scansione e comportavano l'attivazione nella corteccia somatosensoriale primaria e nel giro fusiforme.

3 DISCUSSIONE

L'epilessia è un disturbo cronico, più comune della Malattia di Parkinson, della Sclerosi Multipla, della Paralisi Cerebrale e della Distrofia muscolare. L'epilessia è definita dal punto di vista medico come la condizione caratterizzata da due o più episodi critici non provocati mentre la crisi epilettica è definita come un disturbo parossistico caratterizzato dalla scarica eccessiva e ipersincrona dei neuroni con conseguente alterazione della normale funzione cerebrale (Netter, 2013).

La Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) ha organizzato la classificazione delle epilessie in tre livelli. Il primo livello distingue crisi a esordio focale, generalizzato e sconosciute. Il secondo livello è volto alla definizione della diagnosi di epilessia distinta in focale, generalizzata, combinata e di tipo sconosciuto. Infine, il terzo livello identifica una diagnosi sindromica specifica (Fisher, 2017). Inoltre, La Lega Internazionale contro l'Epilessia nella revisione del 2017 ha distinto sei gruppi eziologici differenti: eziologia strutturale, genetica, infettiva, metabolica, autoimmune e sconosciuta.

Gli studi recenti hanno dimostrato che l'epilessia non è il sintomo di anomalie cerebrali locali, ma una malattia di network (Fisher, 2017). Nella genesi delle crisi bisogna considerare il ruolo svolto dalla sincronizzazione dei network neuronali, ovvero l'insieme di strutture cerebrali corticali e sottocorticali connesse anatomicamente e funzionalmente tra di loro.

Dal punto di vista fisiopatologico la crisi è il risultato dello squilibrio dei sistemi inibitori ed eccitatori e può dipendere da una diminuita inibizione, ad esempio del GABA, oppure da un aumento di eccitazione a carico del glutammato. I pazienti con epilessia affrontano limitazioni nella vita sociale a causa dei disturbi che comporta, tra i principali rientrano i disturbi cognitivi a carico della memoria e dell'attenzione, ragione per la quale i programmi di riabilitazione cognitiva dovrebbero essere incorporati in programmi di assistenza completi con l'obiettivo compensare il deficit aiutando il paziente ad affrontare le limitazioni nel contesto sociale e guidarlo nell'utilizzo di strumenti compensativi interni ed esterni.

La riabilitazione cognitiva è stata definita da Wilson come qualsiasi strategia o tecnica di intervento rivolta ai pazienti e alle loro famiglie con l'obiettivo di ridurre i deficit cognitivi precipitati da lesioni al cervello (Wilson, 1989). Perciò, la riabilitazione cognitiva è il complesso di attività volte a compensare le funzioni compromesse nel soggetto. Secondo la letteratura recente la riabilitazione cognitiva nei pazienti con epilessia dovrebbe rispondere a tre esigenze principali: una compensazione della disfunzione, far fronte ai problemi psicosociali e limitare gli effetti collaterali che derivano dalla terapia farmacologica e/o dall'intervento chirurgico. Inoltre, gli obiettivi della riabilitazione devono essere personalizzati, piccoli, concreti e riflettere le prospettive e le aspettative del paziente (ad esempio, ritorno al lavoro, scuola o compiti a casa, partecipazione nelle attività sociali) (Choi e Twamley, 2013; Ueda et al., 2013).

Tra i deficit cognitivi più frequenti in pazienti con epilessia del lobo temporale rientrano: deficit di immagazzinamento a lungo termine, di richiamo del materiale mnestico, difficoltà di apprendimento, deficit attentivi, di denominazione e visuospatiali. La maggior parte degli studi che indagano la relazione tra la cognizione e l'epilessia si occupano di pazienti con epilessia focale del lobo temporale a causa dell'elevata incidenza con cui il disturbo si manifesta e perché sembra meglio compresa rispetto ad altri tipi di epilessia focale.

