



Commissione Chirurgia della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE)

IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'EPILESSIA

A cura di
Giancarlo Di Gennaro e Nelia Zamponi

Commissione Chirurgia

Sofia ASIOLI (Neuropatologa, Bologna)

Carmen BARBA (Neurologa dell'età evolutiva, Firenze)

Massimo CAULO (Neuroradiologo, Chieti)

Gabriella COLICCHIO (Neurochirurga dell'adulto, Roma)

Alessandro CONSALES (Neurochirurgo pediatrico, Genova)

Massimo COSSU (Neurochirurgo dell'adulto e pediatrico, Milano)

Luca de PALMA (Neuropsichiatra Infantile, Roma)

Giancarlo DI GENNARO (Neurologo dell'adulto, Pozzilli)

Marco GIULIONI (Neurochirurgo dell'adulto, Bologna)

Giampaolo VATTI (Neurologo dell'adulto, Siena)

Flavio VILLANI (Neurologo dell'adulto, Milano)

Nelia ZAMPONI (Neuropsichiatra Infantile, Ancona)

Responsabile: Carlo Efisio MARRAS (Neurochirurgo dell'adulto e pediatrico, Roma)

Referente per il CD LICE: Laura TASSI (Neurologa dell'età evolutiva e dell'adulto, Milano)



Nel 2009 la Commissione per la Chirurgia dell'Epilessia della LICE proponeva una sintesi, sotto forma di Percorsi Diagnostico-Terapeutici, delle tecniche e metodologie di studio prechirurgico e di trattamento chirurgico dell'epilessia. I risultati raggiunti nella terapia di questa malattia ed il riconoscimento, in determinati casi, dell'indicazione primaria all'approccio chirurgico, suggerivano, infatti, di riunire l'esperienza maturata negli ultimi anni dai maggiori Centri italiani al fine di offrire uno strumento agile di consultazione. A distanza di quasi 10 anni dalla stesura del primo report, si è deciso di aggiornarlo in alcune sue parti anche alla luce dei nuovi progressi nel campo, mantenendone sostanzialmente inalterato l'impianto originario.

La partecipazione alla revisione di diverse realtà e l'impianto "didattico" del testo hanno come obiettivo quello di uniformare i principi generali che regolano la selezione del paziente e le metodologie di studio prechirurgico, nonché di diffondere la Chirurgia dell'Epilessia che rimane ancora una risorsa terapeutica sottoutilizzata.

Lo scopo di questo contributo non può ovviamente essere quello di un trattamento esaustivo, quanto piuttosto quello di un inquadramento metodologico all'interno del quale integrare e sviluppare gli apporti e le esperienze di ciascun gruppo per un settore delle neuroscienze tra i più complessi, ma sicuramente tra i più interessanti e dinamici.

*La Commissione Chirurgia
della Lega Italiana Contro l'Epilessia*



1. LA CHIRURGIA DELL'EPILESSIA: DEFINIZIONE E PRINCIPI GENERALI

La terapia chirurgica dell'epilessia può essere definita come un trattamento che utilizzi qualsiasi procedura neurochirurgica con obiettivo primario la terapia delle epilessie focali:

- con crisi resistenti al trattamento medico (farmacoresistenza);
- con crisi controllabili farmacologicamente, ma al prezzo di effetti collaterali non tollerabili;
- con crisi in cui non è ancora definita una farmacoresistenza, ma che sono correlate a lesioni strutturali meritevoli di precisazione diagnostica come nel caso di lesioni neoplastiche e/o di cui sono ormai conosciuti l'elevato potenziale di sviluppare farmacoresistenza nonché il favorevole *outcome* epilettologico post-chirurgico.

I farmaci antiepilettici (AEDs) rappresentano il trattamento di prima scelta nell'epilessia. Ciononostante, quasi il 20% dei pazienti continua a presentare crisi ricorrenti sebbene seguano un appropriato regime terapeutico farmacologico ^[5].

Scopo ideale della chirurgia dell'epilessia è quello di ottenere il completo controllo delle crisi in assenza di complicanze neurologiche, evitando così tutte le potenziali conseguenze cognitive, psicologiche e socio-lavorative a lungo termine legate alla persistenza delle crisi e/o all'assunzione cronica della terapia farmacologica. Tali aspetti devono essere valutati in ogni singolo caso in relazione a molteplici fattori tra i quali ad es. l'età, la durata di malattia, la presenza di una eventuale lesione anatomica e la frequenza delle crisi.

Negli ultimi decenni la chirurgia dell'epilessia è diventata sempre più una concreta opzione terapeutica. Due studi clinici randomizzati controllati ^[1-6] nonché numerose metanalisi e revisioni sistematiche hanno infatti dimostrato la sicurezza e l'efficacia della chirurgia in pazienti affetti da epilessia focale farmacoresistente a patto che siano ben selezionati ^[7-10]. Il crescente sviluppo e il miglioramento delle tecniche di neuroimaging strutturale e funzionale e di monitoraggio video-EEG, in combinazione con la semplificazione delle tecniche di impianto degli elettrodi intracranici e l'avvento delle modalità di chirurgia in neuronavigazione, dell'ecografia intraoperatoria, di tecniche endoscopiche e di approcci alternativi alla chirurgia resettiva (termocoagulazione, laser-ablazione etc), hanno consentito di ampliare le indicazioni al trattamento chirurgico rendendolo, allo stesso tempo, più sicuro e meno invasivo. Sebbene negli ultimi anni siano aumentati in modo significativo sul territorio italiano i Centri epilessia con un programma di chirurgia, con prevedibile incremento di pazienti valutati e selezionati, tale opzione tuttavia rimane ancor oggi una risorsa terapeutica sottoutilizzata. In tal senso è necessario un impegno costante al fine di garantire l'accesso a tale opportunità terapeutica ad un sempre maggior numero di pazienti.

In tale contesto è ormai noto da diversi anni come la condizione di farmacoresistenza produca una ricaduta negativa sulla qualità della vita, non solo per la presenza di crisi più o meno numerose o di eventuali effetti collaterali dei farmaci, ma anche per limitazioni significative nel percorso scolastico, nella vita sociale, lavorativa e affettiva. È infatti nota una più alta incidenza, rispetto alla popolazione generale, di vari disturbi psicopatologici tra cui ansia, depressione etc ^[11-12]. In questa popolazione di pazienti sono note, inoltre, un'aumentata morbilità e mortalità legata a numerosi fattori tra cui traumi causati dalle crisi, maggior incidenza di deterioramento delle funzioni cognitive e morte improvvisa (Sudden Unexpected Death in Epilepsy - SUDEP) ^[13].

Nel percorso che porta alla chirurgia dell'epilessia, è imprescindibile una valutazione del paziente la più completa possibile e finalizzata alla localizzazione della cosiddetta Zona Epilettogena (ZE). Non esiste una definizione univoca di ZE: quello che, ad oggi, costituisce il riferimento teorico e "pratico" di larga parte dell'epilettologia italiana, è rappresentato dal concetto di ZE proposto negli anni 60 in Francia da Talairach e Bancaud ^[14], diretta conseguenza della metodologia di studio da loro utilizzata, la stereo-EEG. La ZE, secondo tali Autori, può essere definita come la "sede d'esordio e di organizzazione primaria" delle crisi epilettiche di un dato paziente. Tale concetto deriva principalmente dall'ipotesi di lavoro che essendo la crisi il sintomo da curare, sia proprio la regione di corteccia cerebrale dove essa si genera e si "organizza", quella che deve essere determinata elettrofisiologicamente e quindi tradotta in termini anatomici. In altre parole, l'idea innovativa ed elegante è stata quella di utilizzare principalmente le informazioni elettro-cliniche ottenute durante le registrazioni delle crisi, studiando l'evoluzione cronologica dei segni e dei sintomi ictali in modo da "ricostruire" tridimensionalmente l'origine e il percorso nel tempo e nello spazio della scarica epilettica secondo il metodo delle correlazioni "anatomo-elettro-cliniche" ^[15-16]. Secondo questo approccio, la semeiologia clinica critica, sia anamnestica che precisata e analizzata minuziosamente in video-EEG, dove si "arricchisce" dei dati EEG correlati momento per momento, diventa di conseguenza d'importanza cruciale per fornire gli elementi per una ipotesi diagnostica localizzatoria della ZE.

Nel "disegno" finale delle aree corticali da resecare si prenderanno comunque in considerazione, oltre ai dati elettro-clinici anche caratteristiche delle anomalie EEG, lente ed epilettiformi, interictali e postictali cosiccome la natura e l'estensione di una eventuale lesione epilettogena, i suoi rapporti con le aree cosiddette eloquenti e, nei casi esplorati invasivamente, anche i dati provenienti dalle stimolazioni elettriche cerebrali.

Secondo una visione più prettamente "nordamericana" e di tipo "chirurgico", la ZE può essere definita come «la quantità minima di corteccia che deve essere resecata (inattivata o completamente disconnessa) per ottenere la guarigione dalle crisi».

La ZE è un'area corticale non direttamente misurabile, ma deducibile dalle informazioni provenienti dalla delimitazione di altre cinque zone (*irritativa, di esordio delle crisi, di deficit funzionale, lesionale, sintomatogena*), indipendentemente dalla tecnica utilizzata per determinare l'estensione della resezione chirurgica ^[17]. Pertanto, questa definizione di ZE può essere definita "teoretica" e, in ogni caso, ha la sua definitiva validazione dall'ottimale riuscita dell'intervento chirurgico. La libertà da crisi dopo l'intervento conferma che la ZE è stata completamente inclusa nella corteccia resecata, pur non necessariamente coincidendo con essa.

Negli ultimi decenni si va imponendo anche il concetto di *network epilettogeno* che, secondo la definizione originale di Spencer ^[18] può essere inteso come un insieme di strutture/regioni cerebrali corticali e sottocorticali, anatomicamente e funzionalmente connesse e bilateralmente rappresentate, laddove l'attività elettrica in una qualsiasi parte di esso influenza quella di tutte le altre. L'implicazione chirurgica di tale cornice concettuale è che un trattamento diretto a qualsiasi regione del network (es. neuromodulazione) dovrebbe essere efficace quanto trattamenti diretti a uno specifico focus epilettico. Tuttavia, i benefici di modulare i network epilettogeni sia elettricamente (es. neurostimolazione) o anatomicamente (es. laser ablation) appaiono al momento sostanzialmente di tipo palliativo quando comparati ai risultati ottenuti dalla chirurgia resettiva, migliori e di tipo curativo.

Quando è una lesione strutturale circoscritta ad essere causa dell'epilessia, situazione in costante incremento grazie alle moderne e sempre più raffinate tecniche di *imaging*, si potrà offrire al paziente e/o ai familiari un'adeguata informazione riguardo alla possibilità di un intervento chirurgico risolutivo, valutando, in casi selezionati, di poter prescindere da rigidi criteri di farmacoresistenza. Ciò è tanto più importante poiché, in alcuni casi, non solo è noto che le possibilità di controllo farmacologico delle crisi sono generalmente molto limitate, ma anche che epilessie causate da alcuni tipi di lesioni quali ad es. la Displasia Corticale Focale (FCD) tipo II ^[19-20] e i Tumori Glioneuroni ^[21-23] hanno un'ottima prognosi dopo la loro resezione chirurgica. In alcuni casi, inoltre, la lesione strutturale causa di epilessia può essere meritevole di per sé di una precisa definizione istologica, come ad es. nel caso di lesioni comprese nello spettro displasia-lesioni malformative - tumori della serie glioneuronale, non sempre ben caratterizzabili radiologicamente ^[22-25]. Il criterio di farmaco-resistenza non deve pertanto essere considerato necessariamente un concetto "rigido", ma piuttosto "modulabile" e che va quindi attentamente bilanciato, caso per caso.

In ultima analisi, se la valutazione prechirurgica non dovesse fornire sufficienti elementi per offrire una chirurgia "curativa" (ipotesi di ZE non formulabile, multifocalità, ZE vicina/sovrapposta ad aree funzionali con rapporto rischio/beneficio non accettabile), se la proposta chirurgica resettiva non venisse accettata e, in ultimo, nei casi di persistenza delle crisi dopo l'intervento, potranno essere presi in considerazione, in casi

selezionati, le differenti tipologie di approcci "palliativi", tra cui, ad esempio, la neuromodulazione nelle sue differenti metodologie (stimolazione del nervo vago, stimolazione cerebrale profonda, etc).

2. DEFINIZIONE DI FARMACO-RESISTENZA E IDENTIFICAZIONE DEI CANDIDATI ALLA CHIRURGIA

Per superare alcune delle ambiguità implicate nella definizione dell'epilessia resistente ai farmaci, la Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) ha proposto di definire un'epilessia come farmaco-resistente quando vi sia il "fallimento di due tentativi terapeutici con farmaci ben tollerati e opportunamente scelti e utilizzati (in monoterapia o in combinazione) per raggiungere una libertà da crisi sostenuta"^[26]. La libertà da crisi "sostenuta" è definita come assenza di crisi per un periodo minimo di dodici mesi o per un periodo pari ad almeno tre volte il precedente periodo più lungo libero da crisi. Questa definizione pone una maggiore enfasi sulla libertà da crisi poiché questo è considerato essere l'unico risultato significativo che può portare a un miglioramento duraturo della qualità della vita dei pazienti con epilessia cronica.

L'insuccesso di due tentativi farmacologici adeguati è stato incluso nella definizione di farmaco-resistenza, sottolineando che la possibilità che si ottenga libertà da crisi con ulteriori tentativi farmacologici è rara. È infatti ormai noto che dopo l'introduzione di un primo farmaco si ottiene un controllo delle crisi in circa la metà dei pazienti, che utilizzando un secondo farmaco si può ottenere un controllo solo in un altro 10-15 % dei casi e che l'utilizzo di un terzo farmaco produrrà libertà dalle crisi in circa l'uno per cento dei casi^[27].

Occorre inoltre considerare che la farmaco-resistenza può avere un andamento differente nei vari pazienti: in alcuni casi può essere evidente già all'inizio della malattia, in altri comparire dopo anni di controllo delle crisi e in altri ancora assumere un andamento intermittente^[28].

Come già accennato, in caso di riscontro di epilessia sostenuta da lesioni altamente epilettogene e con alta possibilità di sviluppare farmaco-resistenza, ad esempio quelle tumorali di basso grado della serie glioneuronale o alcune malformazioni dello sviluppo corticale, si può valutare la possibilità di intervenire chirurgicamente anche se non è ancora soddisfatta la condizione di farmaco-resistenza sopra definita.

In campo pediatrico, invece, non esistono né una durata minima dell'epilessia né un'età minima per definire un paziente farmaco-resistente^[29-30]. A differenza dell'epilessia dell'adulto, nei primi anni di vita è spesso difficile classificare in maniera rigida le categorie sindromiche come definite dalla ILAE^[29]. La semeiologia in questa fascia di età è variabile, poco standardizzabile e non riconducibile sempre ai metodi di indagine propri dell'età adulta^[31].

Epilessie focali o multilobari possono ad esempio manifestarsi con fenomeni clinici stereotipati (per esempio spasmi epilettici, *staring*, manifestazioni ipomotorie), per nulla suggestivi di una zona di origine delle crisi, o con automatismi semplici, soprattutto di tipo oro-alimentare^[32-33].

Nel bambino è inoltre difficile o quasi impossibile valutare l'associazione di fenomeni sensoriali o di deficit neurologici. Inoltre, anche in caso di epilessia focale si possono osservare anomalie EEG intercritiche multifocali o bilaterali ^[30,34]. In età pediatrica vi è una grande variabilità dei fattori eziologici che sottendono le epilessie di interesse chirurgico. Alcune eziologie sono associate a quadri sindromici e a modalità di epilettogenesi altamente caratteristici che devono essere tenuti in considerazione nella pianificazione del trattamento chirurgico ^[29].

In età evolutiva, in aggiunta a valutazioni basate sul grado di disabilità prodotto dalle crisi sulle funzioni cognitive e sul comportamento, occorre inoltre considerare attentamente l'interferenza delle anomalie EEG di tipo epilettiforme su queste stesse funzioni. Pertanto, un obiettivo fondamentale della chirurgia nel bambino è anche quello di ridurre l'impatto dell'epilessia sulle funzioni cognitive e comportamentali. Ad es nelle encefalopatie epilettiche, laddove possibile, un intervento precoce è cruciale al fine di limitare il rischio di arresto o regressione delle funzioni cognitive, maggiore nei primi anni di vita. Questo concetto porta a non considerare, al contrario di quanto succede negli adulti, un grave deficit cognitivo o un disturbo comportamentale come possibile controindicazione all'intervento chirurgico. La chirurgia precoce è accompagnata da una minore morbilità anche in caso di resezioni estese, spesso necessarie nel bambino, poiché la plasticità neuronale e la riorganizzazione funzionale nel bambino sono maggiori.

In sintesi, la definizione di farmacoresistenza deve a nostro avviso essere applicata nel peculiare contesto clinico del singolo paziente laddove verranno valutati accuratamente gli effetti delle crisi sulla sua qualità della vita tenendo conto dell'impatto psicologico, affettivo, interpersonale e lavorativo. Un'epilessia con crisi infrequenti pur tuttavia gravi e che impattano pesantemente sulle abilità lavorative del paziente, sarà altrettanto o più invalidante di una con crisi frequenti, ma "tollerate". Va da sé che nel corso della valutazione di una epilessia nei termini di risposta ottimale al trattamento farmacologico andranno escluse le cause di una pseudo-farmacoresistenza tra cui la non corretta prescrizione dei farmaci per tipo e dosi, la scarsa adesione al trattamento, la presenza di crisi funzionali etc.

2.1 Condizioni suscettibili di trattamento chirurgico ("*Surgically remediable syndromes*")

Essendo ormai acquisito che alcune forme di epilessie focali con un substrato anatomico e fisiopatologico ben conosciuto hanno una scarsa risposta al trattamento farmacologico, ma al contrario una buona prognosi dopo trattamento chirurgico, spesso con il solo ausilio di indagini non invasive, è stato introdotto il concetto di "*Surgically remediable syndromes*" al fine di proporre, in tali casi, una chirurgia dell'epilessia il più precoce possibile ^[35]. Appartengono a questa "categoria" l'Epilessia del Lobo Temporale (TLE) associata a Sclerosi Ippocampale (HS), la forma più comune delle epilessie focali dell'adulto, e altre forme di epilessie ad eziologia strutturale quali quelle associate a tumori glioneuroni (es. gangliogliomi o

disembrioneuroepiteliomi), a FCD tipo II, a cavernomi etc (vedi approfondimento "*Surgically remediable syndromes*").

Va comunque sottolineato che la mancata dimostrazione di un'alterazione anatomica cerebrale alla base di una epilessia focale farmaco-resistente non preclude a priori l'indicazione per una valutazione prechirurgica. Nell'ambito delle "*Surgically remediable syndromes*" spesso l'intervento chirurgico può essere proposto con l'ausilio delle sole indagini prechirurgiche non invasive come ad es nella maggior parte dei casi TLE-HS, di forme sintomatiche di lesioni circoscritte e non vicino ad aree funzionalmente eloquenti (es. di FCD II, tumori di basso grado, cavernomi etc) o di lesioni estese (es emisferectomia in caso di encefalite di Rasmussen, emimegalencefalia, etc).

2.2 La selezione del candidato

In linea generale, nei casi in cui un paziente con epilessia focale manifesti crisi stereotipate o con sintomi/segni lateralizzanti e/o con evidenza di focalità e/o con Risonanza Magnetica (MRI) positiva per lesioni focali, è opportuno considerare una valutazione pre-chirurgica.

L'epilettologo dovrà considerare l'età del paziente, la presenza e, se possibile, la natura di un'eventuale lesione anatomica nonché ipotizzare, sulla base dei dati clinico-strumentali in suo possesso, la sede della ZE per poter proporre una terapia chirurgica in tempi brevi. Tale ipotesi sarà verificata mediante uno studio prechirurgico, molto spesso solo di tipo non invasivo, al termine del quale, sulla base delle correlazioni anatomo-elettro-cliniche, si potrà stabilire o ipotizzare la sede e l'estensione della ZE e di conseguenza pianificare un intervento di resezione chirurgica o una esplorazione con elettrodi intracranici. Aspetti particolari in caso di patologie psichiatriche gravi, malattie neurologiche progressive o sindromi genetiche andranno valutati singolarmente.

In generale, prerequisiti possono essere considerati:

- Crisi farmaco-resistenti (tenendo presenti le considerazioni di cui sopra)
- Crisi che causano significativa alterazione della qualità della vita
- ZE localizzata mediante la concordanza di dati provenienti da differenti indagini diagnostiche
- Rapporto rischio/beneficio accettabile

Controindicazioni assolute o relative sono rappresentate da:

- Epilessia generalizzata genetica
- Crisi minori che non alterano significativamente la qualità della vita
- Malattia internistica o neurologica progressiva
- Psicosi non correlata a un periodo perictale in fase attiva
- Problemi comportamentali che potrebbero influenzare negativamente una eventuale riabilitazione
- Scarsa funzione mnemonica sottesa dalle strutture controlaterali (lobectomia temporale per TLE) ^[36].

In sintesi, il candidato "ideale" ha un'epilessia focale di recente insorgenza, una ZE ben delimitata e in relazione ad una lesione anatomica circoscritta, localizzata in una regione corticale lontana da aree altamente funzionali.

Surgically remediable syndromes

Condizioni suscettibili di trattamento chirurgico

Epilessia temporale associata a sclerosi temporale mesiale (TLE-HS).

Il lobo temporale può essere considerato come la regione più epilettogena del cervello umano e l'epilessia del lobo temporale (TL) è probabilmente la forma più descritta e più frequente in chirurgia dell'epilessia dell'adulto^[37]. La sclerosi ippocampale (HS) è la causa più comune di TLE che a tutt'oggi, probabilmente, costituisce la sindrome elettroclinica meglio caratterizzata tra tutte le epilessie^[39]. Si stima che rappresenti circa il 40% di tutte le epilessie dell'adulto e che sia la causa dei due terzi delle epilessie intrattabili che richiedono un intervento chirurgico^[39].

Ci sono pochi studi epidemiologici sulla TLE. Il classico studio di Hauser e Kurland^[40] riporta un tasso di incidenza del 10,4 per 100.000 e una prevalenza dell'1,7 per 1000 persone. Nei centri per la cura dell'epilessia la prevalenza di TLE di solito è del 60-70%^[41,42] probabilmente correlata alla difficoltà di trattamento che questa forma di epilessia molto spesso comporta.

La maggior parte dei casi di TLE è sporadica, ma esistono anche forme più rare familiari. Nell'ambito delle forme sporadiche, la maggior parte di esse ha alla base una lesione strutturale, la più comune delle quali è HS. Altre eziologie sono rappresentate da tumori di basso grado, malformazioni vascolari, malformazioni dello sviluppo corticale, gliosi post-traumatiche o postinfettive. Attualmente la Lega Internazionale Contro l'Epilessia (ILAE) riconosce 3 pattern istopatologici differenti di HS^[43]:

- HS-ILAE tipo 1, caratterizzata da grave perdita di cellule neuronali e gliosi prevalentemente nelle regioni CA1 e CA4 dell'ippocampo
- HS-ILAE tipo 2, caratterizzata da perdita di cellule neuronali e gliosi prevalente nel campo CA1
- HS-ILAE tipo 3, caratterizzata da perdita di cellule neuronali e gliosi prevalente nel campo CA4

In alcuni casi, l'esame istologico dell'ippocampo di pazienti sottoposti a intervento neurochirurgico per TLE farmaco-resistente può anche mostrare un contenuto normale di neuroni con solo un gliosi reattiva (no-HS). L'HS-ILAE tipo 1 è più spesso associata a una storia di lesioni precipitanti iniziali prima dei 5 anni di età (es convulsioni febbrili complesse), con insorgenza precoce delle crisi e buon outcome chirurgico.

Da studi di neuroimaging e di neuropatologia, si è visto che HS può associarsi ad altri tipi di lesioni come una displasia corticale focale (FCD IIIa), neuroni ectopici della sostanza bianca o tumori glioneuronali di basso grado (FCD IIIb)^[44, 45].

La relazione tra convulsioni febbrili e HS rimane controversa. Una teoria ritiene che la prima convulsione febbrile possa danneggiare l'ippocampo e quindi causare HS; un'altra possibilità è che il bambino possa avere una convulsione febbrile prolungata dovuta ad un ippocampo danneggiato in precedenza a causa di un insulto prenatale-perinatale, o geneticamente predisposto^[46].

Da un punto di vista fisiopatologico, per la TLE-HS come per altre forme di epilessia focale, possono essere considerate due teorie: quella cosiddetta del "single focus", secondo la quale le crisi originano da una specifica regione corticale, la *seizure onset zone*, con successiva propagazione e reclutamento secondario di altre regioni corticali, oppure, più recentemente, quella del "network epilettogeno", secondo cui l'epilettogenesi coinvolgerebbe un network neuronale, ossia un insieme di strutture corticali e sottocorticali, anatomicamente e funzionalmente connesse. Il buon outcome sulle crisi dopo la chirurgia nella TLE può quindi essere la conseguenza, nel primo caso della rimozione completa della ZE, nel secondo caso dell'interruzione del network epilettogeno.

Da un punto di vista semeiologico clinico, nella HS-TLE circa l'80% dei pazienti riferisce un'aura all'esordio delle crisi con sintomi viscerosensoriali (es. aura epigastrica ascendente etc.) e/o psicosensoriali (dèjà-vu, déjà vecu, etc.)^[47].

^{48]}, seguita da fissità dello sguardo, arresto psicomotorio, automatismi oro-alimentari precoci e gestuali con manifestazioni autonome (tachicardia, piloerezione etc.). La coesistenza di automatismi gestuali ipsilaterali alla scarica, deviazione del capo ipsilaterale e distonia dell'arto superiore controlaterale possiede un elevato valore lateralizzante ^[38]. Crisi con evoluzione in manifestazioni tonico-cloniche bilaterali non sono molto frequenti.

Da un punto di vista EEG, le anomalie epilettiformi intercritiche più spesso osservate sono costituite da onde aguzze o punte localizzate sulle derivazioni temporali, prevalentemente quelle anteriori (F7/F8) ^[49], con concordanza superiore al 95% rispetto all'origine delle crisi ^[50]. I pazienti con TLE, inoltre, hanno spesso anomalie epilettiformi interictali bilaterali ^[51, 52], essendo infatti riscontrate in una percentuale variabile, a seconda degli studi da 3% a 73% dei pazienti ^[53, 54, 55, 56], con una incidenza maggiore qualora si effettuino registrazioni prolungate ^[56]. Le modificazioni EEG ictali, da ricercare prima dell'esordio clinico della crisi, sono caratterizzate molto spesso da un appiattimento focalizzato del tracciato oppure da un'attività rapida di basso voltaggio o da una semplice reazione d'arresto. Segue spesso un'attività ritmica di banda theta/alfa ben localizzata all'esordio sulle derivazioni temporali, con un andamento reclutante ^[57]. Nei pazienti con TLE, le strutture temporali mesiali devono essere attentamente valutate, (ippocampo, giro paraippocampale e amigdala) mediante esame di Risonanza Magnetica ^[58]. Le sequenze suggerite sono FLAIR, T2-weighted e T1-weighted, con sezioni coronali perpendicolari all'asse lungo dell'ippocampo. Il mezzo di contrasto non è necessario se non c'è il sospetto di un tumore ^[59]. I reperti classici di HS sono atrofia dell'ippocampo (95%) con iperintensità di segnale nelle sequenze T2-pesate (85%) o FLAIR. Inoltre, in TLE si possono osservare altri reperti minori come perdita della struttura interna dell'ippocampo (60-95%), l'aumento dello spazio liquorale nel corno temporale del ventricolo laterale ipsilaterale, l'atrofia delle strutture temporali ipsilaterali (lobo temporale, fornice, corpo mammillare, sostanza bianca del giro parahippocampale) e la diminuzione dell'intensità di segnale delle strutture ippocampali nelle immagini T1 pesate e Inversion Recovery (10-95%). L'*imaging* funzionale può rilevare, invece, i cambiamenti nel metabolismo cerebrale o nella perfusione cerebrale, tanto nello stato interictale, quanto in quello ictale. La Tomografia Computerizzata a Emissione di Singolo fotone (SPECT), interictale o ictale, e la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con fluorodeossiglucosio (FDG), interictale o ictale, possono mostrare, anche in una buona percentuale di casi, rispettivamente ipoperfusione e iperperfusione, ipometabolismo e ipermetabolismo, dati si ancillari, ma spesso contributivi nella definizione della ZE nei casi in studio prechirurgico, soprattutto quando non vi rilievo di lesioni alla Risonanza Magnetica ^[60].

I pazienti con TLE-HS hanno spesso disturbi di memoria, in particolare se le crisi originano dal lobo temporale sinistro, nei soggetti destrimani. I pazienti con TLE sinistra mostrano tipicamente deficit nella memoria verbale, mentre quelli con epilessia derivanti dal TLE non dominante possono mostrare disfunzioni nella memoria visuo-spaziale ^[61, 62].

Displasia corticale focale.

Le displasie corticali focali (FCD) sono un sottogruppo di malformazioni dello sviluppo corticale caratterizzate da un disordine della laminazione corticale, maturazione e differenziazione neuronale frequentemente riscontrate in pazienti affetti da epilessia focale farmacoresistente ^[63]. Le FCD includono un'ampia gamma di anomalie della sostanza bianca e grigia che vanno da una da una lieve disorganizzazione e dislaminazione corticale, senza alterazioni citologiche, fino a un completo disordine dell'architettura corticale, associata a neuroni giganti dismorfici, accompagnata o meno da cellule balloniformi ^[19].

Il sistema di classificazione ILAE delle FCD a tre livelli distingue forme isolate (FCD tipo I e II) da quelle associate a un'altra lesione principale, come la HS (FCD tipo IIIa), tumori di basso grado (FCD tipo IIIb), malformazioni vascolari (FCD Tipo IIIc), o lesioni acquisite durante la prima infanzia (es. traumatiche, ischemiche o esiti di encefalite (FCD tipo III d)). Si precisa che la rara associazione tra FCD di tipo IIa e IIb con sclerosi ippocampale, tumori o malformazioni vascolari non deve essere classificata come variante di tipo FCD III ^[64].

La FCD tipo II è la forma meglio conosciuta e presenta alcune caratteristiche ormai ben definite: aspetto tipico alla Risonanza Magnetica, epilessia con elevato numero di crisi, il più delle volte in corso di sonno, attività EEG intercritica peculiare ^[29], localizzazione per lo più extratemporale ed ottimo outcome dopo intervento chirurgico, tanto nella popolazione pediatrica quanto in quella adulta ^[65]. Inoltre, le correlazioni anatomico-elettro-cliniche possono essere così precise da rendere il più delle volte non necessarie indagini invasive. Rappresenta il substrato più frequente delle epilessie infantili di potenziale interesse chirurgico ^[30]. Fondamentale il ruolo delle neuroimmagini anche se la risonanza magnetica non è sempre in grado di dimostrare la lesione displasica o la sua effettiva estensione.

Ciò può influenzare l'outcome poiché il risultato migliore è generalmente ottenuto con resezioni il più possibile complete dell'area displasica. La possibile alterazione nella rappresentazione corticale di funzioni eloquenti, talora associata ad alcune lesioni displasiche, può costituire un ulteriore elemento di difficoltà.

Sistema di classificazione ILAE delle FCD ^[45]:

FCD Tipo I (isolata)

FCD Ia: con anormale laminazione corticale radiale

FCD Ib: con anormale laminazione corticale tangenziale

FCD Ic: con anormale laminazione corticale radiale e tangenziale

FCD Tipo II (isolata)

FCD IIa: con neuroni dismorfici

FCD IIb: con neuroni dismorfici e cellule balloniformi

FCD Tipo III (associate con una lesione principale)

FCD IIIa: Alterazioni della laminazione corticale nel lobo temporale associate con HS

FCD IIIb: Alterazioni della laminazione corticale adiacente a una neoplasia gliale o glioneuronale

FCD IIIc: Alterazioni della laminazione corticale adiacente a una malformazione vascolare

FCD IIIId: Alterazioni della laminazione corticale adiacente a qualsiasi altra lesione acquisita precocemente in età infantile (es. traumatica, ischemica injury, esito encefalite)

Tumori a basso grado associati ad epilessia (LEATs)

I tumori a basso grado associati ad epilessia (*Low Grade Epilepsy Associated Tumors*, LEATs) comprendono un ampio spettro di tumori della serie gliale (LGG) o glioneuronale (GNT) che costituiscono la seconda causa di epilessia sia nell'età pediatrica che in quella adulta ^[24], con un importante impatto sulla qualità della vita, sullo sviluppo cognitivo e sulla morbilità ^[23,66-69].

Per questo tipo di tumori era stato proposto da Luyken et al. (2003) ^[70] l'acronimo "LEATs" (Long-term Epilepsy Associated Tumors) e, per definizione, il termine "lunga durata" si riferiva al fatto che essi causavano crisi epilettiche farmaco-resistenti da almeno 2 anni. E' stato recentemente proposto, essendo divenuto ormai non adeguato il termine "cronico" o "lunga durata", di mantenere l'acronimo pur modificandone il significato in "low grade epilepsy associated tumors" ^[24].

L'epilessia associata a tali neoplasie è generalmente poco controllata dalla terapia antiepilettica, ma al contrario risponde molto bene al trattamento chirurgico, con circa l'80% dei pazienti operati liberi da crisi ^[21,22,71-76].

Nonostante i LEATs siano considerati avere generalmente un comportamento benigno, diversi lavori hanno riportato che i gangliogliomi (GG) ^[74,75,77] ed alcuni tumori gliali, ad es. lo Xantoastrocitoma pleomorfo (XAP), hanno una potenzialità evolutiva e/o di trasformazione maligna ^[77,78].

I LEATs sono principalmente rappresentati dai classici tumori glioneuronali quali i GG ed i tumori disembrionoplastici neuroepiteliali (DNETs) e sono prevalentemente localizzati in sede temporo mesiale ^[21 22 72 74-76,79,80-82].

Il meccanismo epilettogeno dei LEATs non è ancora completamente definito e viene considerato multifattoriale ^[66,83 84]. I GNT comprendono, nella loro composizione, elementi cellulari neuronali caratterizzati da ipereccitabilità con caratteristiche neurochimiche che possono essere rilevanti per una epilettogenicità intrinseca e per l'epilettogenesi ^[70,77 83 85].

Il gruppo dei LEATs è in progressivo e costante ampliamento per il riconoscimento di nuovi e rari istotipi come il glioma angiocentrico, il tumore glioneuronale papillare, il neurocitoma extraventricolare ^[77, 78], il "Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young" (PLENTY) ^[86] ed il "multinodular and vacuolating neuronal tumor" ^[87,88].

Inoltre, le difficoltà diagnostiche sono aumentate dalla presenza di tumori con aspetti ibridi e /o misti (coesistenza di GG e DNET, XAP e GG, XAP e DNET) ^[77,78,89] e vi è pertanto un ampio dibattito sul trovare una condivisione per la diagnosi istopatologica ^[24,84,90,25].

Recentemente sono notevolmente aumentate le conoscenze sugli aspetti molecolari sia dei gliomi diffusi ^[78] sia dei LEATs ^[24,77,84,90,91,92]. I markers bio-molecolari stanno diventando sempre più indispensabili per la caratterizzazione di queste lesioni ^[24,25,78,91,92]. L'identificazione di markers molecolari quali il CD34, la mutazione dell'IDH1, la mutazione di BRAF e la codelezione 1p/19q, potrà permettere una più precisa diagnosi istologica. In particolare, i LEATs presentano la mutazione Braf in una ampia percentuale di casi ^[24,25,77,84,91]. La caratterizzazione molecolare può essere molto utile per avere una precisa diagnosi istologica ed una migliore comprensione del comportamento oncologico ^[24,25,77,84,90] e dei meccanismi implicati nell'epilettogenesi ^[92,93]. I LEATs spesso sono associati a FCD con percentuali che variano dallo 0 al 80% a seconda delle casistiche ^[22, 25,74,77,79,80,82 94] ed il loro ruolo specifico nella epilettogenesi non è ancora ben chiarito ^[22,25,75,77,79,81,82,94].

Circa il "timing" chirurgico, in considerazione dell'outcome epilettologico post-chirurgico estremamente favorevole, vi è ormai un crescente consenso sul proporre precocemente l'intervento chirurgico, indipendentemente da una "farmacoresistenza" formalmente "accertata" ^[21-23,68,69].

Tale atteggiamento di "early surgery" ed "avoid lost of time" appare sempre più adeguato a rispondere sia alle problematiche oncologiche, al fine di avere una precisa diagnosi istologica e molecolare della lesione, sia alle problematiche epilettologiche, quali ottenere il controllo delle crisi epilettiche ed evitare quindi gli effetti dannosi sullo sviluppo intellettuale e sulla qualità della vita delle crisi epilettiche e dei farmaci antiepilettici ^[21-23,68,69,72].

E' infatti, ormai ampiamente dimostrato che sia le crisi epilettiche sia i farmaci antiepilettici usati in modo cronico influiscono negativamente ed in modo irreversibile (specialmente nell'età pediatrica e giovane) sullo sviluppo intellettuale ^[22, 23,68,69]. Riguardo alla migliore strategia chirurgica vi è invece ancora un ampio dibattito sulla tipologia di intervento, che va dalla lesionectomia (particolarmente in sede temporale laterale ed extratemporale) ^[94-96] ad una strategia "tailored", caratterizzata da lesionectomia più cortectomia in modo da includere nella resezione chirurgica l'intera ZE, come desunta dalle correlazioni anatomo-elettro-cliniche.

Tale strategia è spesso applicata particolarmente per i LEATs localizzati in sede temporo-mesiale ^[21,22,71,79-82,94]. La strategia chirurgica ottimale appare quindi quella pianificata in base ai risultati di uno studio epilettologico prechirurgico che tenga conto anche della sede della lesione ^[21,22].

In conclusione, l'orientamento attuale nell'ambito dei LEATs è quello di raccomandare un tempestivo trattamento chirurgico orientato ad ottimizzare l'outcome epilettologico, neuropsicologico ed oncologico.

3. INDAGINI PRECHIRURGICHE NON INVASIVE

3.1 La video-EEG

Il monitoraggio Video-EEG rappresenta l'esame cardine dello studio prechirurgico delle epilessie farmaco-resistenti consentendo principalmente la valutazione delle correlazioni elettro-cliniche delle crisi grazie all'osservazione della semeiologia critica e delle modificazioni elettroencefalografiche concomitanti [30, 31, 97, 98]. Sebbene in alcune e ben selezionate situazioni cliniche (i.e. epilessie sintomatiche di lesioni discrete, tipo tumori glioneuroni a basso grado, displasie corticali focali tipo II, angioma cavernoso) si possano utilizzare solo registrazioni intercritiche a fini localizzatori con buon outcome chirurgico (alcuni Autori hanno anche riportato buon outcome chirurgico anche in TLE-HS con concordanza dei dati neuroradiologici con EEG intercritico [99, 100]), in generale, per il principio cardine dell'importanza delle correlazioni anatomo-elettro-cliniche, la maggior parte dei Centri ritiene necessaria, a fini chirurgici, la registrazione in video-EEG delle abituali crisi epilettiche presentate dal paziente. L'iniziale approccio è ovviamente di tipo non invasivo, ma in alcuni casi, laddove la ZE non è chiaramente identificata, è necessario ricorrere a tecniche di monitoraggio video-EEG cosiddetto "invasivo", ossia col segnale elettrofisiologico derivato direttamente dalle strutture cerebrali mediante elettrodi intracranici.

Il monitoraggio video-EEG da scalpo è eseguito, almeno nella popolazione adulta, in regime di ricovero. La durata delle registrazioni dipende da diversi fattori, tra cui il più importante è la frequenza abituale delle crisi del paziente in studio. Anche nei casi di registrazione con elettrodi intracranici la monitorizzazione può richiedere fino a 2-3 settimane per ottenere un numero sufficiente di crisi atte a definire la ZE e poter effettuare, laddove richiesto, il mappaggio corticale delle aree cosiddette "eloquenti" [101].

Nella popolazione pediatrica è a volte sufficiente un monitoraggio Video-EEG ambulatoriale. Registrazioni ripetute nel tempo sono talvolta necessarie per apprezzare la variazione nella semeiologia elettro-clinica delle crisi che può avvenire con l'età, specialmente nei primi anni di vita.

La registrazione da scalpo permette di ottenere importanti informazioni sull'attività elettrica cerebrale che schematicamente, possiamo suddividere in:

- *intercritica*: la presenza di eventuali asimmetrie del ritmo di fondo, la reattività del tracciato all'apertura degli occhi, la risposta all'iperpnea e alla stimolazione luminosa intermittente, l'attività in sonno, la presenza di attività lente e/o epilettiformi e la loro localizzazione;
- *critica*: la sua espressione elettrica può essere assai differente. E' infatti possibile non documentare alcuna modificazione, oppure una reazione d'arresto diffusa o localizzata o predominante in una determinata sede, un appiattimento localizzato del tracciato, una scarica rapida di bassa ampiezza localizzata o estesa o diffusa, punte o punte-onda ritmiche più o meno localizzate, onde lente ritmiche, soppressione momentanea delle anomalie intercritiche. La valutazione dell'attività critica, il cui esordio va cercato sul tracciato prima dell'esordio delle manifestazioni cliniche inauguranti la crisi, deve essere sempre correlata

alle informazioni semeiologiche e cliniche concomitanti. Non c'è accordo sul numero minimo di crisi da registrare nel singolo paziente.

In generale si può affermare che una video-EEG prechirurgica può dirsi conclusa quando la semeiologia elettro-clinica della/e crisi registrata/e è interpretabile (manifestazioni cliniche chiaramente evidenti in video, corretto esame percritico del paziente, eventuali artefatti che non mascherino la leggibilità della scarica EEG, etc) e le manifestazioni cliniche confermino le caratteristiche delle crisi descritte in anamnesi. Alcuni Autori riportano che in media in un paziente in studio si registrano 3-5 crisi, ma in casi complessi e/o con sospetto di multifocalità si arriva anche a un numero maggiore ^[102].

Il riscontro di una depressione dell'attività elettrica e di anomalie lente, immediatamente dopo un episodio critico, permette a volte di rinforzare ulteriormente la localizzazione delle regioni cerebrali maggiormente implicate nella genesi delle crisi.

I montaggi dei pazienti possono essere eseguiti con collodio o con speciali paste conduttrici ^[103] effettuando le misure sullo scalpo secondo il Sistema Internazionale 10-20. Montaggi "ridotti" non dovrebbero essere eseguiti. Possono essere utilizzati elettrodi soprannumerari come gli elettrodi zigomatici o sovraorbitari o, in casi selezionati, elettrodi seminvasivi come gli sfenoidali, in relazione alle caratteristiche dell'epilessia del paziente. La poligrafia dovrà essere eseguita secondo le necessità cliniche, mentre il canale ECG deve sempre essere incluso. Al fine di facilitare l'insorgenza di crisi quando esse hanno una frequenza non elevata, può venire attuata una graduale riduzione posologica della terapia antiepilettica, evitando, se possibile, un decremento drastico onde evitare l'insorgenza di crisi diverse da quelle abituali o crisi con evoluzione in convulsioni bilaterali e/o stato di male epilettico. Non esiste un consenso circa le modalità di riduzione dei farmaci antiepilettici anche se essa dovrebbe avvenire in regime di ricovero, essere graduale, personalizzata e controllata per minimizzare ed affrontare i rischi suddetti o altre complicazioni ad essi correlate ^[104, 105]. Durante il monitoraggio si possono effettuare diverse prove di attivazione quali l'Iperventilazione, Stimolazione Luminosa Intermittente (SLI) e la Deprivazione di Sonno: totale o parziale in pz adulti e collaboranti, in genere parziale in pz pediatrici o poco collaboranti.

Interrogatorio percritico. Se la durata dell'episodio critico è sufficiente si esamina il paziente in modo esaustivo, se invece è breve, si possono eseguire test a distanza oppure test frazionati nelle diverse crisi "L'interpretazione" di una crisi in video-EEG attraverso le correlazioni elettro-cliniche ricostruisce l'ideale percorso della scarica epilettica nel cervello del paziente, fornendo informazioni sulle regioni corticali coinvolte. È dunque importante, in tale cornice metodologica, valorizzare molto le manifestazioni iniziali delle crisi, specialmente quelle soggettive, nonché quelle "sottili" o non visibili alle sole registrazioni video-EEG, ma evidenziate dal meticoloso esame del paziente durante e immediatamente dopo il verificarsi di una

crisi. In tal senso, manifestazioni vegetative altrimenti invisibili, il comportamento di funzioni come la memoria, il linguaggio e la coscienza possono essere valutate e le informazioni ottenute inserite nel *puzzle* semeiologico della crisi, rinforzando l'ipotesi localizzatoria.