Nel 2020 Englot, Morgan & Chan hanno osservato che nonostante le convulsioni nei pazienti con epilessia temporale mesiale abbiano origine focale nell'ippocampo o nell'amigdala, i deficit cognitivi sono estesi oltre la funzione del lobo temporale, includendo il declino della funzione esecutiva, la velocità di elaborazione cognitiva e l'attenzione, nonché una diminuzione diffusa del metabolismo neocorticale e della connettività funzionale. I pazienti con epilessia a causa dei deficit cognitivi sofferti, principalmente a carico di memoria e attenzione, affrontano quotidianamente limitazioni nella vita sociale.

I programmi di riabilitazione adottano due approcci riabilitativi: l'approccio globale e l'approccio di compensazione. Dagli studi è emerso che l'approccio di

compensazione è efficace nei domini della memoria e dell'attenzione anche in training a breve termine. Nella strutturazione dell'intervento neuropsicologico, secondo Ponds, devono coesistere tre aspetti: l'impatto dei cambiamenti di personalità, la percezione individuale dei disturbi cognitivi e la psicoeducazione agli effetti del danno cerebrale e dei deficit che comporta. Dagli studi è emerso che i pazienti con disturbi di memoria soffrono più frequentemente di ansia e depressione rispetto ai soggetti senza deficit e tale stato affettivo può influenzare la prestazione cognitiva del soggetto.

Analizzando i risultati degli studi condotti tra il 2002 e il 2017 volti a indagare i benefici della riabilitazione neuropsicologica in pazienti con epilessia al lobo temporale è stato dimostrato che i programmi di riabilitazione cognitiva sono efficaci. Negli studi sono stati esaminati i due approcci pragmatici di base: la riqualificazione e i metodi di compensazione, soprattutto questi ultimi. La maggior parte degli studi hanno applicato un programma di riabilitazione cognitiva olistico in cui i soggetti hanno partecipato a terapia di gruppo, educazione psicosociale, esercizi cognitivi, terapia occupazionale, socioterapia e in alcuni casi fisioterapia. In particolare, durante la terapia di gruppo ai partecipanti sono stati presentati gli effetti conseguenti al disturbo, il legame tra l'epilessia e i deficit cognitivi, le variabili che possono influenzare la memoria e venivano insegnate le strategie compensative da applicare nella vita di tutti i giorni. L'allenamento cognitivo è stato possibile grazie agli esercizi cognitivi proposti, focalizzati principalmente sulle funzioni esecutive. La terapia occupazionale, con la supervisione di un terapeuta occupazionale, guidava il partecipante nello svolgimento di esercizi pratici riguardanti la vita lavorativa. Infine, la socioterapia ha coinvolto i soggetti nella partecipazione ad attività di gruppo ludiche come la progettazione, la pittura e attività all'aperto.

Engelberts (2002) ha pubblicato il primo studio sull'efficacia della riabilitazione cognitiva in pazienti con epilessia focale dimostrando che la prestazione nella memoria e dell'attenzione nel campione appartenente al gruppo di riqualificazione

(n=19) e di compensazione (n=17) è superiore rispetto al gruppo di controllo.

Il gruppo di riqualificazione e compensativo sono stati sottoposti a un training dalla durata di sei sessioni in cui hanno svolto diversi test: il T.A.P computerizzato (Test of Attentional Performance), volto al potenziamento dell'attenzione divisa, il Test della memoria verbale uditivo (AVMT), Stroop Color-Word Test (SCWT), il Questionario sul fallimento cognitivo (CFQ) e Indagine breve sulla salute (SF-36). Il metodo di compensazione è stato più efficace nel migliorare gli esiti neuropsicologici auto-segnalati e la qualità della vita, specialmente per i pazienti con meno istruzione.

In analogia Ponds (2006) ha dimostrato che l'apprendimento delle mnemotecniche ha contribuito a risolvere problemi di memoria in pazienti con epilessia migliorandone la qualità di vita.