Nel dettaglio, nel corso di un evento critico bisogna:

- identificare il più presto possibile l'evento e non posizionarsi fra la telecamera ed il paziente;
- evitare di mascherare le caratteristiche cliniche della crisi nel caso in cui si rendesse necessaria un'azione di contenzione del paziente;
- descrivere dettagliatamente i segni clinici critici osservati durante la crisi secondo la sequenza temporale in cui avvengono;
- esaminare il paziente durante e dopo la crisi, cercando di interagire con lui.

Per valutare in modo completo la semiologia dell'episodio, bisognerà tenere conto della presenza o meno di un'alterazione della consapevolezza, dell'orientamento spazio-temporale, delle funzioni linguistiche, delle variazioni neurovegetative, del comportamento motorio e di eventuali disturbi della memoria.

L'esame del paziente in corso di crisi si deve modulare, ovviamente, sulla fenomenologia clinica, differente e specifica per ciascun paziente. Tuttavia, alcuni Autori hanno tentato di standardizzare la modalità di esame creando dei protocolli ad hoc che spesso sono dettagliati e complessi. Recentemente è stato pubblicato un Consensus Protocol riguardante questo particolare aspetto, valido per l'età adulta. Per quanto riguarda l'età pediatrica esistono protocolli semplificati e più agevoli da somministrare ^[106, 107].

La refertazione di una registrazione Video-EEG è spesso lunga e complessa e deve essere il frutto di un'analisi che tenga conto di tutti gli aspetti sopraesposti, dal momento che la sua conclusione deve indicare la possibilità di proseguire l'iter prechirurgico con indagini invasive o addirittura, la definizione della ZE e di conseguenza l'indicazione di quali regioni corticali dovranno essere interessate dall'atto chirurgico.

L'utilizzo di altre metodiche non invasive quali la Magnetoencefalografia (MEG) sono attualmente da considerare complementari alla Video-EEG, ma sembrano promettenti nell'ottica di aumentarne il potere localizzatorio riducendo il ricorso a metodiche invasive e migliorando l'outcome chirurgico ^[108, 109].

3.2.1 La Risonanza Magnetica (RM)

Nell'ambito dello studio pre-chirurgico delle epilessie focali farmaco-resistenti, lo studio di Risonanza Magnetica risulta oggi imprescindibile. Per ottenere la maggiore accuratezza diagnostica occorre che questo esame venga guidato da una ipotesi di localizzazione della ZE, formulata sulla base dei dati elettro-clinici a disposizione. In questo senso la collaborazione tra epilettologo e neuroradiologo permetterà di effettuare un esame mirato per ogni singolo paziente (vedi approfondimento Risonanza Magnetica).

Una volta definita la presenza di un'eventuale lesione anatomica, si dovrà cercare di stabilirne, per quanto possibile, la natura, le dimensioni, i rapporti con aree funzionali eloquenti di sostanza grigia e bianca ^[110-113].

Risonanza Magnetica

Protocollo proposto per la RM in epilessia

- 3D volumetrica Gradient echo T1W (SPGR, FFE, TFE, TFLASH, MP-RAGE) con voxel isometrico non superiore a 1 mm con ricostruzione nei tre piani dello spazio;
- FLAIR 3D con voxel isometrico non superiore a 1 mm con ricostruzione nei tre piani dello spazio; in alternativa FLAIR 2D ≤ 3 mm, almeno in due piani (preferenzialmente assiale o coronale);
- Assiale FSE T2W, ≤ 3 mm;
- Immagini assiali pesate in suscettibilità magnetica - SWI (per evidenziare la presenza di piccole emorragie e/o calcificazioni e malformazioni vascolari)
- Coronale FSE T2W, ≤ 3 mm;
- Coronale FSE IR T1W, ≤ 3 mm;
- Sequenze DWI e DTI queste ultime con spessore 2 mm (no gap) con almeno 60 direzioni di gradiente e ricostruzioni trattografiche dei principali fascicoli di sostanza bianca (in particolare delle radiazioni ottiche e il "Meyer loop" nei pazienti con epilessia temporale).

Note:

- a)** Questo protocollo è utilizzabile solo a 1,5T o 3T. Sul magnete a 3T i parametri di ogni sequenza devono essere ottimizzati in relazione al più alto campo magnetico. E' sempre raccomandato eseguire esami RM ad intensità di campo non inferiore a 1.5T;
- b)** per i bambini (0-24 mesi) i parametri vanno ottimizzati utilizzando TR e TE più lunghi rispetto a quelli utilizzati negli adulti;
- c)** La diagnosi delle malformazioni di sviluppo corticale è facilitata se si ottiene un contrasto ottimale tra la sostanza grigia e bianca. Nei bambini il contrasto è molto buono prima della mielinizzazione; pertanto se le prime crisi si manifestano in età neonatale o infantile precoce, la RM deve essere effettuata immediatamente. Durante la mielinizzazione, il contrasto tra la sostanza bianca e quella grigia diminuisce. Se il primo studio viene effettuato tra i 6 e i 18 mesi di età, è necessario ripeterlo a mielinizzazione pressoché completa (dopo l'età di 30 mesi). I parametri esatti dello studio dipendono dall'età del paziente;
- d)** le sequenze FLAIR 3D devono essere preferite a quelle 2D soprattutto a 3T in particolare per la maggiore sensibilità alle Bottom-of-Sulcus Dysplasia;
- e)** le immagini coronali in diversa pesatura devono avere la stessa geometria ed inclinazione; nel caso si sospetti una epilessia temporale le immagini coronali vanno orientate perpendicolarmente all'asse lungo ippocampale. Qualora non venga acquisita una sequenza 3D FLAIR è consigliabile acquisire anche una coronale FLAIR;
- f)** La somministrazione di mezzo di contrasto è necessaria qualora si sospetti una neoplasia anche se di piccole dimensioni o anche in caso di malformazioni vascolari.; g) Le tecniche di RM in diffusione, in particolare il DTI con ricostruzione trattografica, sono utilizzate nel planning prechirurgico dei pazienti epilettici, al fine di ottenere una visualizzazione diretta dei fasci di sostanza bianca e di definire le loro relazioni topografiche con le lesioni strutturali encefaliche. Per le ricostruzioni è possibile consultare atlanti di anatomia trattografica ^[114].

3.2.2 La Risonanza Magnetica Funzionale (RMf)

E' una metodica di RM che evidenzia l'attivazione di aree corticali sulla base di modificazioni emodinamiche indotte dall'attività (segnale BOLD), al fine di stabilire la localizzazione/lateralizzazione di aree corticali eloquenti ed i loro rapporti con la presunta zona epilettogena.

Possono essere studiati con RMf sia risposte evocate da compiti specifici che le modificazioni sul segnale BOLD indotte dalle crisi.

Per la valutazione del linguaggio possono essere utilizzati diversi compiti (generazione di parole, generazione di verbi, completamento di frasi, denominazione di oggetti) nessuno dei quali tuttavia ha ricevuto un consenso come standard di riferimento internazionale.

E' possibile, con maggiore difficoltà, definire la dominanza emisferica per la memoria, compito per il quale lo stesso test di Wada presenta molti limiti per essere considerato il "gold standard".

Per quanto riguarda le prove motorie e sensoriali, sebbene più semplici da eseguire e caratterizzate da una migliore risposta emodinamica e da una maggiore stabilità ontogenetica, va tenuto presente come la frequenza e l'intensità del movimento o dello stimolo possono determinare significative variazioni dell'estensione e dell'intensità della risposta evocata (per maggiori dettagli consultare la sezione Approfondimento RM funzionale).

Lo scopo del mapping prechirurgico con fMRI è quello di stabilire il rapporto tra aree di corteccia eloquenti e lesioni al fine di ridurre il rischio di deficit neurologici post-operatori.

In alcuni casi gli studi funzionali possono essere utilizzati per guidare e facilitare la stimolazione elettrica della corteccia. Nell'ambito dello studio pre-chirurgico delle epilessie farmaco-resistenti, la scelta delle prove da effettuare, durante RMf, andrebbe accuratamente valutata sulla base della sede della lesione/malformazione e della probabile zona epilettogena del singolo paziente.

È possibile preselezionare una serie di prove (task) che attivino in modo efficace e ripetibile le aree associate alle funzioni cerebrali di interesse clinico: motorie, sensoriali, linguistiche, mnesiche e visive.

Risonza Magnetica funzionale (RMf)

Per la valutazione del linguaggio possono essere utilizzati diversi compiti (generazione di parole, generazione di verbi, completamento di frasi, denominazione di oggetti) nessuno dei quali tuttavia ha ricevuto un consenso come standard di riferimento internazionale ^[115].

Recentemente è stato raccomandato l'utilizzo del compito di completamento di frasi data la sua facilità di esecuzione e la capacità di attivare sia le regioni motorie che quelle della comprensione ^[116]. Oltre alla localizzazione è possibile definire la dominanza emisferica per linguaggio utilizzando le attivazioni della RM funzionale con buona corrispondenza con il test di Wada ^[117].

Analogamente è possibile, con maggiore difficoltà, definire la dominanza emisferica per la memoria, compito per il quale lo stesso test di Wada presenta molti limiti per essere considerato "gold standard".

Anche in questo caso è critica la scelta delle prove: molte di quelle utilizzate in soggetti normali determinano una attivazione bilaterale delle strutture temporo-mesiali, ma in vista di un intervento che comprenda una amigdalo-ippocampectomia sarebbe necessario utilizzare delle prove più selettive ^[118].

Alcuni studi hanno proposto, secondo il cosiddetto modello HIPER (HIPpocampal Encoding Retrieval), che l'ippocampo anteriore sia coinvolto maggiormente nella fase di codifica (encoding) della memoria episodica, mentre l'ippocampo posteriore nella fase di richiamo (retrieval): secondo il modello, la riorganizzazione funzionale nei pazienti con sclerosi temporo-mesiale andrebbe valutata con prove di encoding.

Infine, per quanto riguarda le prove motorie e sensoriali, sebbene più semplici da eseguire e caratterizzate da un migliore risposta emodinamica e da una maggiore stabilità ontogenetica, va tenuto presente come la frequenza e l'intensità del movimento o dello stimolo possono determinare significative variazioni dell'estensione e dell'intensità della risposta evocata.

Gli studi funzionali pre-chirurgici vengono generalmente effettuati usando paradigmi a "blocchi" che alternano fasi di attività con fasi di riposo (generalmente fissazione di una croce e il soggetto è invitato a concentrarsi sulla propria respirazione) ciascuno della durata di almeno 12 secondi ripetuti per almeno 3-4 volte.

Particolare attenzione andrà posta per l'immobilizzazione del capo nelle prove motorie, se possibile con cuscino a decompressione cervicale e sulla fronte. Particolarmente importante sarà la fase di preparazione del paziente al quale dovranno preliminarmente essere spiegati i compiti da svolgere su RM possibilmente mediante l'uso di un simulatore. Negli ultimi anni agli studi funzionali classici caratterizzati da attività evocata si sono affiancati studi funzionali nello stato di riposo basati sulla valutazione della connettività funzionale.

Sebbene vi siano iniziali esperienze di tentativi di mapping prechirurgico mediante connettività funzionale in epilessia la tecnica non è ancora matura per essere applicata in un contesto clinico.

Una promettente applicazione è quella dell'utilizzo degli studi di connettività funzionale per la identificazione del focolaio epilettogeno ^[119].

3.3 La valutazione Neuropsicologica

Neuropsicologia in età adulta

La figura del neuropsicologo è parte integrante del team multidisciplinare di specialisti che hanno il compito di selezionare i pazienti candidati alla chirurgia e di seguirli nel tempo anche dopo l'effettuazione dell'intervento chirurgico.

I test neuropsicologici - che comprendono un approccio globale al funzionamento cognitivo che include intelligenza, funzioni esecutive, memoria, attenzione, capacità visuo-spaziali, linguaggio e abilità motorie (vedi Approfondimento valutazione neuropsicologica adulti) - rimangono il metodo migliore per caratterizzare e quantificare la natura e il grado di disfunzione cognitiva derivante da una condizione epilettica cronica.

La valutazione neuropsicologica fornisce inoltre informazioni uniche e non ricavabili attraverso altre indagini diagnostiche (ad esempio elettroencefalografia, neuroimaging) ^[120], rappresentando una delle indagini di routine in circa l'85% dei centri di chirurgia dell'epilessia esaminati in tutto il Nord America ^[121].

In generale la valutazione neuropsicologica contribuisce alla decisione della strategia chirurgica mediante i seguenti aspetti/modalità:

- fornendo informazioni specifiche sul funzionamento cognitivo del paziente;
- fornendo informazioni sulla localizzazione e/o lateralizzazione di una eventuale disfunzione cerebrale.

L'identificazione della corteccia sede di eventuale disfunzione è infatti di cruciale importanza poiché alterazioni/disfunzioni "focali" (zona di deficit funzionale) possono contribuire indirettamente all'identificazione della corteccia cerebrale sede della ZE. La concordanza o meno dell'eventuale deficit cognitivo con le aree corticali ipotizzate essere sede dell'epilettogenesi, può condizionare l'indicazione chirurgica, la necessità di ricorrere a indagini invasive o la strategia chirurgica;

- collaborando alla stima della potenziale efficacia della chirurgia nel singolo paziente e dei suoi potenziali effetti collaterali di tipo cognitivo; in particolare, attraverso la valutazione neuropsicologica si possono studiare, ad esempio, i rischi di deficit di memoria come conseguenza della resezione delle strutture mesiali del lobo temporale. La valutazione neuropsicologica riveste difatti particolare rilevanza nella chirurgia del lobo temporale poiché esso, principalmente nelle sue strutture mesiali (ippocampo, paraippocampo, corteccia entorinale etc) è di primaria importanza per le funzioni mnesiche ^[121].

Nella maggior parte dei pazienti destrimani (con supposto emisfero sinistro dominante per il linguaggio) la memoria verbale e la visuo-spaziale sono rispettivamente controllate dal lobo temporale sinistro e destro: il rilevare un deficit di memoria discordante per lato rispetto alla ZE (es. disturbi della memoria verbale in un paziente con ELT di destra) costituisce un rischio di amnesia postoperatoria. In questo caso il paziente potrebbe addirittura presentare una controindicazione relativa all'intervento chirurgico o comunque

richiedere una integrazione diagnostica (es. Test di Wada) che fornisca indicazioni per la determinazione della dominanza emisferica nei casi dubbi. Il neuropsicologo è parte dell'equipe multidisciplinare che partecipa all'esecuzione del test di Wada. Tale test, non effettuato di routine in Italia, si esegue iniettando nell'arteria carotide interna, mediante cateterismo femorale, un barbiturico a rapida azione (amobarbital sodico) o più recentemente il Propofol, che inibisce per alcuni minuti le funzioni di un emisfero cerebrale, mimando così l'effetto di un intervento chirurgico. Nel corso di tale inibizione, evidenziata da una plegia degli arti controlaterali all'emisfero inibito e da rallentamento EEG sulle derivazioni corrispondenti, il neuropsicologo esamina le funzioni verbali del paziente. Dal confronto del risultato ottenuto con l'inibizione in sequenza dei due emisferi si è in grado di stabilire qual è quello dominante per il linguaggio o se vi è una co-dominanza. Somministrando al paziente anche test di memoria, la procedura è utile nel valutare la "riserva mnemonica" dopo intervento chirurgico.

Essa verifica, inoltre, l'andamento delle funzioni cognitive dopo la chirurgia attraverso valutazioni del paziente a intervalli regolari nel tempo. Può essere utile, oltre che nella gestione clinica del singolo soggetto, anche per ottimizzare/modificare nel tempo le strategie chirurgiche in altri pazienti^[122-129].

Neuropsicologia in età pediatrica

In età infantile i candidati alla chirurgia dell'epilessia hanno un'alta incidenza di disturbi neuro-comportamentali, determinati da eziologia, crisi, frequenza delle anomalie epilettiformi, effetti collaterali dei farmaci antiepilettici^[137]. La caratterizzazione di questi disturbi deve essere eseguita da neuropsicologi con particolare competenza nei disturbi neuroevolutivi e deve far parte sia del bilancio pre-chirurgico che del follow-up post-operatorio. La batteria di test cognitivi, neuropsicologici e comportamentali da utilizzare per l'assessment prechirurgico ha le seguenti finalità:

- fornire un profilo neuropsicologico e comportamentale in funzione dell'età, prevedendo batterie distinte nei seguenti range: 0-4, 5-11, 12-18 anni;
- monitorare lo sviluppo neurocomportamentale nel follow up, seguendo le traiettorie evolutive del funzionamento cognitivo, delle diverse funzioni neuropsicologiche e del comportamento;
- fornire profili di sviluppo caratterizzati da aree di forza ed aree di fragilità finalizzati alla stesura di progetti di trattamento individualizzati.

La valutazione va inserita ed integrata dal colloquio con i genitori di preparazione all'intervento ed esplicitazione dei probabili esiti neuropsicologici (vedi Approfondimento Valutazione neuropsicologica in età infantile).

Valutazione neuropsicologica adulti

I significativi sviluppi nelle neuroscienze cognitive e il vasto numero di studi clinici sull'epilessia hanno progressivamente reso questo aspetto della chirurgia dell'epilessia un argomento di crescente interesse.

Come già chiaramente evidenziato da numerosi studi pubblicati negli ultimi 20 anni ^[16, 17, 18,19], anche dati più recenti continuano a indicare che i diversi centri presentano una estrema eterogeneità nell' utilizzo dei test neuropsicologici e dei protocolli di valutazione neuropsicologica ^[130-135]: sono infatti più di 160 i diversi test correntemente in uso e non esiste alcun protocollo standardizzato per la valutazione, ad esempio, della dominanza emisferica e/o del timing dei follow-up post-operatori.

La task force dell'ILAE ha recentemente pubblicato un documento di consenso sulle indicazioni e le aspettative della valutazione neuropsicologica nei pazienti affetti da epilessia ^[136]. Il documento affronta quale sia il ruolo della valutazione neuropsicologica, quale figura professionale dovrebbe effettuare tale valutazione, quando le persone con epilessia debbano essere sottoposte ad una valutazione neuropsicologica e cosa ci si possa aspettare da essa.

Nel 2014, un progetto pan-europeo (E-epilepsy; www.e-epilepsy.eu) che ha visto coinvolti 13 centri di riferimento per l'epilessia e 15 centri associati dall'Agenzia dell'UE per Salute e consumatori, con la finalità di migliorare la consapevolezza e l'accessibilità alla chirurgia per l'epilessia. Una parte rilevante di tale progetto è incentrata sull'omogeneizzazione e la diffusione delle migliori pratiche basate sull'evidenza in ambito epilettologico (di imaging, monitoraggio EEG e neuropsicologia) ^[137].

La Tabella (approfondimento valutazione neuropsicologica in età infantile) contiene informazioni circa i test raccomandati con il più alto livello di evidenza negli studi clinici per la ricerca sull'epilessia (https://commondataelements.ninds.nih.gov/Doc/EPI/F1140_Overview_of_Recommended_Neuropsychology_Instruments.docx).

Positiva è la sovrapposizione dei risultati dell'indagine UE con quella dell'NIH (National Institute of Health, USA), che indicano gli sforzi effettuati per convergere su un approccio standardizzato.

Di seguito la tabella che riporta i test neuropsicologici più frequentemente utilizzati e raccomandati.

Test neuropsicologici frequentemente utilizzati e raccomandati

Helmstaedter and Witt, 2017, modificata ^[137]

Dominio	Test utilizzati nei centri dell'UE
<i>Livello di performance generale</i>	Montreal Cognitive Assessment (Mo. Ca)
<i>Intelligenza</i>	Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)
<i>Sviluppo</i>	Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID), Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS)
<i>Funzioni motorie</i>	Finger tapping, sequenze motorie (Luria motor sequences)
<i>Attenzione, funzioni esecutive, memoria a breve termine (working memory)</i>	Trail Making Test (TMT) A & B, Wisconsin card sorting test (WCST), digit span (forwards and backwards), test di Corsi (forwards and backwards)
<i>Memoria verbale</i>	Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT)
<i>Memoria figurativa</i>	Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT) delayed recall
<i>Linguaggio</i>	Boston Naming Test (BNT), test di fluenza fonemica e semantica
<i>Funzioni visuo-spaziali</i>	Rey-Osterrieth Figure (ROCFT) copy, WAIS Block Design
<i>Eventi avversi</i>	Adverse Event Profile (AEP)
<i>Umore, qualità della vita</i>	Beck Depression Inventory (BDI-II), qualità della vita in Epilessia (QOLIE), Lista di controllo del comportamento del bambino (CBCL)
<i>Lateralizzazione linguaggio</i>	fMRI: attività di generazione di parole, attività di denominazione IAT: compiti di conteggio, compiti di denominazione di figure, compiti di comprensione, compiti di memoria materiale specifico
<i>Deficit cognitivo transitorio</i>	nessun test condiviso

Helmstaedter and Witt, 2017, modificata ^[137]

Valutazione neuropsicologica in età infantile

Come per gli adulti, nell'*assessment* prechirurgico la figura del neuropsicologo rientra in un team multidisciplinare di professionisti impegnati a selezionare i pazienti candidati all'intervento chirurgico, prevedere e controllare l'andamento nel tempo delle funzioni cognitive, neuropsicologiche e comportamentali (che si indicheranno di seguito con il termine di "neuro-comportamentali").

La valutazione neuro-comportamentale del bambino nel corso del suo iter pre-chirurgico e nel follow-up post-operatorio è essenziale, tenendo conto che lo sviluppo cognitivo e comportamentale è tanto importante quanto la guarigione dalle crisi per la qualità di vita.

L'*assessment* in età evolutiva deve considerare gli effetti della disfunzione non solo in rapporto alla singola ZE bensì e più correttamente all'interno di circuiti cortico-sottocorticali in via di sviluppo, di connessioni intra- ed inter-regionali corticali in maturazione, della plasticità strutturale e funzionale, dell'impatto di ambiente (incluso anche il trattamento riabilitativo) e fattori psicologici e socio-culturali.

Rispetto all'adulto, infatti, si ha minore dissociazione delle competenze cognitive e la necessità di un range di valutazione più ampio in funzione dell'eziologia e dell'età^[138]. Risulta importante considerare, sia negli intenti di chi programma l'intervento sia nelle aspettative dei pazienti e dei genitori, che sebbene l'intervento abbia anche il fine di produrre un miglioramento, sugli aspetti cognitivi e comportamentali, non sempre questo fa seguito al controllo delle crisi. Infatti, sono stati prodotti studi che evidenziano deficit cognitivi o stabilità della performance in seguito all'intervento^[26, 30, 139, 140-142].

Sono comunque disponibili studi che evidenziano un'evoluzione positiva in seguito all'intervento^[143, 144]. complessivamente, i risultati suggeriscono che i miglioramenti cognitivi si possono verificare su un lungo periodo e non necessariamente diventano evidenti nei primi mesi post-operatori; inoltre, sono più probabili in pazienti con età precoci di chirurgia. In un sistema dinamico come quello del cervello in età evolutiva è infatti indispensabile del tempo per attuare i meccanismi di compenso funzionale, di riorganizzazione e di riattivazione di alcune funzioni precedentemente soppresse. Inoltre, la chirurgia in epoche precoci implica una maggiore disponibilità di plasticità cerebrale.

Da considerare anche che il controllo delle crisi migliora significativamente le capacità attenzionali, permettendo ai bambini di beneficiare maggiormente degli input ambientali a loro forniti.

Test raccomandati con il più alto livello di evidenza negli studi clinici per la ricerca sull'epilessia

Esempi di Scale di valutazione cognitiva e neuropsicologica nell'infanzia.

Età prescolare < 4 anni (2 incontri con il bambino, uno con i genitori)

- Scala di sviluppo: Griffith's
- Linguaggio:
 - Test Primo Linguaggio
 - Primo vocabolario del bambino (questionario, autosomministrazione genitori)
- Scala per la valutazione del comportamento adattivo: Vineland II

Età prescolare > 4 anni (3 incontri con il bambino)

- Scala intellettiva: WIPPSI
- Linguaggio:
 - TPL (se linguaggio deficitario)
 - Rustioni (comprensione)
 - Osservazione (produzione)
- Attenzione: test campanelle
- Valutazione scolastica:
 - Ridness (valutazione standardizzata dei prerequisiti scolastici, area logico-matematica, simbolizzazione)
- Scala per la valutazione del comportamento adattivo: Vineland II

Età scolare (2-3 incontri)

- Scala intellettiva: WISC
- Linguaggio:
 - test di denominazione (produzione)
 - Peabody (comprensione)
- Attenzione: test campanelle
- Valutazione scolastica:
 - Prove scolastiche standardizzate (tre livelli/classe)
- Integrazione visuo-motoria
 - Rey copia
 - VMI: prassie (riproduzione figure complesse a difficoltà crescente)
 - Percezione (riconoscimento figura target)
- Memoria: digit span
- Rey memoria
- Ragionamento astratto: Raven
- Scala per la valutazione del comportamento adattivo: Vineland II

3.4 La valutazione psicopatologica e della qualità di vita

L'associazione tra epilessia e disturbi psichiatrici è ben nota. Diversi sono i meccanismi che sono stati ipotizzati essere responsabili della relazione tra epilessia e disturbi comportamentali/emotivi, tra cui si annoverano un substrato neuropatologico comune, la predisposizione genetica, la presenza di disturbi del neurosviluppo, gli effetti neurofisiologici derivanti dall'attività epilettica critica e intercritica, le terapie farmacologiche.

Molti centri di chirurgia dell'epilessia non prevedono in genere una valutazione psichiatrica per tutti i pazienti in studio prechirurgico: essa viene pertanto eseguita solo se il paziente ha una anamnesi personale positiva per disturbi psichici clinicamente rilevanti o se vi sia riscontro di sintomi psicopatologici in atto.

In altri centri alla valutazione psichiatrica standard routinaria si sostituisce quella del neuropsicologo mediante il colloquio clinico e la somministrazione di specifici test/questionari psicodiagnostici.

La valutazione psichiatrica in fase pre-chirurgica (vedi Approfondimento valutazione psicopatologica) dovrebbe prevedere una dettagliata raccolta anamnestica circa la presenza di sintomi pregressi o in atto, la presenza di storia familiare di malattia psichiatrica, di pregressi o recenti eventi di vita potenzialmente stressanti, e di segni di personalità premorboza e/o disturbi della capacità di adattamento.

La possibilità di avere un corretto inquadramento clinico e di una diagnosi psichiatrica corretta consente spesso la comunicazione di una prognosi e di iniziare il trattamento più appropriato, con una stima, altresì, del rischio di complicazioni post-chirurgiche ^[145].

La valutazione psichiatrica prechirurgica è raccomandata in ciascun paziente al fine di:

- stabilire la prevalenza della morbilità psichiatrica prechirurgica e del suo impatto sugli esiti post-chirurgici in relazione all'outcome postoperatorio di diversi fattori tra cui la libertà dalle crisi, la psicopatologia e la qualità della vita;
- valutare l'impatto della chirurgia dell'epilessia sulla pre-esistente morbilità psichiatrica, in termini di remissione, peggioramento o comparsa di nuova sintomatologia.

Valutazione psicopatologica

Tra i disturbi psicopatologici più frequentemente associati all'epilessia troviamo depressione, ansia, labilità emotiva, mania, confusione, allucinazioni e deliri che possono verificarsi indipendentemente o come parte di una crisi epilettica [146-148]. La depressione è disturbo psichiatrico più comunemente associato all'epilessia e può essere riscontrata in una percentuale variabile (11-60% dei pz) [149], soprattutto in quelli con TLE-HS sinistra [150, 151]. Tra i disturbi psicotici, le forme brevi intercritiche sono relativamente non comuni (circa il 10% di tutte le psicosi nell'epilessia), mentre le psicosi croniche intercritiche (es. schizofrenia) costituiscono circa il 20% [152].

Diversi sono i meccanismi che sono stati ipotizzati essere responsabili della relazione tra epilessia e disturbi comportamentali ed emotivi.

Molti centri di chirurgia dell'epilessia non prevedono in genere una valutazione psichiatrica per tutti i pazienti in studio prechirurgico ed in alcuni Centri alla valutazione psichiatrica standard routinaria si sostituisce quella del neuropsicologo, che esegue un colloquio clinico e può avvalersi di scale autosomministrate per lo studio della personalità, tra cui il Minnesota Multiphasic Personality (MMPI) o per la valutazione della depressione come ad es. l'inventario per la depressione di Becks (BDI) o di altre dimensioni [145].

Alcuni Autori [153] hanno condotto una indagine su 88 centri di chirurgia dell'epilessia appartenenti alla *National Association of Epilepsy Centers* rilevando che solo 10 centri eseguivano la valutazione psichiatrica di routine per ogni paziente. Sebbene la maggior parte dei centri inclusi nella ricerca si basava sulle valutazioni neuropsicologiche per l'identificazione di psicopatologia in atto, con eventuale successivo approfondimento psichiatrico specialistico eseguito solo in casi selezionati, tuttavia, il 70% di essi considerava la valutazione psichiatrica preferibile qualora la struttura di riferimento mettesse a disposizione tale risorsa.

La prevalenza della comorbilità psichiatrica nei pazienti valutati per chirurgia dell'epilessia è relativamente alta, dal 30% al 70%, a seconda delle serie [147-149, 153, 154, 155]. È noto infatti che disturbi psichiatrici preesistenti, ad es. depressione o psicosi, sono associati ad un peggior decorso postoperatorio poiché possono andare incontro ad esacerbazione [145, 156].

La presenza, inoltre, di disturbi della personalità può compromettere la capacità di adattamento quando richiesta, come nel caso di persistenza di crisi dopo l'intervento o la comparsa di effetti collaterali legati all'intervento stesso [157].

Alcuni Autori, infine, riportano un'associazione negativa tra comorbidità psichiatrica e prognosi dell'epilessia ^[158], nonché un aumentato rischio per una non adesione al regime terapeutico farmacologico post-chirurgico.

Quindi, l'appropriata valutazione da parte di uno psichiatra con competenze specifiche in epilessia potrebbe contribuire alla "previsione" del rischio di sviluppo/accentuazione di ansia acuta, deliri o comportamento aggressivo durante le indagini prechirurgiche e/o nell'immediato periodo postoperatorio ^[159].

Alcuni Autori riportano come alcuni disturbi psicopatologici (es. ansia, depressione, aggressività) possono migliorare dopo un intervento chirurgico associato a una buona prognosi dell'epilessia, con remissioni della psicopatologia fino al 30-50% dei pazienti ^[158, 160, 161].

Oltre alla possibilità di esacerbazione di condizioni psichiatriche pre-intervento, è segnalata anche la possibilità di insorgenza ex novo di disturbi depressivi e/o disturbi d'ansia, nonché manifestazioni di tipo psicotico ^[156-162].

Le manifestazioni psichiatriche, come accentuazione/scompenso di condizioni premorbose oppure come comparsa di disturbi ex novo, possono verificarsi tanto immediatamente dopo l'intervento quanto più tardivamente, in genere entro il primo anno successivo alla chirurgia ^[163].

È quindi importante verificare il grado di insight del paziente circa il percorso chirurgico, il grado di stress presente nonché le condizioni psichiche al fine di valutare la capacità di adattamento e di gestione dei disagi post-chirurgici comuni quali cefalea, stanchezza, nausea, vomito e dolore.

Nei pazienti con psicopatologia in atto clinicamente rilevante si può anche considerare un posticipo dell'intervento chirurgico e la contemporanea attivazione di un trattamento di tipo farmacologico e/o psicoterapeutico, fino al momento in cui sia il paziente sia considerato sufficientemente stabile per gestire i fattori di stress connessi con l'iter chirurgico ^[163].

3.5 Le indagini strumentali "supplementari"

Se la videoEEG e la RM morfologica costituiscono le indagini cardini al fine della definizione la zona epilettogena, esistono, tuttavia, ulteriori indagini strumentali cosiddette "supplementari" a cui si ricorre per ottenere ulteriori dati contributivi alla localizzazione della zona epilettogena (es. epilessie non lesionali). Si tratta di tecniche di imaging funzionale quali la SPECT e la PET cerebrali (vedi Approfondimento Indagini Strumentali "supplementari") il cui ambito di utilizzo nelle varie epilessie e la loro affidabilità ed attendibilità nella valutazione prechirurgica non riscuotono ancora un consenso unanime.

Approfondimento

Indagini Strumentali "supplementari"

SPECT (Tomografia ad emissione di singoli fotoni)

La SPECT cerebrale di perfusione è una metodica non invasiva di imaging funzionale in grado di fornire utili informazioni per la localizzazione della zona epilettogena attraverso le modificazioni della perfusione regionale durante la crisi (SPECT in fase critica), immediatamente dopo la crisi (SPECT in fase post-critica) oppure al di fuori delle crisi (SPECT in fase intercritica). L'accuratezza diagnostica della SPECT intercritica nell'identificazione del focus epilettogeno appare non elevata (20-70%), in relazione all'incostante riscontro del pattern di ipoperfusione focale e alla variabilità della sua estensione. La SPECT critica (si considera tale quando l'iniezione del tracciante viene effettuata all'insorgenza della crisi) dovrebbe essere in grado di rilevare un'area di iperperfusione congrua con la sede della scarica EEG critica nel 70-97% dei pazienti con epilessia temporale focale. È invece ancora limitata l'esperienza dell'esame critico nelle epilessie extratemporali, di più difficile valutazione per la brevità delle crisi e la rapidità di propagazione delle scariche, con conseguente maggiore incidenza di false localizzazioni. Gli studi di perfusione in fase immediatamente post-critica trovano minore applicazione per l'incostante riscontro del pattern di iperperfusione focale. L'impiego della SPECT critica in confronto a quella intercritica è ritenuto l'approccio di imaging più accurato, in quanto il rilievo di un'area iperperfusa in fase critica e ipoperfusa in fase intercritica, è specifico della zona epilettogena [164].

PROTOCOLLO

Radiofarmaco: ^{99m}Tc -Etil-Cisteinato-Dimero. Somministrato in bolo alla dose di 740 MBq (dose standard per 70 Kg di peso corporeo, opportunamente scalata in base al peso anche per l'età pediatrica) (d.lgs. 187, 2000) presenta quali caratteristiche favorevoli:

- elevata stabilità in vitro (6-8 ore dal momento della preparazione);
- elevata frazione di estrazione al primo passaggio e rapida clearance ematica;
- rapida ed elevata captazione cerebrale (picco massimo di uptake a circa 2 minuti);

- captazione cerebrale stabile: la rilevazione delle immagini SPECT anche 2-3 ore dopo la somministrazione del tracciante, è possibile senza apprezzabili modifiche.

Monitoraggio EEG del paziente con elettrodi sullo scalpo o intracerebrali al momento della somministrazione del tracciante (posizionamento di catetere eparinato o agocannula).

Esame critico:

l'iniezione del tracciante deve essere effettuata al più presto rispetto alla comparsa delle prime modificazioni EEG o dei sintomi iniziali (entro 20-30 sec dall'inizio della crisi, tenuto conto del tempo necessario perché il tracciante sia captato dalle cellule cerebrali). Il tempo di iniezione coinciderà con il momento in cui "tutto lo stantuffo della siringa sarà spinto". E' opportuna una distanza di almeno 2 ore da una crisi precedente.

Le difficoltà metodologiche e logistiche possono essere superate mediante esecuzione dell'esame durante crisi provocata farmacologicamente ^[165, 166].

Esame intercritico:

l'iniezione deve essere praticata a distanza di almeno 3 ore da una crisi di durata non superiore ai 5 minuti i cui eventuali deficit post-critici siano risolti, oppure a 24 ore dalla risoluzione di uno stato di male/crisi protratte (oltre i 15 min.) con deficit post-critici motori o cognitivi durati alcune ore, allo scopo di ridurre l'effetto di crisi precedenti sulla condizione del flusso cerebrale regionale.

E' opportuno che intercorra un intervallo di almeno 24 ore tra la prima e la seconda iniezione del tracciante per garantire un completo decadimento del radiofarmaco in considerazione dei problemi di radioprotezione.

Acquisizione delle immagini SPECT entro 2 ore dalla iniezione del tracciante, secondo protocollo di acquisizione come da linee guida SNM^[166].

Le immagini verranno inizialmente interpretate da un medico nucleare all'oscuro dei precedenti reperti EEG e neuroradiologici il cui giudizio sarà diretto a rilevare una normale distribuzione del tracciante o la presenza di iperperfusione o ipoperfusione focale nello studio critico ed intercritico.

L'interpretazione qualitativa tradizionale delle immagini SPECT può essere supportata da due nuovi approcci analitici, la SPM (Statistical Parametric Mapping) e la SISCO (Subtraction of Ictal SPECT CO-registered to MRI), entrambi i metodi sono basati su analisi voxel-by-voxel ^[167].

In un secondo tempo verrà valutato se la semeiologia elettroclinica della crisi nel corso della quale è stata effettuata l'iniezione è analoga alle crisi tipiche del paziente ed i reperti SPECT verranno integrati con gli altri dati clinici e strumentali ^[164-165].

PET (Tomografia ad Emissione di Positroni)

La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) rappresenta la prima tecnica di neuroimaging funzionale utilizzata nella valutazione dell'epilessia parziale farmaco-resistente. Alla fine degli anni '70, in era preRM, venne studiato l'utilizzo del Fluorodesossiglucosio marcato con l'isotopo ^{18}F (^{18}F FDG) che permetteva di ottenere, in fase intercritica, immagini del metabolismo cerebrale del glucosio su pazienti affetti da epilessia del lobo temporale e TC normale.

La PET è basata sulla misurazione quantitativa dei raggi gamma emessi da molecole radioattive capaci di superare la barriera ematoencefalica. La PET permette quindi una quantificazione, in vivo e per volume di tessuto cerebrale, di differenti parametri biologici (flusso ematico regionale, consumo di O_2 e glucosio) o di sistemi di neurotrasmissione (sia del recettore che dell'agonista). La breve emivita delle molecole utilizzate (ad esempio 110 minuti per il ^{18}F , 20 minuti per il ^{11}C , 2 minuti per il ^{15}C) rende necessario un Centro dotato sia di Ciclotrone che di un laboratorio in grado di sintetizzare le molecole (somministrabili e.v.) necessarie per lo svolgimento dell'esame. La PET a differenza della SPECT viene eseguita in fase intercritica; non necessita della immediata disponibilità del farmaco all'insorgenza della crisi e non richiede gli accorgimenti che, durante l'acquisizione delle immagini, riducono gli artefatti da movimento.

Traccianti utilizzati:

- il ^{18}F FDG è il tracciante più diffusamente utilizzato e permette di definire in fase intercritica la "functional deficit zone" (Sokoloff 1991). La sensibilità della metodica varia tra 85% e 100% nell'epilessia del lobo temporale e tra il 40 e 96% in quella del lobo frontale. Il valore di lateralizzazione dell'area epilettogena riportato è del 90%;
- il H_2^{15}O permette la visualizzazione del flusso ematico cerebrale e può essere utilizzato per lo studio delle variazioni del flusso ematico in fase critica e intercritica^[168];
- il ^{11}C -flumazenil (^{11}C FMZ) permette l'analisi della distribuzione dei recettori GABA_A prevalentemente espressi a livello postsinaptico. Nell'epilessia del lobo temporale associata a sclerosi dell'ippocampo è stata documentata una ridotta espressione dei recettori GABA_A , tale risultato è confermato dagli studi elettrofisiologici che documentano un decremento dell'attività inibitoria GABA_A mediata.

Gli studi PET dimostrano come la ridotta assunzione di ^{11}C FMZ a livello delle strutture mesiali del lobo temporale sia frequentemente associata a sclerosi dell'ippocampo. Numerosi studi confermano questo risultato e documentano una significativa correlazione tra area di ridotto accumulo di ^{11}C FMZ, lato e sede dell'esordio della crisi^[169].

Recentemente sono stati utilizzati i ligandi del recettore della serotonina: il ^{11}C WAY caratterizzato da un'alta affinità e il ^{18}F MPPF con affinità simile all'agonista endogeno; gli studi PET hanno dimostrato una maggiore distribuzione dei traccianti nel sistema limbico e paralimbico rispetto alle altre aree neocorticali. Questa selettiva distribuzione rende i ligandi dei recettori serotoninergici utili nello studio dell'epilessia del lobo temporale e frontale^[170]. Lo sviluppo delle tecnologie di RM ha permesso di ridurre significativamente la percentuale dei casi di epilessia parziale "criptogenetica" e conseguentemente le indicazioni alla PET^[171, 172]. Le indagini PET con l'uso di nuovi traccianti hanno permesso di acquisire nuove conoscenze fisiopatologiche sul metabolismo cerebrale e la neurotrasmissione^[173]. I sistemi di fusione delle immagini disponibili permettono la coregistrazione di immagini RM-PET che in fase critica e intercritica possono essere confrontate con il corrispettivo EEG registrato con gli elettrodi di registrazione sottodurale o intraparenchimale.

4. INDAGINI PRECHIRURGICHE INVASIVE

4.1 La Stereo-EEG

La Stereo-Elettro-Encefalo-Grafia (SEEG) è una metodologia di registrazione invasiva dell'attività elettrica cerebrale, che utilizza elettrodi intracerebrali impiantati stereotatticamente, introdotta nella metà del secolo scorso dalla Scuola dell'Hôpital S.te Anne di Parigi ^[15, 174].

La metodologia, nel tempo, è stata oggetto di un progressivo ammodernamento ^[175-177], ma i principi ispiratori di base sono rimasti invariati. Nell'ultimo decennio, la metodologia, inizialmente adottata principalmente dalle Scuole Francese ed Italiana, si è gradualmente diffusa anche nel resto dell'Europa e nell'America del Nord. La valutazione SEEG è riservata a quei pazienti in cui le correlazioni anatomo-elettro-cliniche delle indagini non invasive non consentono di localizzare con precisione la ZE. La strategia d'impianto si basa comunque sulla formulazione di una ipotesi localizzatoria e va pertanto individualizzata in base alle esigenze del singolo malato. Se l'ipotesi è corretta e la strategia di impianto adeguata, sarà possibile identificare la ZE analizzando le principali caratteristiche della scarica critica, rappresentate dalla sua organizzazione spaziale (sede di origine e di propagazione nello spazio tridimensionale) e cronologica.

La metodica si avvale di elettrodi ad ago, semirigidi, con contatti registranti lungo il loro decorso. Con tali dispositivi si possono raggiungere strutture sia superficiali che a varia profondità, incluse lesioni strutturali evidenziate alla Risonanza Magnetica. In genere, un elettrodo impatta la superficie corticale sulla corona di una circonvoluzione, e lungo la sua traiettoria può raggiungere la corteccia situata sui versanti o al fondo dei solchi. Le tipologie di elettrodo variano per numero di contatti registranti (solitamente tra 5 e 18), lunghezza del contatto, distanza tra contatti contigui, spessore globale (solitamente inferiore ad 1 mm), materiale. Gli elettrodi normalmente sono prodotti in materiale Risonanza Magnetica-compatibile (es.: platino-iridio).

Sono disponibili in commercio elettrodi certificati sia per la registrazione EEG che per la realizzazione delle termocoagulazioni SEEG-guidate.

Il piano di esplorazione include tipicamente le strutture da cui si ipotizza che origini la scarica critica, quelle verosimilmente sede della sua successiva organizzazione, eventuali lesioni di cui si suppone un ruolo nella genesi delle crisi e le regioni, corticali o sottocorticali, ad alto significato funzionale che si sovrappongono o che sono contigue alla presunta ZE.

Nei casi con patologie che si ritengono suscettibili di termocoagulazione SEEG-guidata, l'esplorazione dovrà fornire una adeguata copertura delle strutture che saranno presumibilmente oggetto della coagulazione.

Il monitoraggio Video-SEEG viene realizzato durante la veglia e il sonno notturno, al fine di registrare almeno un episodio critico spontaneo. Se necessario si può ridurre la terapia farmacologica per favorire l'insorgenza di manifestazioni critiche. Dopo la registrazione delle crisi si procede alla realizzazione delle stimolazioni elettriche intracerebrali ^[178], finalizzate sia al mappaggio funzionale di aree corticali e subcorticali eloquenti (vie motorie, vie somato-sensitive, vie visive, ecc.), sia alla riproduzione delle manifestazioni cliniche critiche per ottimizzare la definizione del circuito epilettogeno.

A monitoraggio concluso, dopo un periodo che è in media di 8-10 giorni, gli elettrodi ed i relativi mezzi di fissazione vengono rimossi senza alcun tipo di anestesia negli adulti collaboranti, in sedazione nei bambini e negli adulti non collaboranti ^[179].