Helmstaedter e collaboratori nel 2003 hanno condotto uno studio dimostrando che nei pazienti sottoposti a chirurgia, in particolare se non ha avuto successo, si assiste a un progressivo deterioramento della memoria, a contrario nel caso l'esito dell'intervento sia favorevole il declino della memoria può essere interrotto e persino invertito se le convulsioni sono completamente controllate. Successivamente nel 2008 Helmstaedter ha dimostrato che solo il gruppo che ha ricevuto la riabilitazione, dopo l'intervento chirurgico, ha mostrato un miglioramento significativo dell'apprendimento e del riconoscimento verbale, mentre il livello di prestazioni dei pazienti che non hanno ricevuto riabilitazione è diminuito. Radford (2011) ha fornito la prova che anche un breve intervento di riabilitazione (training di sei settimane) può migliorare la funzione di memoria dei pazienti con epilessia.

Nel 2017 Gherardi e collaboratori mediante uno studio fMRI hanno dimostrato che in seguito alla riabilitazione emergono cambiamenti nelle reti cerebrali in pazienti con epilessia temporale sottoposti a intervento chirurgico. In particolare, sono stati registrati cambiamenti nelle reti dell'emisfero sinistro coinvolte nel linguaggio, nella memoria e nell'attenzione e nelle reti dell'emisfero destro coinvolte nella

motivazione, che non erano state evidenti un mese dopo il completamento del programma.

4 CONCLUSIONI

La riabilitazione cognitiva è stata applicata per trattare pazienti con epilessia nell'ultimo decennio con l'obiettivo di compensare le funzioni compromesse, migliorare la qualità di vita del paziente e rafforzare le capacità residuali. Tra il 2002 e il 2017 sono stati svolti studi su pazienti con epilessia del lobo temporale con l'obiettivo di dimostrare l'efficacia di programmi riabilitativi volti al miglioramento di funzioni cognitive quali memoria e attenzione, che risultano i domini più colpiti. Gli studi hanno dimostrato che le caratteristiche fisiopatologiche e cliniche del disturbo possono fornire indicazioni specifiche per la strutturazione di programmi riabilitativi.

In particolare, risultano efficaci i programmi di riabilitazione cognitiva che utilizzano strategie di compensazione e un approccio olistico che comprende: gli esercizi cognitivi nello specifico training per la memoria visiva o verbale e l'attenzione, la terapia di gruppo volta alla psicoeducazione e all'insegnamento di strategie compensative, la terapia occupazionale e la socioterapia.

L'approccio olistico, rispetto alla singola tecnica, ha il vantaggio di affrontare contemporaneamente i problemi cognitivi e comportamentali che causano disabilità psicosociali.

Inoltre, gli studi presenti in letteratura convergono nel considerare centrale la personalizzazione dell'intervento riabilitativo e l'alleanza terapeutica tra il paziente e il personale al fine di ottenere buoni risultati. L'intervento multicomponentiale ha infatti l'obiettivo di considerare il paziente secondo una prospettiva psicologica, oltre che strettamente neuropsicologica considerando anche le reazioni emotive del paziente.

Per concludere, questi risultati forniscono supporto alla riabilitazione cognitiva,

che è un'utile risorsa per compensare i disturbi cognitivi e le conseguenti difficoltà psicosociali.

Bibliografia

Aldenkamp AP, Hendriks MPH. (2000). Managing cognitive and behavioural consequences of epilepsy. In: Baker GA, Jacoby A, editors. *Quality of life in epilepsy. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 12-31.*

Aldenkamp A. P., Alpherts W. C. J., Dekker M. J. A., Overweg J. (1990). Neuropsychological Aspects of Learning Disabilities in Epilepsy. *Epilepsia*, 31, 9–20.

Berardelli, A. (2019) *La neurologia della sapienza*, Società Editrice Esculapio, Bologna.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. (2009) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology,. *Epilepsia*, 51, 676-685.