Nel complesso, i dati presenti in letteratura consentono di sostenere che la SEEG è una procedura relativamente sicura con complicanze molto rare (Approfondimento Pianificazione, impianto, monitoraggio, complicanze e limiti).

In genere un'esplorazione Stereo-EEG conduce ad un intervento chirurgico nella maggioranza dei pazienti studiati (85-90%). Nei pazienti sottoposti ad indagini invasive l'inquadramento epilettologico è solitamente molto impegnativo, come capita, ad esempio, quando non vi è una evidenza di lesioni alla RM. Per tali motivi i risultati sulle crisi, dopo chirurgia resettiva, sono inferiori rispetto ai casi nei quali non si deve ricorrere alle indagini invasive e possono risultare molto variabili a seconda della selezione e delle caratteristiche dei pazienti. Le maggiori serie chirurgiche riportano comunque eccellenti risultati sulle crisi dopo resezioni SEEG-guidate, con approssimativamente 60% dei pazienti liberi da crisi ^[175, 183]

La possibilità di mappaggio delle aree corticali eloquenti e delle relative vie sottocorticali risulta di estrema utilità nella programmazione ed esecuzione di interventi in cui siano implicati sistemi altamente funzionali, consentendo, ad esempio, di orientare al meglio la strategia di monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio nei casi con anatomia giro-sulcale non canonica a causa di estese malformazioni corticali.

Pianificazione, impianto, monitoraggio, complicanze e limiti della SEEG

La pianificazione delle traiettorie degli elettrodi deve soddisfare la doppia esigenza dell'accurato targeting delle strutture desiderate e della minimizzazione del rischio di sanguinamento intracranico (traiettorie avascolari) [175]. E' quindi necessario acquisire un dataset di neuroimmagini di Risonanza Magnetica morfologica (inclusa almeno una sequenza T1 3D) ed uno di imaging vascolare. Quest'ultimo può essere acquisito mediante metodica angioRM [180] o contrastografica a raggi x [181]. Oltre alle correlazioni elettro-cliniche, che tradizionalmente guidano la strategia di impianto, altre informazioni utili per ottimizzare l'esplorazione possono derivare da altre tecniche di neuro-imaging, come ad esempio, la 18FDG-PET, il source modelling dell'high-density EEG, la MEG. L'impiego di tecniche di imaging non morfologico nella pianificazione SEEG ha assunto progressivamente un ruolo sempre più rilevante con l'aumento dei casi RM-negativi che necessitano di una valutazione EEG invasiva.

L'impianto degli elettrodi viene eseguito in anestesia generale, preferibilmente in una procedura separata rispetto alla fase di pianificazione. Accanto alle metodiche stereotassiche frame-based tradizionali, ancora utilizzate in alcuni Centri, sono state implementate tecniche frameless che impiegano le risorse dei sistemi di neuronavigazione. Nell'ultimo decennio, inoltre, si è andato diffondendo l'utilizzo delle tecnologie robotiche, che ha consentito di ottenere, insieme ad una significativa riduzione dei tempi chirurgici, un notevole incremento dell'accuratezza di impianto e una riduzione delle complicanze chirurgiche [176].

Per l'impianto di ciascun elettrodo viene realizzato un foro di trapanazione cranica transcutaneo e la perforazione della dura madre mediante coagulazione monopolare. Al foro ottenuto viene fissata una vite cava in titanio, attraverso la quale viene posizionato fino alla profondità desiderata l'elettrodo, che viene infine fissato alla vite mediante un cappuccio avvitabile in plastica. Il numero degli elettrodi varia da caso a caso, ma mediamente se ne utilizzano 12-14.

A fine impianto si ottiene una scansione con Tomografia Computerizzata 3D per visualizzare gli elettrodi impiantati, che viene co-registrata alla RM preoperatoria, permettendo così di localizzare con precisione la posizione dei singoli contatti di ogni elettrodo. Alternativamente, si può acquisire una RM 3D con gli elettrodi impiantati, la cui localizzazione sarà però meno agevole a causa dell'artefatto causato dagli elettrodi stessi.

Il management post-impianto prevede il risveglio del paziente ed un controllo delle sue condizioni neurologiche. La somministrazione di antibiotici è limitata alla fase per-operatoria, mentre non è necessario ricorrere a farmaci steroidei. Quindi si procede alla scelta delle derivazioni EEG da inserire nel montaggio sintetico, e all'avvio del monitoraggio vero e proprio.

Il monitoraggio Video-SEEG è finalizzato alla registrazione di almeno un episodio critico spontaneo. Successivamente si procede alla realizzazione delle stimolazioni elettriche intracerebrali al fine di eseguire un mappaggio funzionale di aree corticali e subcorticali eloquenti (vie motorie, vie somato-sensitive, vie visive, ecc.), alla riproduzione delle

Approfondimento

Pianificazione impianto monitoraggio,
complicanze e limiti SEEG

manifestazioni cliniche critiche per ottimizzare la definizione del circuito epilettogeno ^[178]. Di base, esistono due modalità di esecuzione delle stimolazioni elettriche intracerebrali:

- ✓ Stimolazioni per Choc (1/sec, 3 msec, 0,2-5 mA, durata media 30 secondi): sono utili per il mapping neurofisiologico di aree eloquenti e per indurre manifestazioni critiche sovrapponibili alle spontanee.
- ✓ Stimolazioni per Treni (50/sec, 1 msec, 0,2-4 mA, durata media 5 secondi): utilizzate principalmente per la riproduzione di crisi abituali o di parti di esse.

Tuttavia, modificazioni dei suddetti parametri di stimolazione possono rendersi necessarie a seconda della sede di stimolazione, della risposta clinica o strumentale attesa, delle peculiari caratteristiche del caso in esame. Per perfezionare la definizione anatomo-funzionale delle aree eloquenti, inoltre, gli elettrodi della SEEG possono essere utilizzati per la registrazione dei potenziali evocati intracerebrali.

L'emorragia intracranica rappresenta l'evento avverso più temuto in seguito all'impianto di elettrodi intracerebrali. Il rischio di sanguinamento è più alto a livello dell'entry point dell'elettrodo sulla superficie corticale. Tuttavia, l'incidenza di mortalità secondaria a emorragia intracranica in corso di impianto SEEG è dello 0,00075%, come segnalato in una recente revisione sistematica ^[181]. Nello stesso studio viene riportata una incidenza dello 0,8% di complicanze maggiori (necessitanti correzione chirurgica, e/o con reliquati neurologici permanenti, e/o con conseguenze potenzialmente severe) secondarie ad impianto SEEG. Nel complesso, i dati presenti in letteratura consentono di sostenere che la SEEG è una procedura relativamente sicura, specie se confrontata con metodiche alternative come l'impianto di elettrodi subdurali [182]. In aggiunta, va sottolineato che l'implementazione di tecnologie robotiche nella procedura di impianto ha consentito di abbattere l'incidenza di eventi avversi, probabilmente in rapporto alla maggiore accuratezza consentita da questi dispositivi ^[176].

Se una delle caratteristiche più vantaggiose della metodologia SEEG è poter disporre di informazioni elettro-cliniche in un contesto stereotassico (che è il più adeguato nella valutazione di un fenomeno, come la scarica critica epilettica, che ha una sua progressione spaziale tridimensionale, spesso multidirezionale), il suo limite più evidente è la ridotta copertura della superficie corticale. Ciò comporta che la corretta interpretazione delle informazioni derivanti dal monitoraggio SEEG richieda un processo di interpolazione delle informazioni particolarmente complesso ed abbia quindi come presupposti essenziali: i) appropriata strategia di esplorazione; ii) dimestichezza con i meccanismi fisiopatologici alla base delle diverse forme di epilessia focale; iii) adeguate conoscenze in merito all'organizzazione anatomo-funzionale del cervello.

4.2 Gli elettrodi subdurali

Gli elettrodi subdurali sono costituiti da una matrice piatta e flessibile di silicone (spessore 0.5 mm) contenente un numero variabile di contatti di platino assemblati a formare strip (singola fila di contatti) e grid (da 2 ad 8 file di contatti) posizionabili direttamente sulla superficie cerebrale, al di sotto del piano durale. Utilizzati fin dal 1975 per le registrazioni elettrocorticografiche in cronico nello studio invasivo dell'epilessia ^[184], gli elettrodi subdurali sono maggiormente utilizzati al fine di ottenere un omogeneo ed esteso campionamento della superficie corticale (ad esempio nell'ipotesi di una ZE neocorticale e/o localizzata in prossimità di aree eloquenti). La principale limitazione nell'impiego di tali elettrodi nello studio invasivo dell'epilessia risiede nell'impossibilità di raggiungere direttamente regioni cerebrali o lesioni profonde (i.e. formazione dell'ippocampo, doppia corteccia, eterotopia nodulare) e la corteccia intrasulcale ^[185]. Tale limite può essere in parte superato attraverso l'utilizzo combinato di elettrodi di profondità ^[186]. Inoltre, con opportuni accorgimenti tecnici, è possibile raggiungere con le strip subdurali le superfici basale e mediale degli emisferi cerebrali e la corteccia insulare ^[187, 188]. Il posizionamento degli elettrodi subdurali avviene mediante l'esecuzione di una craniotomia. Lo schema di impianto viene pianificato da un team multidisciplinare (neurologo, neurochirurgo, neuroradiologo) in base all'ipotesi localizzatoria derivante dalle indagini epilettologiche di fase I (anamnesi, esame neurologico, neuroimaging, V-EEG, valutazione neuropsicologica, eventuale imaging funzionale). Il paziente viene trasferito nelle stanze di monitoraggio video-EEG per la registrazione dell'attività elettrica di veglia e di sonno e soprattutto delle crisi epilettiche spontanee. In casi selezionati, al fine di facilitare l'insorgenza delle crisi, può essere utile una cauta riduzione della terapia farmacologica antiepilettica. Nei casi di stretta correlazione anatomica tra l'area di origine delle crisi ed un'area eloquente, lo studio invasivo può essere completato con un mappaggio funzionale, utilizzando i contatti degli stessi elettrodi subdurali impiantati per la stimolazione corticale diretta. Al termine dello studio si procede alla rimozione degli elettrodi impiantati e, dove possibile, alla contestuale resezione corticale. Si tratta di una metodica gravata da possibili complicanze quali emorragie intracraniche, infezioni, edema cerebrale e fistola liquorale.

Numerosi studi confermano l'efficacia degli elettrodi subdurali come strumento di monitoraggio invasivo in molti casi di epilessia farmaco-resistente ^[185, 191], soprattutto nei casi in cui l'ipotesi localizzatoria sia di focolaio epilettogeno neocorticale o in prossimità di aree eloquenti ^[196]. La percentuale di pazienti candidabili a chirurgia resettiva dopo studio invasivo con elettrodi subdurali riportata in letteratura è superiore al 70% ^[185, 196].

I risultati della chirurgia resettiva dopo studio invasivo con elettrodi subdurali variano nelle diverse serie, con percentuali di guarigione dalle crisi dal 31 al 70% ^[3, 185, 188, 191, 192, 196]. Nella maggior parte degli studi, i risultati meno soddisfacenti sono stati riportati dopo resezioni di focolai epilettogeni extra-temporali e soprattutto in assenza di lesioni epilettogene chiaramente identificabili ^[3, 9, 185, 188, 191, 192, 196, 197].

Procedura chirurgica e management postoperatorio: elettrodi subdurali

Il posizionamento degli elettrodi subdurali richiede l'esecuzione di una craniotomia, le cui dimensioni (e di conseguenza la durata della procedura ed il tipo di anestesia) possono variare in base al numero ed alla tipologia di elettrodi previsti. Ad esempio, se per posizionare una o più strip può essere sufficiente un foro craniotomico di dimensioni standard (14mm) o comunque una limitata craniotomia, il posizionamento di una grid richiede l'esecuzione di un'ampia apertura osteodurale, che esponga l'intera superficie corticale da esplorare. Lo schema di impianto (i.e. sede, numero e tipologia degli elettrodi, sede ed estensione della craniotomia) viene pianificato da un team multidisciplinare (neurologo, neurochirurgo, neuroradiologo) in base all'ipotesi localizzatoria derivante dalle indagini epilettologiche di fase I (anamnesi, esame neurologico, neuroimaging, V-EEG, valutazione neuropsicologica, eventuale imaging funzionale). Al fine di ottimizzare il raggiungimento delle strutture target, il posizionamento degli elettrodi subdurali può essere guidato da ricostruzioni di superficie 3D di Risonanza Magnetica ^[187] o altro sistema di Neuronavigazione ^[185]. Dopo averne verificato il corretto posizionamento, gli elettrodi subdurali vengono generalmente fissati ai margini durali al fine di evitarne lo spostamento lungo la superficie corticale. Suturato il lembo durale, l'opercolo osseo viene abitualmente riposizionato e si procede alla chiusura dei piani superficiali e alla tunnellizzazione sottocutanea dei cavi emergenti ad alcuni cm di distanza dall'incisione cutanea.

Il management postoperatorio di questi pazienti prevede l'esecuzione precoce di neuroimmagini (Tomografia assiale Computerizzata e/o Risonanza Magnetica) sia di base che volumetriche al fine di escludere potenziali complicanze chirurgiche e di verificare il corretto posizionamento degli elettrodi sulla superficie cerebrale ^[189]. Le sequenze volumetriche post-impianto vengono abitualmente processate con software di fusione e di rendering 3D che riproducono con accuratezza ed adeguato dettaglio anatomico la posizione di ciascun contatto sulla superficie corticale ^[190].

Il paziente viene trasferito nelle stanze di monitoraggio video-EEG per la registrazione continua dell'attività elettrica di veglia e di sonno e soprattutto delle crisi epilettiche spontanee. Il periodo di registrazione viene protratto fino alla registrazione di un numero sufficiente di crisi spontanee. In casi selezionati, al fine di facilitare l'insorgenza delle crisi, può essere utile una cauta riduzione della terapia farmacologica antiepilettica. Nei casi di stretta correlazione anatomica tra l'area di origine delle crisi ed un'area eloquente, lo studio invasivo può essere completato con un mappaggio funzionale, utilizzando i contatti degli stessi elettrodi subdurali impiantati per la stimolazione corticale diretta.

Approfondimento

Procedura chirurgica e management postoperatorio: elettrodi subdurali

Al termine dello studio si procede, attraverso una seconda procedura chirurgica, alla rimozione degli elettrodi impiantati e, dove possibile, alla contestuale resezione corticale.

Le principali complicanze riportate in letteratura dopo il posizionamento in cronico di elettrodi subdurali sono emorragie intracraniche, infezioni, edema cerebrale e fistola liquorale. Tali complicanze possono richiedere, nei casi sintomatici o non responsivi al trattamento farmacologico, un intervento di revisione o la rimozione degli elettrodi impiantati. L'incidenza varia nelle diverse serie dallo 0,85 al 26,3% e sembra essere fortemente influenzata dalla tecnica chirurgica e dal management postoperatorio ^[191-193].

Le complicanze di tipo emorragico includono prevalentemente ematomi epidurali e subdurali, con un'incidenza del 2,5-14% ^[192-194]. Alcuni accorgimenti tecnici che includono un'adeguata esposizione della superficie corticale ed il fissaggio degli elettrodi ai bordi durali, al fine di evitare la compressione delle vene a ponte e dei vasi piali, si sono rivelati efficaci nel ridurre il rischio emorragico ^[186].

L'incidenza di infezioni riportata in letteratura varia dallo 0,8 al 12% ^[185, 186, 192, 194]. La profilassi antibiotica intra e perioperatoria è raccomandata in questo tipo di procedura. Inoltre, seppur non esista un limite convenzionale, alcuni autori consigliano di non prolungare il periodo di registrazione oltre i 10 giorni dall'impianto degli elettrodi ^[194].

L'edema cerebrale, con conseguente aumento della pressione intracranica, rappresenta un'altra rilevante complicanza del posizionamento degli elettrodi subdurali. La somministrazione di corticosteroidi nel periodo postoperatorio è risultata in molti studi efficace nel prevenire la reazione edemigena o comunque contrastarne gli effetti ^[186, 195].

La fistola liquorale, ovvero la fuoriuscita all'esterno di liquido cefalorachidiano, è facilitata in questo tipo di procedura dalla presenza dei cavi che fuoriescono dal lembo per connettere gli elettrodi subdurali con il sistema di registrazione. Tale complicanza può impattare negativamente il successivo decorso postoperatorio facilitando a sua volta il rischio infettivo. Un'attenta sutura "watertight" del lembo durale e la tunnellizzazione sottocutanea del tratto prossimale dei cavi possono prevenirne efficacemente l'insorgenza ^[185, 186].

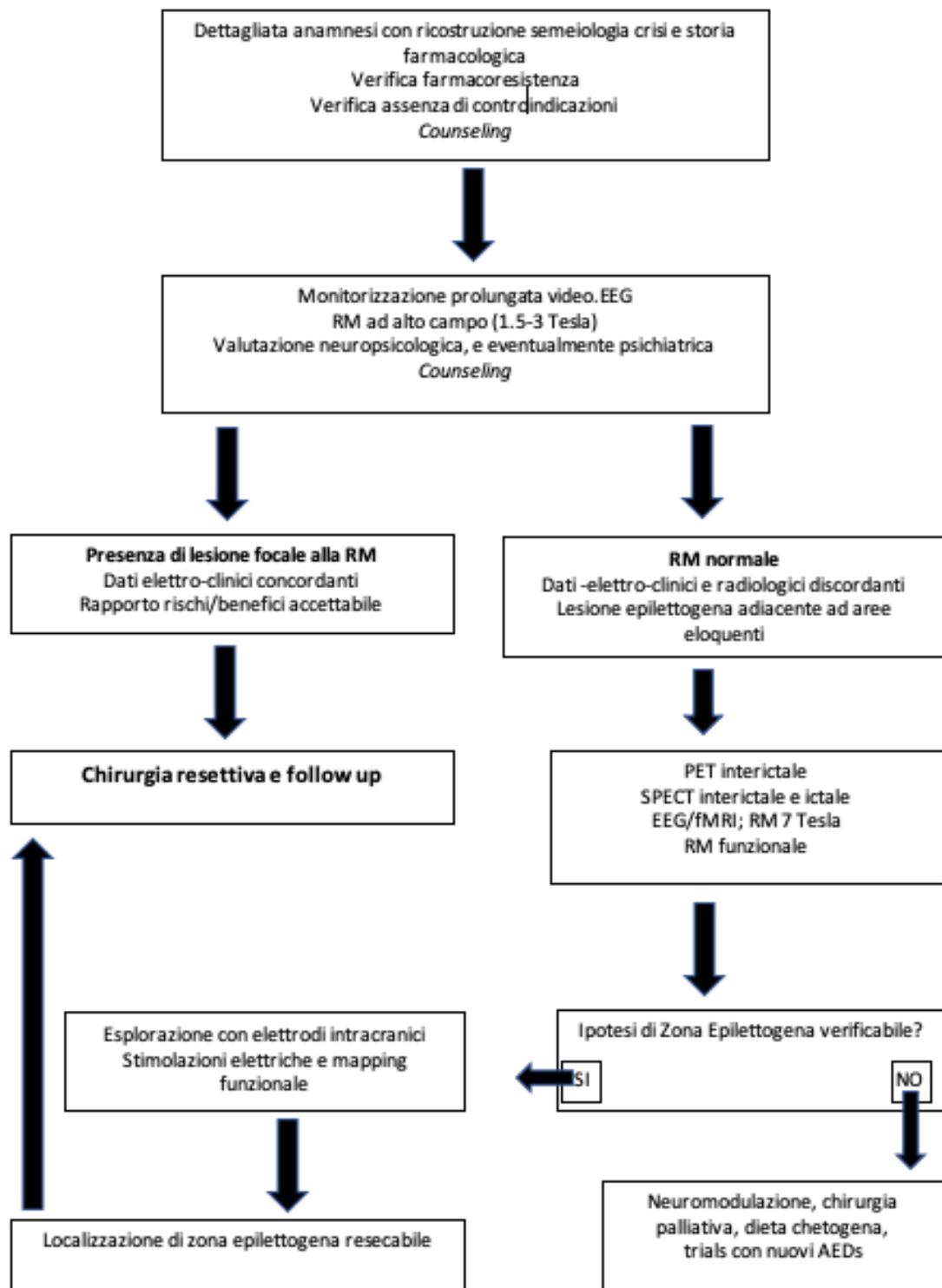
Nel complesso, il posizionamento delle grid subdurali è gravato da un maggiore rischio di complicanze rispetto al posizionamento delle strip, indipendentemente dal numero degli elettrodi ed in misura proporzionale alla grandezza della superficie di interfaccia con il parenchima cerebrale, ossia alla grandezza della grid stessa ^[185, 189]. Altri fattori come storia di precedente craniotomia o pregresso trauma cranico possono aumentare il rischio di complicanze legato a questo tipo di procedura ^[189].

4.3 Altre metodiche di esplorazione invasiva

In alternativa alle metodiche sopra descritte, è possibile impiantare un numero limitato di elettrodi di profondità con tecnica stereotassica senza l'impiego preliminare di angiografia o di RM con mezzo di contrasto. Per minimizzare il rischio emorragico viene praticato un foro di trapano di dimensioni sufficienti a visualizzare direttamente la vascolarizzazione corticale dopo l'apertura della dura; le traiettorie impiegate devono inoltre essere completamente intraparenchimali, evitando i solchi cerebrali. In particolare, per esplorare l'intera lunghezza dell'ippocampo e l'amigdala si può utilizzare un approccio occipitale parasagittale, che ha il vantaggio di richiedere l'impianto di un singolo elettrodo parallelo all'asse maggiore dell'ippocampo stesso^[198]. La massima precisione possibile viene garantita dall'utilizzo integrato di un casco stereotassico, tecniche di fusione MRI-CT e sistemi computerizzati di image-guidance (neuro-navigatori) e/o utilizzando un robot stereotassico. Per ovviare al minor numero di elettrodi di profondità impiantabili, possono essere realizzate esplorazioni combinate con elettrodi subdurali^[198].

Le tecniche di EEG invasiva descritte hanno reso ormai obsoleto l'uso della elettrocorticografia intraoperatoria, che ha numerose limitazioni: permette infatti uno studio estremamente ristretto nel tempo, esclusivamente intercritico e soggetto all'interferenza dei farmaci anestesivi.

Algoritmo decisionale percorso diagnostico prechirurgico



Da Rathore and Radhakrishnan, 2015, modificata ^[36]

5. TECNICHE CHIRURGICHE

Si definisce chirurgia "curativa" qualsiasi atto chirurgico che abbia l'obiettivo di rimuovere/disconnettere/disattivare la ZE garantendo la libertà dalle crisi. In questo tipo di chirurgia rientrano le resezioni corticali, alcuni tipi di disconnessione, in casi selezionati, le termocoagulazioni per radiofrequenza e le ablazioni mediante laser. Al contrario, l'approccio "palliativo", come ad esempio quello di neuromodulazione o la callosotomia, è teso alla riduzione dell'intensità e della frequenza delle crisi epilettiche ma non primariamente alla loro completa scomparsa.

Attualmente, infatti, esistono diversi approcci chirurgici per il trattamento delle epilessie farmaco-resistenti:

- Resezioni corticali;
- Disconnessioni;
- Termocoagulazioni per radiofrequenza, ablazioni mediante laser;
- Neuromodulazione.

5.1 La Chirurgia resettiva

5.1.1 Resezioni corticali "individualizzate"

Relativamente alle strategie chirurgiche, il concetto di individualizzazione si contrappone necessariamente a quello di standardizzazione. Partendo da quest'ultimo, lo possiamo definire come l'associazione fra una (presunta) localizzazione (normalmente con attribuzione di lobo) dell'origine della scarica critica ed una resezione a limiti predeterminati a prescindere dai dettagli anatomico-elettro-clinici e funzionali del caso in questione. Esempi di resezione standardizzata nelle epilessie temporali sono la lobectomia temporale antero-mesiale e l'amigdal-ippocampectomia selettiva^[200].

Il concetto di resezione chirurgica individualizzata è, invece, strettamente legato all'identificazione della ZE in base al bilancio anatomico-elettro-clinico di ogni singolo paziente^[201, 202]. Il grado di individualizzazione risulterà quindi direttamente proporzionale all'accuratezza con la quale è stata definita la ZE. L'accuratezza di questa definizione, e il grado di individualizzazione della rimozione, dovrebbero essere esaltati dalle tecniche invasive di monitoraggio (Stereo-EEG, elettrodi subdurali), sia per quanto riguarda le aree da includere nella resezione (ZE), sia relativamente a quelle da risparmiare (aree eloquenti). Tuttavia, possono ugualmente usufruire di questo approccio anche i pazienti studiati senza indagini invasive, le cui caratteristiche anatomico-elettro-cliniche suggeriscano con ragionevole margine di confidenza una rimozione adattata alle esigenze epilettologiche e funzionali del singolo caso.

Gli approcci chirurgici individualizzati, per loro stessa natura, poco si prestano ad una trattazione sistematica (Approfondimento Approcci chirurgici individualizzati). Circa i rischi di tali procedure, la maggior parte delle casistiche non riporta mortalità postoperatoria. Nelle serie maggiori le complicazioni neurologiche sono intorno al 5%, con il 3% di morbidità transitoria ed il 2% di morbidità permanente^[203, 204]. Complicazioni

neuropsicologiche ^[205] e psichiatriche possono rappresentare l'aggravamento di sintomatologia preesistente all'intervento mentre si evidenziano raramente sintomi di nuova insorgenza. Risultati e complicanze emergono dalle singole serie e sono largamente dipendenti dalla sede dell'intervento e dalla complessità del caso: in particolare se si è resa necessaria un'esplorazione invasiva o meno. Le possibilità di guarigione (classe I di Engel) comunque possono variare da un terzo nei pazienti non lesionali con resezione multilobare a più dell'80% nei casi temporali ^[206].

Approfondimento

Approcci chirurgici individualizzati

Gli approcci chirurgici individualizzati poco si prestano ad una trattazione sistematica. Tenendo conto di fattori prevalentemente anatomo-chirurgici, si possono schematicamente riconoscere diverse tipologie di individualizzazione della resezione:

a) Lesionectomia

Rimozione di un'alterazione strutturale. Spesso indicata nei casi con storia di malattia breve e/o crisi a frequenza bassa o sporadica, non è necessariamente sinonimo di intervento di estensione limitata. La radicalità (o meno) della resezione di una lesione, può essere ispirata a diversi criteri:

- epilettologici (considerare la subtotalità di resezione di una lesione, ad es. malformativa, se si è documentata la non epilettogenicità di alcune aree di essa);
- funzionali (considerare la subtotalità di resezione di una lesione se essa coinvolge aree ad alto contenuto funzionale);
- oncologici (perseguire ove possibile la radicalità della lesionectomia in caso sia sospetta la natura neoplastica della lesione, anche se di basso grado).

b) Resezione sublobare

Epilessie con crisi che originano e si organizzano in una porzione identificabile di un lobo. Epilessie con crisi ad esordio e organizzazione panlobare, nel caso che sia necessario escludere dalla resezione un'area ad alto contenuto funzionale (es.: area di Broca qualora sia indicata una lobectomia frontale in emisfero dominante per il linguaggio).

c) Resezione lobare

Resezione estesa ad un intero lobo cerebrale.

d) Resezione multilobare

La necessità di realizzare resezioni che interessino due o più lobi adiacenti deriva dall'assunto che le scariche critiche possono organizzarsi attraverso network funzionali che travalicano i limiti che l'anatomia tradizionale ha assegnato ai singoli lobi ^[206].

5.1.2 Resezioni standardizzate

5.1.2.1 Chirurgia del Lobo Temporale

Attualmente, la stragrande maggioranza dei pazienti con epilessia temporale farmaco-resistente può giungere alla chirurgia dopo un protocollo prechirurgico relativamente semplificato ed a costo contenuto, che solo raramente include uno studio EEG invasivo. Le tecniche di resezione temporale standardizzata possono essere raggruppate in due principali categorie: la cortico-amigdal-ippocampectomia (chiamata in molti centri lobectomia temporale anteriore) e l'amigdal-ippocampectomia selettiva (vedi Approfondimento Resezioni Standardizzate). La prima prevede la resezione delle strutture temporali mediali (uncus, amigdala e ippocampo) associata alla resezione della porzione anteriore del neocortex temporale; la seconda prevede la resezione delle sole strutture temporali mediali (amigdala e ippocampo). L'asportazione del neocortex unitamente alle strutture temporali mediali è sempre preferibile nei pazienti con alterazioni radiologiche o elettro-cliniche coinvolgenti anche il neocortex^[200, 207, 208].

L'incidenza delle complicanze dopo resezioni temporali è bassa (2,9-8,4%). La mortalità operatoria è generalmente prossima allo zero. Le complicanze chirurgiche riportate includono fistola liquorale (8,5%), meningite asettica (3,6%), infezione batterica (3,0%) ed ematoma intracranico (2,5%). Altre complicanze come trombosi venosa profonda/embolia polmonare, infezione extracranica ed idrocefalo sono state riportate nel complesso in una percentuale inferiore all'1% dei casi^[223]. La morbilità permanente è contenuta, con un'incidenza variabile dallo 0 all'8% nelle diverse serie, e comprende emiparesi, deficit campimetrici maggiori di una quadrantanopsia, deficit del 3° e 4° nervo cranico, disfasia^[7, 223-225].

I risultati epilettologici dopo chirurgia resettiva del lobo temporale sono simili tra le diverse serie riportate in letteratura con, in media, il 65-69% dei pazienti liberi da crisi^[9, 42]. Uno studio recente^[11] ha riportato i risultati a lungo termine (10 anni di follow up) in una serie di 497 resezioni temporali antero-mesiali, con il 49% dei pazienti liberi da crisi. I fattori predittivi di outcome favorevole includono: storia di convulsioni febbrili in età infantile^[42], giovane età alla chirurgia^[226], bassa frequenza critica prima della chirurgia (Fong JS et al., 2011), assenza di crisi tonico-cloniche generalizzate^[227], positività alla RMN per sclerosi ippocampale o lesione epilettogena temporale mediale^[228], presenza di alterazione strutturale rilevabile istologicamente^[229], assenza di attività epilettiforme intercricica controlaterale o extratemporale^[230], ipometabolismo PET¹⁸F-FDG concordante con il sospetto focolaio epilettogeno^[231, 232], assenza di comorbidità psichiatrica^[233]. Anche l'estensione della resezione sembra influenzare l'outcome epilettologico. In due recenti meta-analisi della letteratura la cortico-amigdal-ippocampectomia è risultata più efficace dell'amigdal-ippoampectomia selettiva nel controllo delle crisi^[234, 235].

Non meno importante è l'outcome neuropsicologico (vedi Approfondimento Risultati neuropsicologici) e psicopatologico poiché nei pazienti sottoposti con successo a chirurgia resettiva è generalmente osservabile un miglioramento dell'umore^[237, 238], delle abilità sociali^[239] e globalmente della qualità della vita^[240].

Resezioni Standardizzate

Cortico-amigdalopocampectomia (Lobectomia temporale anteriore)

Questa tecnica, messa a punto da Penfield e Baldwin nel 1952^[207] si è largamente diffusa tra il 1950 e il 1960 divenendo una procedura standardizzata di resezione antero-mesiale per epilessia temporale, di comprovata efficacia e sicurezza. Rispetto all'amigdalopocampectomia selettiva tale procedura assicura una più ampia rimozione di tessuto epilettogeno ed una ottimale esposizione delle strutture mediali, minimizzando la manipolazione vascolare. La tecnica prevede una craniotomia temporale, con l'esposizione del lobo temporale e della porzione inferiore della convessità fronto-parietale. Si rimuove dapprima la neocorteccia temporale, includente T₁, T₂, T₃ e giro fusiforme: il bordo posteriore della rimozione coincide ordinariamente con la proiezione del giro postcentrale, fatta eccezione per la rimozione di T₁ dominante, il cui margine posteriore coincide con la proiezione del giro precentrale (mediamente posta a 3,5 cm posteriormente al polo temporale). In seguito, si procede all'apertura del corno temporale del ventricolo laterale, con l'identificazione dei reperi fondamentali costituiti dall'ippocampo, amigdala, plesso corioideo e fessura corioidea. La dissezione subpiale riduce al minimo il rischio di lesioni vascolari e nervose: vengono così rimossi l'uncus, l'amigdala e l'ippocampo.

Sebbene esista una variabilità nei diversi Centri riguardo soprattutto l'estensione della resezione del neocortex temporale, i risultati riportati nelle diverse serie in termini di efficacia e complicanze sono molto simili^[209, 210].

Amigdalopocampectomia selettiva (approccio transilvano)

L'amigdalopocampectomia selettiva consiste nell'asportazione delle sole strutture temporali mediali con risparmio del neocortex. L'approccio transilvano prevede l'esposizione, attraverso una craniotomia fronto-temporale standard, della scissura silvana e degli opercoli frontale e temporale. È importante eseguire un'ampia apertura della scissura silvana, al fine di minimizzare la retrazione degli opercoli e la manipolazione corticale nelle fasi successive dell'intervento. La maggior parte degli autori raccomanda in questa fase la cauta dissezione microchirurgica di tutte le strutture vascolari, arteriose e venose, per ridurre al minimo il rischio di danno parenchimale^[211-213]. Aperta la scissura silvana è fondamentale identificare la biforcazione del tratto M₁ dell'arteria cerebrale media e il limen insulae, inferiormente al quale è situato l'uncus. Attraverso una limitata incisione corticale dell'uncus si accede al recesso uncale del corno temporale, visualizzando così l'amigdala e la testa dell'ippocampo (che ne formano rispettivamente il tetto e il pavimento). Si procede con la rimozione dell'amigdala e, medialmente, dell'uncus, lasciando integra la membrana piale che lo ricopre. Attraverso il piano piale sono visualizzabili l'arteria comunicante posteriore, il terzo nervo cranico e l'arteria corioidea anteriore. Seguendo posteriormente la superficie ventrale dell'ippocampo si identifica la fessura corioidea e il punto in cui l'arteria corioidea entra nel corno temporale (punto corioideo inferiore). Una volta aperta la fessura corioidea si procede con la dissezione subpiale dell'ippocampo e del giro paraippocampale, esponendo così, attraverso la membrana piale, la superficie laterale del mesencefalo, l'arteria cerebrale posteriore e l'arteria corioidea

anteriore. La disconnessione laterale dell'ippocampo viene condotta lungo il solco innominato (che corrisponde inferiormente alla parte mediale del solco collaterale) così da includere nella resezione il giro paraippocampale. Infine, ippocampo e giro paraippocampale vengono disconnessi posteriormente e rimossi "en bloc" dopo aver coagulato e reciso i vasi dell'ilo dell'ippocampo. La maggior parte degli autori raccomanda di coagulare e recidere i vasi dell'ilo il più vicino possibile al corpo dell'ippocampo ^[211-213]. Le porzioni residue della coda dell'ippocampo e del giro paraippocampale possono essere successivamente aspirate, fino alla visualizzazione della porzione laterale della lamina quadrigemina.

Amigdal-ippocampectomia selettiva (approccio subtemporale)

L'amigdal-ippocampectomia selettiva per via subtemporale descritta la prima volta nel 1993 ^[213], consisteva nella rimozione delle strutture temporali mediali attraverso il giro fusiforme. Negli anni successivi sono state proposte diverse modifiche alla metodica, tendenti a limitare la resezione alle sole strutture mediali (uncus, amigdala, ippocampo e giro paraippocampale) e a preservare il più possibile il parenchima temporale adiacente ^[214-219].

Questo approccio prevede l'esecuzione di una craniotomia temporale basale, con esposizione del pavimento della fossa cranica media. Attraverso il posizionamento del paziente (con la testa di circa 90 gradi e leggermente estesa) si può ottenere un certo grado di retrazione spontanea del lobo temporale dal pavimento della fossa cranica media. Sono a tal fine comunemente impiegati diuretici osmotici e/o deliquorazione tramite drenaggio spinale per detendere il parenchima cerebrale e minimizzarne la retrazione.

Nell'approccio subtemporale il punto di repere per il corno temporale è costituito dal solco collaterale. L'utilizzo del navigatore o, in alternativa, dell'ecografo intraoperatorio è raccomandato in questa fase. Una volta aperto il corno temporale, l'apertura viene allargata in senso longitudinale con tecnica microchirurgica e vengono rimossi per via subpiale il giro paraippocampale, l'uncus e l'amigdala, disconnettendo così la parte anteriore ed inferolaterale dell'ippocampo. Si procede con l'apertura della fessura corioidea e con la disconnessione mediale dell'ippocampo, sempre con tecnica subpiale. Al termine l'ippocampo viene disconnesso posteriormente ed asportato.

Il vantaggio principale dell'approccio subtemporale risiede nella possibilità di preservare il "temporal stem", inclusi il fascicolo uncinato, il fascicolo fronto-occipitale inferiore e il loop di Meyer. Alcune serie hanno infatti riportato risultati neuropsicologici migliori nell'approccio subtemporale rispetto ad altri approcci, soprattutto nella valutazione delle funzioni linguistiche nella chirurgia in emisfero dominante ^[214, 215, 217]. Secondo la maggior parte degli autori, tuttavia, l'approccio subtemporale non offrirebbe un vantaggio significativo in termini di outcome neuropsicologico, anche in considerazione dell'eventuale danno parenchimale dovuto alla retrazione del lobo temporale e del possibile danno diretto al giro fusiforme ^[220, 221].

Il principale svantaggio di questo approccio è rappresentato dal limitato spazio di lavoro, che determina maggiori difficoltà tecniche nella resezione en bloc dell'ippocampo rispetto agli altri approcci ^[222].

Amigdal-ippocampectomia selettiva (approccio trans-corticale/ trans-T3)

Rappresenta una variante di approccio basale che prevede il raggiungimento del corno temporale e delle strutture temporali mediali attraverso l'asportazione del giro temporale inferiore e del giro fusiforme. Rispetto all'approccio subtemporale, questa tecnica, a scapito di una minore selettività, consente un'ampia esposizione dell'ippocampo, del giro paraippocampale e dell'amigdala senza necessità di retrazione cerebrale.

Risultati neuropsicologici

Nei pazienti sottoposti a chirurgia resettiva e con buon outcome epilettologico si osserva, generalmente, un miglioramento sia delle funzioni cognitive che degli aspetti psichiatrici, delle abilità sociali nonché della qualità della vita. Tale miglioramento è più pronunciato nei pazienti in età infantile o adolescenziale indirizzati precocemente alla chirurgia ^[226, 236] o comunque con breve storia di epilessia ^[205], nei quali la guarigione dalle crisi abbia consentito la sospensione della terapia farmacologica ^[226].

Una eccezione a questo trend migliorativo è rappresentata dal rischio di deficit di memoria verbale dopo chirurgia resettiva nel lobo temporale dominante ^[241-245]. Tale rischio sembra essere maggiore nei pazienti con elevati punteggi ai test basali ^[241], in assenza di alterazioni volumetriche o strutturali dell'ippocampo ^[242] e in caso di persistenza delle crisi dopo l'intervento ^[246]. Anche in questi casi, l'età infantile o adolescenziale è associata ad una maggiore possibilità di recupero della memoria verbale in genere entro un anno dall'intervento ^[247]. La scelta del tipo di resezione più conservativa sulle funzioni cognitive è tuttora molto dibattuta in letteratura. Nella chirurgia del lobo temporale dominante, la cortico-amigdal-ippocampectomia sembra essere associata ad un minor decremento della memoria verbale rispetto all'amigdal-ippocampectomia selettiva ^[248, 249].

Il dato opposto è stato riportato nella chirurgia del lobo temporale non dominante, in cui l'amigdal-ippocampectomia selettiva è risultata essere associata ad una minore compromissione della memoria visuo-spaziale ^[248]. Nessuna differenza significativa nell'outcome cognitivo è stata invece rilevata nella comparazione tra le diverse tecniche (transilviana, subtemporale, transcorticale) di amigdal-ippocampectomia selettiva ^[220, 250].

5.1.2.2 Emisferectomia

Si tratta di una procedura finalizzata all'asportazione di uno degli emisferi cerebrali per ottenere il controllo delle crisi epilettiche. Eliminando l'interferenza delle scariche elettriche abnormi si permette una normale maturazione dell'emisfero residuo e una possibilità di compenso del deficit neurologico associato. Si tratta di una procedura "ideale" nei primi due-tre anni di vita anche se ottimi risultati sulle crisi si ottengono anche nella seconda infanzia con, però, minori miglioramenti delle funzioni cognitive e motorie.

L'indicazione è quella di una grave epilessia farmaco-resistente in pazienti il più delle volte pediatriche, affetti da emimegalencefalia, cisti poro-encefaliche, Sturge-Weber, Encefalite di Rasmussen, che presentino:

- Emiparesi/emiplegia;
- Origine delle crisi nell'emisfero controlaterale al lato emiparetico;
- Documentata integrità anatomica e funzionale dell'emisfero omolaterale al lato deficitario;
- Non indicazione ad una chirurgia ablativa "focale".

L'assenza dei suddetti aspetti clinici (emiparesi o emiplegia) non rappresenta di per sé una controindicazione alla chirurgia emisferica (resettiva o di disconnessione) specie nei pazienti pediatriche e di età inferiore ai 4 anni di vita in cui la precocità del trattamento e la plasticità funzionale permettono ottimi risultati sia in termini clinici che epilettologici.

Certamente la presenza di un danno anatomo-funzionale bilaterale influenza negativamente la prognosi e limita notevolmente l'indicazione ad una emisferectomia ^[251].

Si tratta di una procedura che, come tutti gli interventi chirurgici, prevede delle complicanze che possiamo distinguere in complicanze "precoci" e "tardive". Tra quelle "precoci" ricordiamo la mortalità per emorragia ed idrocefalo pari al 6-7% anche se in casistiche più recenti i risultati sono molto più incoraggianti (2-3%). L'idrocefalo si verifica in circa il 5-10% dei soggetti mentre le infezioni nel 5%. Tra le complicanze "tardive" ricordiamo idrocefalo, emosiderosi e deterioramento neurologico che sono riscontrate in percentuali importanti (20-30%) nelle vecchie casistiche mentre sono dimezzate (e tendenti a diminuire ulteriormente) nelle casistiche più recenti che confermano l'assenza di emosiderosi ^[251, 254, 255].

In merito all'outcome epilettologico, si osserva una significativa riduzione della frequenza delle crisi o il loro controllo (classi di Engel I e II) si osservano nell' 80-90% dei casi. In merito all'emiparesi (esito della chirurgia) si osserva un notevole recupero anche in funzione all'età dell'intervento. Allo stesso modo, si osserva un miglioramento delle performance cognitive rispetto ai livelli di partenza. Infine, vi è un globale miglioramento della qualità della vita ^[251, 254].

Emiferectomia

La tecnica chirurgica fu inizialmente proposta da Dandy nel 1927, fu adottata nel 1938 da McKenzie per il trattamento delle Epilessie farmaco-resistenti in età pediatrica. Ha subito diverse modifiche nel tempo, decisiva quella di Oxford-Adams del 1983 sviluppata per ridurre le complicanze tardive (emosiderosi e idrocefalo) ^[251-253].

L'intervento si esegue in anestesia generale con un esteso lembo cutaneo fronto-temporo-parieto-occipitale, comprendente la linea mediana ed ampia craniotomia.

Vengono distinte tre fasi principali:

- Apertura della scissura di Silvio, clippaggio dell'arteria cerebrale media vicino alla biforcazione, lateralmente alle lenticolari, clippaggio dell'arteria cerebrale anteriore. Esposizione e chiusura delle vene corticali, esposizione del corpo calloso, callosotomia e chiusura del forame di Monro.
- Disconnessione fronto-basale attraverso la parte anteriore del ventricolo con tecnica di aspirazione/rimozione. Identificazione dell'arteria coroidea anteriore e della comunicante posteriore che viene clippata. La rimozione può essere eseguita "en bloc" o, soprattutto nelle emimegaloencefalie, a frammenti.
- La chiusura è eseguita in modo da ridurre il più possibile lo spazio sottodurale, al termine residuano tre cavità intracraniche non comunicanti: lo spazio extradurale, lo spazio sottodurale ed il sistema ventricolare.

La rimozione dei nuclei basali e del talamo non causa una maggiore morbilità e favorisce un miglior controllo delle crisi soprattutto nelle displasie corticali.

Variazioni anatomiche dei vasi e la piccola taglia del sistema ventricolare devono suggerire adeguate variazioni dell'approccio chirurgico.

Varianti tecniche: emidecortizzazione ed emicorticectomia:

- Emidecortizzazione: lobectomia temporale e quindi frontale, parietale e occipitale.
- Emicorticectomia: apertura della scissura di Silvio seguita da una serie di incisioni a tutto spessore verso il vertice, a livello dell'opercolo frontale, mesialmente e a livello temporale inferiormente e posteriormente, ad asportare gran parte della corteccia senza l'apertura dell'ependima.
- L'emiferectomia anatomica è raccomandata nei pazienti con ventricolo laterale piccolo, marcata atrofia, tessuto cerebrale di consistenza aumentata e tendenzialmente emorragico e nei primi anni di vita.