Berg AT, Scheffer IE. (2011). New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*, 52, 1058- 1062.

Berg AT, Scheffer IE. (2011). What is at stake in a classification? *Epilepsia* , 52, 1205-1208.

Binnie CD, Channon S, Marston D. (1990). Learning disabilities in epilepsy: neurophysiological aspects. *Epilepsia*, 31, 2-8.

Breier JI, Fletcher JM, Wheless JW, Clark A, Cass J, Constantinou JEC. (2000) Profiles of cognitive performance associated with reading disability in temporal lobe epilepsy. *J Clin Exp Neuropsychol*,6, 804-16.

Blake RV, Wroe SJ, Breen EK, McCarhy RA. (2000). Accelerated forgetting in patients with epilepsy: evidence for an impairment in memory consolidation. *Brain*, 123, 472—83.

- Caffarra P., Vezzadini G., Dieci F., Zonato F., Venneri A. (2002). Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Epilepsy Research* 22(6), 443–447.
- Chung YT, Hsieh IC, Lai MC, Huang CW (2014) The Potential Role of Neurocognitive Rehabilitation in Epilepsy. *Int J Neurorehabilitation* 1(3), 237-281.
- Commission on Epidemiology and Prognosis: International League Against Epilepsy. (1993). Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*, 34, 592-596.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1985). Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes, *Epilepsia* ,26, 268-278.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes, *Epilepsia* 30(4), 389–399.
- Culhane-Shelburne K, Chapieski L, Hiscock M, Glaze D. (2002). Executive functions in children with frontal and temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc*, 28, 623-632.
- Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. (2004) Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 3(11), 663-672.
- Engel J Jr. (2006), Report of the ILAE Classification Core Group, *Epilepsia*, 47(9), 1558- 1568.
- Engel J Jr. (2001) A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 42, 796-803.
- Englot J., Morgan V., Chang C. (2020) impaired vigilance networks in temporal lobe epilepsy: mechanism and clinical implications, *Epilepsy*, 61(2), 189-202

Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE), 2005 *Epilepsia*, 46(4), 470-472.

Engelberts NH, Klein M, Adèr HJ, Heimans JJ, Trenité DG, et al. (2002). The effectiveness of cognitive rehabilitation for attention deficits in focal seizures: a randomized controlled study. *Epilepsia* 43, 587-595.

Fisher RS, Cross JH, French JA (2017) Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58, 522-530.

Fisher, S. R., Cross, H. J., D'Souza, C., French, J.A., Haut. S.R., Higurashi, N. et al. (2017). Instruction manual for the ILAE 2007 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 58, 531-542

Gonzalez LM, Anderson VA, Wood SJ, Mitchell LA, Harvey AS. (2007) The localization and lateralization of memory deficits in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*,48,124-32.

Giovagnoli A., Del Pesce M., Mascheroni S., Simoncelli M., Laiacona M., Capitani E. (1996). Trail Making Test: normative values from 287 normal adult controls. *Ital J Neurol Sci* ,17(4), 305-309.

Giovagnoli AR, Parente A, Tarallo A, Casazza M, Franceschetti S, Avanzini G. (2014). Self-rated and assessed cognitive functions in epilepsy: Impact on quality of life. *Epilepsy Res.* 108,1461-1468.

Giovagnoli AR, Avanzini G. (1999). Learning and memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy: relation to the presence, type, and location of brain lesion. *Epilepsia*,40,904-911.

Gowers WR. (1894) The dynamics of life in relation to the nature of epilepsy. *Lancet* 146,1015-1019.

Gowers WR. (1875) On a case of convulsion from brain injury. *Lancet* 106, 655-657.

Gowers WR (1881) *Epilepsy and other chronic convulsive disorders*. Churchill, London.

Geraldi C., Rosset S., Thompson P., Silva A., Sakamoto., A. (2017). Potential role of a cognitive rehabilitation program following left temporal lobe epilepsy surgery. *Arq Neuropsiquiatr* 75(6), 359-365.