Si tratta di un intervento "maggiore" che deve prevedere monitoraggio pre e perioperatorio esteso delle perdite ematiche, della coagulazione, degli elettroliti, della temperatura, etc ^[251].

5.2 Disconnessioni

5.2.1 Disconnessioni individualizzate

È una tecnica chirurgica che prevede la separazione anatomica-funzionale, anziché l'asportazione, del tessuto epilettogeno per il quale viene preservata la vascolarizzazione. L'esigenza di realizzare interventi di disconnessione è sorta con l'obiettivo di ridurre le complicanze degli interventi di emisferectomia, considerando che la disconnessione è funzionalmente equivalente alla sua rimozione.

Disconnessioni sub-emisferiche più o meno estese, lobari o multilobari (individualizzate in base ai medesimi criteri tratteggiati per le resezioni) possono essere prese in considerazione quando esiste il rischio che si possano verificare importanti dislocazioni di tessuto cerebrale residuo dopo interventi resettivi.

Tali evenienze devono essere valutate in presenza di sistema ventricolare ampio nell'ambito di resezioni temporali unilobari ^[256] o di estese resezioni multilobari infra-retrosilviane ^[256, 258], con potenziale sviluppo di raccolte extracerebrali, idrocefalo, emosiderosi.

La tecnica chirurgica (vedi Approfondimento Tecnica chirurgica) utilizzata è di tipo microchirurgico e ricalca l'approccio intraventricolare già impiegato per le tecniche di disconnessione emisferica. Mentre i risultati sono sovrapponibili a quelli degli interventi resettivi, le complicanze dovrebbero essere più contenute.

Tuttavia, il numero di questi interventi è ancora molto limitato e ciò impedisce di disporre di dati consolidati.

5.2.2 Emisferotomia

L'emisferotomia rappresenta un'alternativa alla emisferectomia e consiste nella disconnessione dell'emisfero epilettogeno dalle strutture sottocorticali. Sono riportate tre differenti tecniche di emisferotomia (vedi Approfondimento Tecniche Chirurgiche) che hanno in comune l'obiettivo di disconnettere il corpo calloso e la corteccia attraverso una via chirurgica passante per il sistema ventricolare.

La prima, ideata da Rasmussen, rappresenta una combinazione tra emisferectomia ed emisferotomia; la seconda, proposta da Villemure ^[260], consiste in una disconnessione pura attraverso una via periferica alla scissura Silviana (approccio laterale perisilviano); la terza sviluppata da Delalande prevede una via cosiddetta transcorticale verticale e cioè passante per la corteccia cerebrale parasagittale.

Negli interventi di emisferotomia funzionale non è necessaria un'ampia esposizione corticale e il lembo chirurgico è generalmente più piccolo di quello utilizzato per gli interventi di emisferectomia. L'incidenza di idrocefalo è inferiore al 3%; l'edema postoperatorio viene generalmente ben controllato dalla terapia cortisonica e l'incidenza di eventi emorragici è inferiore al 2% dei casi. La minima asportazione di tessuto cerebrale esclude la comparsa a distanza dell'emosiderosi corticale che si può osservare nei casi in cui viene eseguita un'ampia asportazione di corteccia e sostanza bianca ^[265].

Nel paziente adeguatamente selezionato la possibilità di ottenere il completo controllo delle crisi varia a seconda delle casistiche tra il 90 e il 100% dei casi.

Tecniche chirurgiche di disconnessione

In linea di massima, la tecnica microchirurgica ricalca l'approccio intraventricolare impiegato per le tecniche di disconnessione emisferica, opportunamente adattate per la realizzazione della disconnessione desiderata.

Così, a titolo esemplificativo, per una disconnessione lobare temporale l'approccio attraverso il corno sfenoidale consentirà di ottenere il piano di deconnessione mesiale interessante, da dietro in avanti, l'ippocampo al livello desiderato, il temporal stem, la regione dell'amigdala ed il fascio uncinato.

Il piano di deconnessione andrà poi completato sulla corteccia basale e laterale in base alle indicazioni elettro-cliniche. Ove appropriato è possibile provvedere alla rimozione di limitate porzioni corticali con lo scopo sia di ottenere un più agevole approccio al ventricolo, sia di fornire all'anatomo-patologo materiale utile ad una diagnosi eziologica.

I principali vasi arteriosi e venosi tributari alla regione disconnessa andranno accuratamente preservati, per evitare eventuali rigonfiamenti post-ischemici.

Andranno a maggior ragione risparmiati i vasi che, pur interessando l'area di deconnessione, la superano per irrorare regioni vicine.

Sono da escludere i casi in cui sia anche solo sospetta l'eziologia neoplastica dell'epilessia.

Le tecniche disconnettive sono applicabili anche a singole lesioni non neoplastiche la cui epilettogenicità sia ragionevolmente comprovata, allo scopo di limitare l'invasività della procedura. Una simile alternativa è indicata per il trattamento degli amartomi ipotalamici, specie a scarso sviluppo esofitico, utilizzando la tecnica endoscopica e un approccio stereotassico transventricolare ^[259].

Emisferectomia funzionale

questa tecnica descritta da Rasmussen nel 1983 si è rivelata originale e innovativa in quanto inserisce per la prima volta il concetto di disconnessione delle fibre nel trattamento di patologie epilettogene emisferiche (sindrome di Rasmussen, emimegalencefalia, sindrome di Sturge-Weber) un tempo considerate trattabili esclusivamente con un intervento di resezione emisferica (emisferectomia).

La procedura chirurgica proposta da Rasmussen consiste nella resezione del lobo temporale, della porzione posteriore del lobo frontale comprendente la circonvoluzione Rolandica e della porzione anteriore del lobo parietale comprendente la circonvoluzione parietale ascendente (il cosiddetto lobo centrale).

La fase di exeresi è seguita da una fase di disconnessione completa del corpo calloso e di disconnessione subpiaie del lobo occipitale e del lobo frontale residuo.

Emisferotomia peri-insulare

Tecnica chirurgica proposta contemporaneamente da Schramm e Villemure-Mascott nel 1995 rappresenta l'evoluzione dell'emisferectomia funzionale dalla quale si differenzia per una minima exeresi e una più ampia disconnessione delle strutture emisferiche ^[261]. L'emisferotomia inizia con una resezione corticale subpiale sottosilviana (lobo temporale) e soprasilviana (lobo frontale) che permette l'esposizione dell'insula, l'incisione del solco circolare e, attraverso la sostanza bianca, l'esposizione della superficie laterale del ventricolo laterale e del corno temporale.

Attraverso la cavità ventricolare è quindi possibile eseguire la callosotomia, la disconnessione del lobo frontale e occipitale e l'asportazione delle strutture temporali mesiali (la metodica proposta da Schramm comprende la lobectomia temporale).

Negli anni successivi sono state apportate variazioni della tecnica. Schramm sviluppò "l'emisferotomia trans-silviana" che attraverso l'apertura della scissura Silviana e l'incisione della corteccia insulare permette di raggiungere il ventricolo laterale; questa tecnica prevede la resezione delle strutture temporomesiali ma non della neocorteccia temporale.

Shimizu e Maehara ^[262] proposero "l'emisferotomia peri-insulare modificata" che consiste in una via passante per la porzione superiore dell'insula e la circonvoluzione frontale inferiore seguita dalla coagulazione dell'arteria cerebrale media e dei suoi rami.

Kanev ^[263] descrisse una procedura eco-guidata in cui, dopo la lobectomia temporale, si procede con la disconnessione del lobo frontale, della circonvoluzione del cingolo e del lobo parieto-occipitale senza passare per il ventricolo laterale.

Emisferotomia Paramediana Verticale

Questa tecnica, proposta da Delalande nel 1992 ^[264], consiste in una corticotomia parasagittale parietale che permette di evitare l'arteria cerebrale anteriore e i suoi rami, raggiungere il tetto del ventricolo laterale, individuare il corpo calloso e disconnettere le sue fibre. La disconnessione del corpo calloso è completa, segue la corona radiata fino a raggiungere il corno temporale e disconnettere le strutture temporomesiali. L'intervento si conclude con la disconnessione del lobo frontale e preservazione del cosiddetto central core (composto dai nuclei della base) disconnesso dall'emisfero omolaterale riconosciuto come patologico.

Daniel propone una variante della tecnica che consiste nel raggiungimento del ventricolo laterale attraverso un approccio interemisferico ^[265].

5.3.1 Termocoagulazioni a radiofrequenza (RF-TC) SEEG-guidate

Si tratta di una tecnica a limitata invasività (vedi Approfondimento Tecnica Chirurgica Termocoagulazioni) che, mediante l'introduzione (secondo metodica stereotassica) di elettrodi intracerebrali collegati ad un generatore a radiofrequenza, consente di produrre lesioni termocoagulative nell'ambito della zona epilettogena.

La procedura di termocoagulazione è applicabile in diverse condizioni morbose, essendone stato riportato l'impiego soprattutto in casi di epilessia temporale mesiale ^[266], displasie corticali focali ^[267], amartomi ipotalamici ^[268].

In queste circostanze il target della termo-ablazione è individuato essenzialmente in base alle caratteristiche elettro-cliniche e neuroradiologiche del paziente (presenza di una lesione presumibilmente epilettogena alla RM, quadro elettro-clinico congruo con la sede della lesione), senza ricorso ad indagini diagnostiche invasive.

Nel 2004, Guenot et al. ^[269] descrivevano una prima serie di pazienti sottoposti a valutazione SEEG, nei quali venivano prodotte lesioni termocoagulative nella ZE (individuata in base alle risultanze della SEEG), utilizzando gli stessi elettrodi impiantati per il monitoraggio (RF-TC SEEG-guidata).

Qualsiasi paziente sottoposto a valutazione SEEG è un potenziale candidato alla procedura.

In base all'evidenza accumulatisi in letteratura e nell'esperienza clinica, possiamo così riassumere indicazioni e finalità delle RF-TC SEEG-guidate:

- opzione palliativa, in base ai dati raccolti dallo studio SEEG, nei casi non candidati al trattamento resettivo ^[270];
- nei pazienti candidabili alla chirurgia resettiva, valutare gli effetti anche parziali o temporanei sulle crisi di una interferenza con il circuito epilettogeno, che possono rappresentare un elemento prognostico rispetto al risultato del successivo intervento chirurgico;
- trattamento di prima scelta in presenza di specifiche eziologie.

Come anticipato, la RF-TC SEEG-guidata è nata come una chirurgia con finalità palliative. In una serie di 41 pazienti, Catenox et al. ^[270], riportarono una riduzione del 50% nella frequenza critica in circa la metà dei pazienti trattati, con un solo caso libero da crisi.

Lo stesso gruppo individuava la presenza di attività rapida di basso voltaggio e la sensibilità alle stimolazioni elettriche nelle zone sottoposte a coagulazione come fattori correlati ad una risposta favorevole al trattamento, soprattutto nei pazienti con malformazioni corticali ^[271].

Successivamente altri Autori ed altre serie chirurgiche hanno consentito di indicare come candidati ideali al trattamento con RF-TC SEEG guidate i pazienti con epilessia sintomatica di eterotopie nodulari periventricolari ^[272].

I risultati riportati, con 2/3 dei pazienti liberi da crisi dopo il trattamento di termocoagulazione, ha consentito di proporre in questi casi un' esplorazione SEEG e la successiva termocoagulazione come trattamento di prima scelta ^[273].

Le complicanze collegate alla procedura sono molto rare. Esse sono collegate al possibile danneggiamento di strutture ad alto contenuto funzionale, al numero di lesioni prodotte ed all'estensione della zona coagulata ^[272].

5.3.2 Laser abazione termica interstiziale a guida RM (MRI-GLITT)

L'ablazione termica interstiziale mediante laser a guida MRI (MRI-GLITT) è una tecnica chirurgica inizialmente utilizzata come trattamento per i pazienti con metastasi epatiche ^[274], tumori in genere e gliomi cerebrali ^[275].

Negli ultimi cinque anni tale tecnica è stata utilizzata in alternativa a metodiche chirurgiche tradizionali nella TLE mesiale ^[276, 277], nell'amartoma ipotalamico ^[278], nell'eterotopia nodulare periventricolare ^[279], negli angiomi cavernosi ^[280] e nelle displasia corticali focali ^[281], mostrando risultati promettenti.

Sebbene la tecnica possieda, rispetto alle tecniche tradizionali, il vantaggio di una minore invasività e di praticare minor danno collaterale, essa ha lo svantaggio di non consentire il trattamento di zone epilettogene vaste e ovviamente, l'esame istologico.

I risultati, sebbene in genere lievemente inferiori, rispetto alle metodiche resettive tradizionali, sono incoraggianti. Una recente casistica di 43 pazienti (18 di questi con follow up > di 1 anno) affetti da TLE mesiale trattati con tale metodica ha mostrato un outcome comparabile con quello ottenuto mediante tecniche resettive, ma minori esiti cognitivi ^[282].

Tecnica Chirurgica: Termocoagulazione ad alta frequenza

Al termine del monitoraggio SEEG, prima della rimozione degli elettrodi, vengono selezionate le strutture che saranno oggetto della termocoagulazione. Ogni lesione termocoagulativa viene prodotta fra una coppia di contatti contigui di uno stesso elettrodo, scelta in base alla presenza di uno o più dei seguenti criteri:

- coinvolgimento all'esordio della scarica critica;
- sede intralasionale;
- induzione di crisi abituali mediante stimolazione elettrica.

Una volta completata la selezione dei contatti, alcuni di essi potranno essere esclusi dalla procedura perché localizzati in corrispondenza di strutture altamente funzionali (individuate con il mappaggio basato sulle stimolazioni elettriche), o per l'eccessiva vicinanza anatomica del contatto dell'elettrodo di interesse (<2-3 mm) alle strutture vascolari.

Il trattamento viene realizzato con il paziente sveglio (se adulto), per consentirne il monitoraggio neurologico. I due contatti prescelti sono quindi collegati al generatore di radiofrequenza, applicando i seguenti parametri: intensità di corrente in progressivo aumento da 1,5 a 8,32 Watt durante un periodo di 60-120 secondi; intensità di corrente variabile (solitamente intorno ai 25 mA) in rapporto all'impedenza.

L'adozione di questi parametri consente di incrementare la temperatura tissutale locale fino a 78-82°, producendo fra i due contatti una lesione di forma ovoidale e delle dimensioni approssimative di 6 x 3,5 mm.

Non esiste un limite predefinito per il numero di lesioni realizzabili in ciascun paziente.

Se necessario, dopo la procedura si può effettuare una ulteriore registrazione SEEG, per valutare gli effetti immediati del trattamento sull'attività elettrica intercritica.

Quindi si procede alla rimozione degli elettrodi intracerebrali. Nei pazienti sottoposti ad un elevato numero di termocoagulazioni è opportuno prescrivere una terapia steroidea alla dimissione, che solitamente avviene il giorno successivo.

I vantaggi della RF-TC SEEG-guidata sono rappresentati essenzialmente:

- dalla possibilità di utilizzare per la procedura gli stessi elettrodi registranti, eliminando rischi aggiuntivi di ulteriori impianti;
- per la stessa ragione, dall'assenza di costi diretti aggiuntivi.

I vantaggi della RF-TC SEEG-guidata sono rappresentati essenzialmente (continua):

- dal robusto supporto elettro-clinico fornito dalla registrazione SEEG alla selezione delle aree da sottoporre al trattamento;
- dall'assenza di controindicazioni alla chirurgia resettiva di aree già trattate con RF-TC.

La principale limitazione della metodica è l'impossibilità di monitorare la temperatura tissutale locale e di controllare in tempo reale la progressione della lesione durante la procedura.

Laser ablazione termica interstiziale a guida MRI (MRI GLITT)

Da un punto di vista tecnico, una volta determinata la zona epilettogena da trattare mediante studio prechirurgico non invasivo e/ o invasivo (stereo-EEG), si esegue una piccola incisione sulla cute del cuoio capelluto e successivamente un piccolo foro sul cranio, attraverso cui, mediante "casco" o robot stereotassico si posiziona la sonda-guida e successivamente la fibra ottica laser.

Successivamente il paziente, in anestesia generale, esegue una RM encefalo (acquisizione T₁ volumetrica) per controllare il corretto raggiungimento del target da parte della sonda laser. Successivamente si esegue l'ablazione laser monitorando la corretta esecuzione della procedura mediante termografia RM eseguita in continuo durante il trattamento.

Durante l'ablazione, infatti, le immagini RM eseguite in tempo reale durante la procedura vengono importate sulla stazione di lavoro del sistema laser utilizzato, dove si ricostruiscono le mappe termiche e si determina la zona di danno irreversibile cumulativo

Una volta che l'ablazione in un determinato sito è stata giudicata soddisfacente la fibra laser viene ritirata manualmente per brevi spazi per produrre una lesione termica cilindroide lungo la traiettoria.

Dopo che l'ablazione è stata completata, si esegue una RM con mdc (sequenze T₁), per valutare direttamente la corretta localizzazione ed estensione dell'ablazione. Successivamente viene rimosso il sistema e suturata la piccola incisione cutanea d'accesso ^[282].

5.4 Chirurgia palliativa/ neuromodulazione

5.4.1 Callosotomia

La callosotomia è una tecnica chirurgica introdotta da Wan Wanegen e Herren nel 1949 come modalità di divisione delle vie commisurali interemisferiche per limitare la diffusione della scarica epilettica ^[283-285]. Tra le indicazioni di questa tecnica disconnettiva ricordiamo:

- Crisi con caduta atonica (drop attacks) o tonica;
- Crisi generalizzate tonico cloniche di origine frontale;
- Assenze atipiche con caduta;
- Crisi parziali complesse.

Si tratta di una metodica con possibili complicanze. Tra quelle chirurgiche minori ricordiamo l'emorragia, l'igroma sottodurale e le infezioni (2-5% dei casi). Molto rare le complicanze chirurgiche maggiori in particolare idrocefalo, trombosi o emorragia del seno sagittale superiore.

Altre possibili complicanze sono rappresentate da:

- Sindrome da disconnessione: anomia tattile unilaterale, emialessia sinistra ed aprassia unilaterale. E' frequente nella callosotomia completa (13.2%).
- Deficit della memoria recente: presente, solitamente in forma lieve o transitoria, nella commissurotomia frontale e nella anteriore. Queste ultime due procedure sono oggi preferite per evitare la sindrome acuta o cronica da disconnessione.
- Mutismo postcallosotomia: evento a causa multifattoriale, usualmente transitorio (1-10 giorni) se si risparmia lo splenio. Meccanismi ipotizzati: diaschisi secondaria alla deafferentazione delle aree del linguaggio, associazione con lesioni cerebrali.

La valutazione dei risultati clinici risente, come per tutte le tecniche palliative, della mancanza di una scala di valutazione dell'outcome universalmente condivisa ^[290-292]. La maggior parte dei lavori presenti in letteratura riporta tuttavia una riduzione dal 50% all'80% della frequenza delle crisi di caduta ^[293-294]. Meno soddisfacenti i risultati su altri tipi di crisi in particolare assenze e crisi parziali complesse. I risultati a 12 mesi si mantengono stabili nel tempo; il numero dei farmaci puo' essere ridotto ^[294]. La callosotomia completa assicura migliori risultati clinici rispetto alla callosotomia anteriore ^[283, 294, 295], tanto che alcuni autori indicano la callosotomia totale one-step come intervento di scelta nei bambini soprattutto in quelli con basso funzionamento cognitivo ^[296]. Studi di confronto mostrano una efficacia maggiore della callosotomia rispetto alla VNS sulle crisi di caduta e suggerito un possibile uso combinato delle due procedure al fine di perfezionare il risultato clinico ^[297-301].

Tecnica Chirurgica Callosotomia

Si riportano di seguito le tecniche utilizzate:

Callosotomia completa: include il corpo calloso, la commissura anteriore, la commissura dorsale e ventrale dell'ippocampo.

Commissurotomia frontale: sezione dei due terzi anteriori del corpo calloso e della commissura anteriore (inclusa la commissura ventrale dell'ippocampo).

Callosotomia anteriore: sezione dei due terzi anteriori del corpo calloso e della commissura anteriore. Si risparmia, oltre lo splenio, la commissura ventrale dell'ippocampo, evitando di entrare nel III ventricolo.

Callosotomia mediana: sezione della porzione mediana del corpo calloso, con risparmio del ginocchio e dello splenio.

Metodiche utilizzate:

- Microchirurgia;
- Endoscopia;
- Radiochirurgia stereotassica;
- Termoablazione interstiziale laser-assita.

Tecnica chirurgica Attualmente la tecnica di sezione maggiormente utilizzata è quella microchirurgica. Craniotomia a livello della sutura coronale incrociando la linea mediana. Apertura della dura e riflessione sul seno sagittale superiore fino a visualizzazione della scissura interemisferica. Apertura della scissura interemisferica e dissezione dell'aracnoide fino in profondita', identificazione delle arterie pericallose e isolamento da ogni lato, completamento della dissezione interemisferica ed esposizione del corpo calloso per la lunghezza pianificata.

Piccola apertura del corpo calloso ed estensione in profondita' fino all'esposizione del piano endidale. La callosotomia viene estesa anteriormente e posteriormente fino ad ottenere la disconnessione pianificata utilizzando aspirazione e bipolare o aspirazione ultrasonica. E' necessario preservare l'ependima ventricolare per evitare perdita di liquor cerebrospinale.

L'utilizzo della neuronavigazione e del microscopio operatorio ha molto migliorato la sicurezza della procedura. L'intervento puo' avvenire in modalita' open o per via endoscopica. L'utilizzo dell'endoscopio rende l'accesso al corpo calloso piu' facile e sicuro attraverso una dissezione minima della scissura interemisferica. Inoltre, la migliore visualizzazione del giro del cingolo permette di limitarne i traumatismi e infine la magnificazione delle immagini offerte dall'endoscopio permette di sezionare completamente le fibre del corpo calloso senza entrare nel ventricolo.

Negli ultimi anni si è assistito ad un più ampio utilizzo della metodica radiochirurgica e delle ablazioni laser assistite.

I contributi scientifici sono pochi e i risultati non confrontabili per il limitato numero di pazienti trattati ^[286-289].