Hermann B., Seidenberg M., Fong., C. (2017). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Journal of the international Neuropsychological Society* 13(1),12-20.

Hendriks M, Aldenkamp AP, Van der Vlugt H. (2004). Neuropsychological assessment of memory functions in epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 110, 291—300.

Hendriks MPH, Aldenkamp AP, Van der Vlugt H, Alpherts WCJ, Vermeulen J.(2002). Memory complaints in medically refractory epilepsy: relationship to epilepsy-related factors. *Epilepsy Behav*,3,165-72.

Helmstaedter C. (2001) Neuropsychological complaints, deficits, and difficulties in everyday life. In: Prafflin M, Fraser RT, Thorbecke R, Specht U, Wolf P, editors. *Comprehensive care for people with epilepsy*. East Larch: John Libbey; 293-306.

Helmstaedter C, Hauff M, Elger CE. (1998). Ecological validity of list-learning tests and self-reported memory in healthy individuals and those with temporal lobe epilepsy. *J Clin Exp Neuropsychol* 20,365—375.

Helmstaedter C, Reuber M, Elger CE. (2002) Interaction of cognitive aging and memory deficits related to epilepsy surgery. *Ann Neurol*, 52,89-94.

Helmstaedter C, Elger CE. (1998). Functional plasticity after left anterior temporal lobectomy: substitution and compensation of verbal memory impairment. *Epilepsia* 39(4),399-408.

Helmstaedter C, Lehnertz K, Grunwald TH, Gleissner U, Schramm J, Elger CE.(1997). Differential involvement of left temporo-lateral and temporo-mesial structures in

verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain Cognition*,35,110-31.

Helmstaedter C, Elger CE. (1996).Cognitive consequences of two thirds anterior temporal lobectomy on verbal memory in 144 patients: a three month follow-up, studv. *Epilepsia* ,37,171-80.

Hendriks MPH, Aldenkamp AP, Alpherts WCJ, Ellis J, Vermeulen J, Van der Vlugt H.(2004). Relationships between epilepsy related factors and memory impairment. *Acta Neurol Scand* ,110,291-300.

Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Peterson J, Leveroni C, Wyler AR.(1996).Empirical techniques for determining the reliability magnitude, and pattern of neuropsychological change after epi- lepsy surgery. *Epilepsia*,36,942-50.

Hermann BP, Seidenberg M, Haltiner A, Wyler AR. (1992). Adequacy of language function and verbal memory performance in unilateral temporal lobe epilepsy. *Cortex* 28,423-33.

Hendriks MPH. 2001. Neuropsychological compensatory strategies for memory deficits in patients with epilepsy, *Comprehensive Care for People with Epilepsy*. 87-94.

Helmstaedter C, Loer B, Wohlfahrt R, Hammen A, Saar J, Steinhoff BJ, Quiske A, Schulze-Bonhage A. (2008) The effects of cognitive rehabilitation on memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*, 402-409.

Jambaque I, Dellatolas G, Dulac O, Ponsot G, Signoret J-L. (1993) Verbal and visual memory impairment in children with epilepsy. *Neuropsychol*,31,1321-37.

Jackson JH. (1870). A study of convulsions. *Trans St Andrews Med Grad Ass* 3,162-204.

Jackson JH. Lectures on the diagnosis of epilepsy (1879). *Med Times Gaz*; 29-33.

Jasper H, Kershman J, Gibbs FA et al (1941). Electroencephalographic classification of the epilepsies. *Arch Neurol Psychiatry* 45,903.

Koorenhof, L., Baxendale, S., Smith, N., Thompson, P., (2012). Memory rehabilitation and brain training for surgical tempo-ral lobe epilepsy patients: a preliminary report. *Seizure* 21,172—178.

Kussmaul A, Tenner A. (1859) On the nature and origin of epileptiform convulsions caused by profuse bleeding, and also of those of true epilepsy. (translated by Bronner, E). *New Sydenham Society*, London.

Kandel ER, Schwarz JH, Jessell TM. (2000) Principles of Neural Science, 4th Edition, McGraw Hill Professional.

Stylianos G., Lucci G., Panayiotis P (2019). La neuropsicologia dell'epilessia: Aspetti neurocognitivi e comportamentali della malattia sacra, Franco Angeli, Milano.

Lendt M, Helmstaedter C, Elger CE. (1999) Pre-and postoperative neuropsychological profiles in children and adolescents with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 40, 1543-1550.

Lezak, M.D. (2004). Neuropsychological assessment. *Oxford University Press*, USA.

Luria, A.R (1976) The working brain: An introduction to neuropsychology. Basic Books.

Lennox, W. G., Lennox, M. A., *Epilepsy and related disorders*, Boston 1960.

Merzenich .(1983).Topographic reorganization of sensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience*, 33-55.

Metrakos, J. D., Metrakos, K., Genetics of convulsive disorders. (1961) Genetic and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy, *Neurology*, 11,474-483.

Netter H. (2014) Atlante di anatomia Fisopatologica e Clinica, Edra.

Oliva M, Berkovic SF. (2012). Petrou Sodium channels and the neurobiology of epilepsy. *Epilepsia*,53,1849-1859.

Ponds RW, Hendriks M (2006) Cognitive rehabilitation of memory problems in patients with epilepsy. *Seizure* ,15,267-273.

Radford K, Lah S, Thayer Z, Miller LA (2011) Effective group-based memory training for patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 22, 272-278.

Rijckevorsel K. van (2006). Cognitive problems related to epilepsy syndromes, especially malignant epilepsies. *Seizure - European Journal of Epilepsy* 15(4),227-234.

Samarasekera SR, Helmstaedter C, Reuber M. (2015). Cognitive impairment in adults with epilepsy: The relationship between subjective and objective assessments of cognition. *Epilepsy Behav*,52, 9–13.

Schachter SC, editors. Epilepsy: problem solving in clinical practice. (1999). *London: Martin Dunitz*, 191-202.

Stroop J. (1985). Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 18,643-62.

Strauss E., Sherman E., Spreen O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological*

Sghirlanozni,A. (2014) *Terapie delle malattie neurologiche*, Springer-Verlag, Italia.

Tests: Administration, Norms, and Commentary. Oxford University Press.

S, Smith N, Thompson P. (2012). Memory rehabilitation and brain training for surgical temporal lobe epilepsy patients: a preliminary report. *Seizure* 21, 178-182.

Vegetti. M. (1965) *Opere di Ippocrate*, Unione Tipografico-Editrice Torinese, Torino.

Von Lehe, M.; Lutz, M.; Kral T. (2006). Correlation of health-related quality of life after surgery for mesial temporal lobe epilepsy with two seizure outcome scales. *Epilepsy Behaviour* 9(1),73-82.

Wedlund EW. (2013). What is important in rehabilitation for person with epilepsy? Experiences from focus group interviews with patient and staff. *Elsevier* 28, 347-353.

Wilson BA. (1997) Cognitive rehabilitation: how it is and how it might be. *J Int Neuropsychol Soc*,3,487-96.

Ringraziamenti

Ringrazio il mio relatore, il Prof. Leonardo Fogassi per la disponibilità e la competenza con la quale mi ha accompagnata in questo percorso di tesi.

Ringrazio il Prof. Franco Granella per il tempo dedicatomi e la disponibilità.

Ringrazio e dedico questo elaborato a Mario, nonno, amico, genitore, insegnante, mentore e artista. Non poter condividere con te questo giorno, e tutti gli altri, è una grande sfida, ma ciò che mi hai lasciato rimarrà in me per l'eternità e so che dentro di me spingi le mie parole e la mia tenacia. Ti amo tanto