5.4.2 Neuromodulazione

5.4.2.1 La stimolazione del nervo vago (VNS)

La stimolazione del nervo vago (VNS) è considerata una possibile opzione terapeutica nei pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente sia in età adulta che pediatrica. Essa non si sostituisce, ma si aggiunge alla terapia farmacologica e trova indicazione nelle seguenti condizioni:

- epilessie con focolai bilaterali multipli e indipendenti (es. epilessia bi-temporale), epilessie in cui la zona epilettogena non è definibile anche dopo indagini invasive, o alto rapporto rischio/beneficio per vicinanza/sovrapposizione ZE ad aree eloquenti;
- epilessie generalizzate ad eziologia strutturale o sconosciuta (es. sindrome di Lennox–Gastaut);
- epilessie generalizzate genetiche farmaco-resistenti;
- rifiuto o fallimento chirurgia dell'epilessia resettiva.

Il preciso meccanismo con cui la VNS esplica un effetto antiepilettico non è ancora completamente noto. Le evidenze della letteratura suggeriscono un'azione mediata dalle connessioni che il nervo vago ha con il nucleo del tratto solitario; da questo, infatti originano numerose proiezioni diffuse alla corteccia cerebrale che sembrano in grado di interagire con i meccanismi di sincronizzazione e desincronizzazione dell'attività elettrica corticale (aumento neurotrasmettitori gabaergici e serotoninergici, riduzione citochine pro-infiammatorie).

Lo stimolatore vagale viene "attivato" (posto in ON) a distanza variabile dopo l'intervento (in genere 7-30 gg dopo). Alla stimolazione, continua ma ciclica, il paziente può avvertire una sensazione in gola e si potrebbe manifestare disfonia. L'intensità di stimolazione iniziale viene scelta a seconda della risposta del paziente (quando valutabile) in modo tale che il paziente percepisca lo stimolo senza che esso provochi sensazioni sgradevoli o tosse (di regola 0.25 mA). Esiste anche la possibilità di effettuare un *ramp-up* più veloce e di iniziare la attivazione direttamente in sala operatoria. Fra i parametri di stimolazione maggiormente utilizzati: frequenza 30 c/s, durata 500 microsec per singolo impulso; cicli: 30" on 5'off (lento), 7" on 20" off (rapido), 30" on 3 'off (intermedio) Il generatore di impulsi va sostituito all'esaurimento delle batterie (durata: 6-8 anni) ^[302, 303].

In merito alle complicazioni, quelle precoci includono: bradicardia intraoperatoria e asistolia durante il *lead test*, infezione (3-8%), lesioni al nervo vago con faringodinia, tosse e raucedine.

Gli effetti indesiderati legati alla stimolazione elettrica del nervo vago sono: raucedine, tosse, dispnea e, in rari casi, dolori al collo e in particolare al faringe. Tali sintomi sono generalmente molto blandi, ben tollerati e tendono a diminuire con il passare del tempo: di questi il più frequente è la raucedine. Le complicazioni più frequenti relative all'hardware sono frattura dell'elettrodo e disconnessione; esse possono richiedere espianto/reimpianto del neurostimolatore in toto ^[302, 303, 305, 306].

Circa i risultati è importante sottolineare che la stimolazione non è immediatamente efficace ma, nei cosiddetti *responders* (in genere nell'arco del primo anno di trattamento), l'effetto positivo sulle crisi tende ad incrementarsi per alcuni mesi e quindi a rimanere stabile nel tempo.

La valutazione dell'efficacia clinica viene effettuata calcolando la riduzione percentuale delle crisi rispetto al periodo pre-impianto. Vengono considerati *responders* i pazienti che presentano una riduzione \geq al 50% delle crisi rispetto al periodo pre-impianto. Nella popolazione pediatrica l'efficacia sembra comparire più precocemente rispetto agli adulti e con risultati migliori in termini di percentuale di *responder* e di riduzione media delle crisi. Morris e Mueller (1999) ^[307] riportarono, in uno studio di follow up a lungo termine relativo alla popolazione dei pazienti arruolati negli studi registrativi, che la percentuale di *responder* si attestava al 42.7 %. Englot et al. ^[308], in una revisione sistematica della letteratura (2869 pazienti provenienti da 78 studi) hanno riportato una percentuale di *responder* pari al 40% (2.6% dei pazienti *seizure-free*) a 0-4 mesi di follow up e una percentuale di 60.1 % (con 8 % di pazienti *seizure-free* a 24-48 mesi).

La VNS può risultare efficace anche in pazienti con epilessie generalizzate. Solo una piccola percentuale dei pazienti (2-8%) ottiene la completa scomparsa delle crisi e spesso dopo vari anni di trattamento. Non è del tutto noto il profilo del paziente *responder* ^[303, 308].

Nel corso degli anni tuttavia l'accumularsi di esperienze cliniche su un numero sempre maggiore di pazienti ha condotto ad identificare alcuni predittori di buona risposta clinica: età all'impianto, durata epilessia, epilessia focale, pazienti affetti da Sclerosi Tuberosa o epilessia post-traumatica ^[308-312].

Dati contrastanti esistono invece sulla efficacia nella Sindrome di Lennox Gastaut soprattutto per quanto riguarda le crisi a tipo spasmo e quelle di caduta atonica ^[310, 313, 314]. Vi è consenso in letteratura che, in presenza di crisi atoniche, la callosotomia anteriore, pur se maggiormente invasiva, garantisce risultati di efficacia migliori ^[298, 299].

Indipendentemente dalla riduzione del numero delle crisi, molti pazienti segnalano la riduzione della durata e della gravità delle singole crisi, riduzione di grappoli di crisi e di stati di male, miglioramento dello stato di vigilanza e riduzione della posologia dei farmaci antiepilettici, ottenendo nel complesso un miglioramento della qualità della vita ^[315, 316, 317].

Una recente survey a lungo termine di 40.443 pazienti impiantati suggerisce un effetto protettivo della VNS sulla SUDEP ^[318].

Tecnica Chirurgica Posizionamento VNS

L'intervento chirurgico viene effettuato in anestesia generale o raramente plessica.

Si effettua una prima incisione latero-cervicale sinistra, lungo il bordo anteriore del muscolo sternocleidomastoideo, si isola il nervo vago e si procede all'avvolgimento degli elettrodi elicoidali intorno al nervo (distalmente all'origine del nervo cardiaco cervicale inferiore).

I cavi collegati agli elettrodi vengono tunnellizzati sottocute e connessi al generatore degli impulsi che viene alloggiato in una tasca sottocutanea, preventivamente preparata in sede sottoclaveare omolaterale ^[302].
Alternativamente: un'unica incisione, di circa 5-6 cm di lunghezza, effettuata nella parte più bassa del collo, poco a sinistra della linea mediana, ponendo il generatore in una tasca sottocutanea creata sotto la clavicola, nell'area infraclavicolare.

Questa tecnica è particolarmente indicata nei bambini, ma può essere utilizzata anche per gli adulti con un possibile miglior risultato estetico ^[303].

L'intervento di sostituzione del generatore (per esaurimento delle batterie o malfunzionamento) può essere eseguito in anestesia locale mediante la riapertura della precedente incisione.

E' possibile anche l'espianto/reimpianto del sistema (generatore ed elettrodi in toto).

Le tecniche chirurgiche di revisione/ sostituzione sono: dissezione per via smussa e con tagliente degli elettrodi elicoidali e sostituzione, oppure dissezione smussa combinata a dissezione con monopolare a punta sottile a basso voltaggio.

L'incidenza di paralisi della corda vocale dopo revisione è lievemente più alta rispetto al primo impianto: 4.9 % vs 3.8% ^[304].

Una volta effettuato l'impianto non è più possibile effettuare una RMN Total Body mentre è garantita la compatibilità con RMN fino a 3T, ovviamente con neurostimolatore "spento" (posto in OFF), ad eccezione del tratto cervicale e toracico.

5.4.2.2 La stimolazione cerebrale profonda (DBS)

Nonostante un uso sempre più frequente della DBS, l'esatto meccanismo di azione della stimolazione elettrica del SNC è ancora poco conosciuto. È stato supposto che esso consisterebbe in un'inibizione corticale antidromica coinvolgente la ZE. La scelta del *target* sarebbe in tal senso determinante; i dati riportati in letteratura suggerirebbero l'STN nelle forme focali motorie, il CM nelle forme generalizzate comprese le forme tipo Lennox-Gastaut, l'ipotalamo o i nuclei talamici anteriori nelle forme coinvolgenti il sistema limbico^[319]. L'ipotesi iniziale, che la stimolazione ad alta frequenza producesse un effetto simile alla ablazione chirurgica, è stata rimpiazzata dall'idea che la DBS possa agire attraverso una modulazione del network epilettogeno come dimostrato da dati fMRI ed EEG. Questa attività di modulazione potrebbe essere espletata attraverso la normalizzazione dei neurotrasmettitori pro-infiammatori e pro-epilettogenici (IL1Beta e IL-6) o a modificazioni del metabolismo glucidico^[320].

La DBS come tutte le procedure di neuromodulazione rappresenta una terapia palliativa, infatti l'obiettivo principale è la significativa riduzione della frequenza delle crisi. Le complicanze riportate per la DBS in generale sono del 3% e sono rappresentate da emorragia in sede di impianto. È da considerare anche la possibilità del malfunzionamento del sistema di stimolazione^[327].

L'esperienza riportata dai Centri di Neurochirurgia Funzionale che praticano la DBS nel trattamento dell'epilessia è spesso limitata ad un modesto numero di casi e la scelta del *target* è generalmente focalizzata su un unico nucleo. La revisione dei risultati riportati in letteratura dimostra come l'indicazione alla scelta del *target* può essere diversificata in base al tipo di crisi epilettica. Velasco infatti riporta una riduzione della frequenza delle crisi superiore al 90% nei casi di Sindrome di Lennox Gastaut sottoposti a stimolazione del nucleo centromediano del talamo mentre Benabid documenta una riduzione delle crisi del 70-80% nell'epilessia ad origine corticale centrale. Il gruppo di Toronto in base alle connessioni del talamo anteriore con il sistema limbico e le aree corticali fronto centrali descrive una riduzione media del 54% su cinque pazienti affetti da epilessia focale, con risultati stabili a cinque anni dal trattamento^[328]. Un lavoro recente riporta che circa la metà dei pazienti trattati con DBS mostra una riduzione delle crisi del 46-90% con miglioramento anche del tono dell'umore e della QoL. Alcuni fattori prognostici favorevoli sono stati identificati (assenza di alterazioni strutturali alla RMN, posizione degli elettrodi di stimolazione rispetto al *target*, crisi temporali per l'ANT, crisi generalizzate per il CM)^[329].

Recenti reviews dei risultati di efficacia e tollerabilità della DBS mostrano che questa metodica è sicura, efficace e ben tollerata su diversi tipi di crisi e superiore nei risultati alla VNS/t-VNS^[320, 330]. Nonostante le segnalazioni della letteratura siano in aumento, una recente revisione Cochrane^[331] conclude che al momento attuale non ci sono evidenze sufficienti per affermare che l'ANT-DBS, la CM-DBS, l'HI-DBS siano una metodica sicura ed efficace ribadendo la necessità di ulteriori studi controllati.

Tecnica Chirurgica: DBS

La tecnica chirurgica utilizzata per la DBS nel trattamento dell'epilessia è analoga a quella utilizzata per la cura dei disturbi del movimento.

Il trattamento viene eseguito con la metodica stereotassica e i target utilizzati sono differenti e definibili in base agli aspetti neurofisiopatologici:

- Talamo anteriore;
- Nucleo talamico Centromediano parafascicolare (CM-Pf);
- Nucleo subtalamico (STN);
- Ipotalamo posteriore (PHyp);
- Nucleo caudato.

Prima dell'intervento i pazienti eseguono una RM per la visualizzazione del target d'interesse (T₁, T₂, IR) e il giorno dell'intervento una TC con casco stereotassico. Il casco stereotassico viene posizionato secondo l'inclinazione, sulla proiezione sagittale, del piano orbito-meatale.

Le immagini TC e RM vengono analizzate per definire il target in base alle coordinate stereotassiche relative al punto intermedio compreso tra la commissura anteriore e commissura posteriore (CA/CP), alla linea mediana e al piano intercommissurale. La fusione delle immagini TC e RM permette oltre alla localizzazione morfologica del target, la pianificazione della traiettoria da seguire durante il posizionamento dell'elettrodo.

L'intervento, in relazione all'età e al grado di collaborazione del paziente, può essere eseguito in anestesia locale o generale. Praticando una piccola craniotomia di 10 mm precoronale paramediana, si esegue l'apertura durale e aracnoidea e s'inserisce una cannula a 10 mm dal target in modo da eseguire la microregistrazione e la macrostimolazione.

Definita un'univoca correlazione clinica e neurofisiologica si posiziona l'elettrodo profondo definitivo. Il paziente esegue quindi una TC postoperatoria che documenta il posizionamento dell'elettrodo.

Nella stessa sessione chirurgica viene impiantato, in sede sovrafasciale sottoclaveare, un generatore d'impulsi che viene quindi connesso all'elettrodo profondo. La stimolazione a seconda del target e delle indicazioni cliniche può essere monolaterale o bilaterale. Il generatore d'impulsi può essere impiantato in sede sottoclaveare o paraombelicale e in base alle richieste del clinico sostituibile o ricaricabile.

Per il trattamento dell'epilessia sono state individuate differenti strutture cerebrali profonde; qui di seguito i nuclei o strutture più frequentemente utilizzate.

Nuclei talamici anteriori:

nel 1980 Cooper riportò una riduzione della frequenza delle crisi in forme di epilessia coinvolgenti il sistema limbico e successivamente Sussman (1988) osservò analoghi risultati confermati dalla più recente esperienza di Lozano ^[321]. A partire dai risultati di uno studio controllato, randomizzato, in doppio cieco il Nucleo anteriore del talamo è attualmente l'unico target approvato ^[322].

Nucleo talamico centro-mediano (CM):

nel 1987 Velasco riporta una marcata riduzione delle crisi su cinque pazienti con epilessia farmacoresistente. Questi dati sono stati poi confermati dall'esperienza di Sramka ma non supportati da Fisher che non documentava una riduzione della frequenza delle crisi statisticamente significativa ^[323].

Nucleo subtalamico (STN):

Benabid, su una serie clinica di quattro pazienti sottoposti a stimolazione bilaterale del STN e della substantia nigra, dopo un follow up variabile tra 2 e 30 mesi documentava una significativa riduzione del numero di crisi ^[324].

Ipotalamo posteriore:

Fisher nel 1994 riporta un incremento della soglia epilettogena dopo stimolazione cronica ad alta frequenza dell'ipotalamo posteriore.

Nucleo caudato:

studi sperimentali dimostrano che la stimolazione del nucleo caudato riduce la frequenza degli spikes dell'ippocampo. Nell'esperienza clinica di tre differenti gruppi, si è documentata un'importante riduzione del numero di crisi e la risoluzione in sei casi dello status epilepticus.

Complesso amigdala- ippocampo:

Cukiert (2014) ^[325] riporta i risultati su un piccolo gruppo di pazienti trattati con elettrodi impiantati uni o bilateralmente e trattati con stimolazione ad alta frequenza vs stimolazione a bassa frequenza. Sette su nove pazienti hanno mostrato una riduzione delle crisi superiore al 70%. In un altro studio, la riduzione delle crisi è superiore al 90% senza significativi effetti collaterali ^[326].

Tutti i target diversi dal Nucleo anteriori del talamo sono ancora sotto investigazione e poco applicati nella pratica clinica.

5.4.2.3 I sistemi di stimolazione closed-loop

La maggior parte dei sistemi di neurostimolazione attualmente in uso eroga la stimolazione in modo open-loop, ovvero secondo un setting di programmazione prestabilito e indipendente da possibili modificazioni neurofisiologiche.

I sistemi di neurostimolazione closed-loop sono invece in grado di modulare o adattare la terapia in risposta a biomarker specifici come la frequenza cardiaca e le sue variazioni in corso di manifestazioni epilettiche o la variazione dell'attività elettrica cerebrale.

Attualmente sono approvati e disponibili sul mercato, due sistemi di neurostimolazione in modalita' closed-loop denominati: closed loop Vagus Nerve Stimulation (VNS) e closed loop Responsive Cortical stimulation (RNS) ^[332-334].

Approfondimento

Sistemi di Stimolazione Closed Loop

Il Closed-loop VNS

Si basa sulla capacita' del device di individuare, attraverso uno specifico algoritmo, le modificazioni del ritmo cardiaco correlate con l'esordio delle crisi (tachicardia ictale, presente in piu' del 70% dei casi) ed erogare così un extrastimolo in grado di interrompere l'evento o di ridurne la durata.

La metodica deriva dalla esperienza acquisita con l'utilizzo del magnete esterno nei pazienti impiantati con VNS open-loop.

Studi retrospettivi e prospettici hanno dimostrato che l'erogazione di un extrastimolo all'esordio delle crisi è in grado di interrompere l'evento in una elevata percentuale dei casi ^[335, 336]. Sfortunatamente l'utilizzo del magnete esterno non è agevole per una serie di ragioni (i.e. disabilita' intellettiva del paziente, necessita' della presenza di un caregiver, assenza di aura), pertanto il dispositivo closed loop permette di superare queste problematiche attraverso l'erogazione automatica di un extrastimolo triggerato dalla rilevazione della tachicardia ictale.

Le modalita' di impianto sono molto simili a quelle della VNS tradizionale ma occorre una attenta valutazione ECG preliminare all'impianto al fine di programmare l'esatta posizione dello stimolatore. Di regola la posizione del generatore è piu' mediana rispetto alla VNS tradizionale e questo puo' rappresentare una limitazione di carattere estetico.

Sono necessari due tests intraoperatori: subito dopo il posizionamento del generatore alla tasca cutanea e al termine dell'intervento. La performance del sistema VNS closed loop è stata valutata in uno studio prospettico multicentrico che dimostra come l'80% delle crisi esordite con tachicardia ictale sono rilevate dal sistema ^[337].

Le esperienze nella pratica clinica sono invece ancora molto limitate e non permettono conclusioni definitive ^[338, 339].

Il Responsive Neurostimulation (RNS)

E' un sistema che include un neurostimolatore impiantato a livello cranico che monitora continuamente l'elettrocorticogramma attraverso uno o due elettrodi subdurali o di profondita' collocati nel focus di origine della crisi. Nel momento in cui viene registrata una attivita' critica, il neurostimolatore è in grado di erogare una breve serie di impulsi attraverso gli elettrodi impiantati.

In merito alle indicazioni, rappresenta una terapia aggiuntiva approvata dal 2013 per pazienti di eta' superiore a 18 anni con epilessia parziale che alla esplorazione invasiva hanno mostrato non piu' di 2 foci di origine delle crisi (crisi parziali motorie, crisi parziali complesse, e/o secondariamente generalizzate).

L'impianto del sistema necessita di un team esperto nelle tecniche di posizionamento e registrazione con elettrodi di profondita' per la localizzazione del target di stimolazione. I tempi di recupero e di ospedalizzazione sono piuttosto brevi (1-3 giorni).

Tra le complicanze ricordiamo: infezioni, emorragia intracranica, dolore nel sito di impianto, sieroma, cefalea, disestesia sulla sede di impianto del generatore d'impulsi (cranica).

I risultati riportati nello studio pilota di Heck et al. nel 2014 ^[340], si riferiscono a 191 pazienti con epilessia parziale e mostrano una percentuale di responders del 55% a 2 anni. I risultati di altri studi a piu' lungo termine mostrano una percentuale di risposta stabile nel tempo in assenza di effetti collaterali a lungo termine.

Geller (2017) ^[341] conferma la sicurezza e l'efficacia della RNS in 111 pazienti affetti da epilessia temporomesiale uni o bilaterale ad un FU medio di 2,2 anni. La riduzione mediana delle crisi è del 70% con periodi di seizure free di 6 mesi nel 29% dei pazienti e di 12 mesi nel 15%.

Recentemente sono stati riportati in letteratura anche i positivi risultati ottenuti con l'utilizzo (off label) della RNS in eta' pediatrica ^[342].

6. FOLLOW UP

L'outcome chirurgico deve essere valutato ad intervalli seriatî nel tempo e non esiste un consenso definito sul timing dei controlli, sugli esami da effettuare e sulla gestione della terapia.

Per un primo risultato post-operatorio attendibile, la valutazione è considerata affidabile a distanza di almeno 12 mesi dall'intervento. Per la valutazione dell'outcome vengono attualmente utilizzati due principali sistemi classificativi (Approfondimento outcome postchirurgico): la scala di Engel ^[343] e quella proposta dalla Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) ^[344].

Alcuni Autori ^[345-348] hanno recentemente proposto modifiche minori alla scala di Engel che tuttavia rimane il sistema di classificazione dell'outcome epilettologico dopo chirurgia dell'epilessia più diffusamente utilizzato.

Lo schema ILAE è utile per la valutazione della frequenza annuale delle crisi, mentre con la classificazione di Engel si valutano anche aspetti relativi all'impatto delle crisi stesse sulla qualità della vita, nonché la possibilità di considerare differenti e specifiche caratteristiche di ricomparsa delle crisi, come ad esempio una ricorrenza precoce, tardiva o occasionale dopo riduzione o sospensione della terapia antiepilettica.

Per la popolazione pediatrica è possibile valutare l'opportunità di valutazioni neuropsicologiche aggiuntive al fine di un miglior monitoraggio dell'andamento delle funzioni cognitive, degli specifici aspetti neuropsicologici e della comparsa di eventuali disturbi neurocomportamentali.

In ambito di neuromodulazione e delle terapie palliative in generale, il cui l'obiettivo prevede una riduzione della frequenza, dell'intensità delle manifestazioni epilettiche e del periodo post-critico, non esiste uno standard accettabile per la misurazione dell'outcome postoperatorio. Tale analisi qualitativa e quantitativa dovrebbe tenere conto oltre che dei suddetti aspetti anche, come nel caso della VNS open loop, di altri specifici aspetti come dell'effetto del magnete sulle crisi.

Mc.Hugh et al. ^[351] hanno proposto un sistema di valutazione dell'outcome nella stimolazione vagale che può essere usata per tutte le forme di epilessia e che include la misurazione in termini percentuali della frequenza e della gravità delle crisi (vedi approfondimento outcome post-impianto VNS).

"Outcome" postchirurgico

Classificazione di Engel

Classe I: libertà da crisi ^(a)

A: completa libertà da crisi dall'intervento

B: crisi parziali semplici non disabilitanti dopo l'intervento

C: alcune crisi disabilitanti dopo l'intervento ma libertà da crisi disabilitanti da almeno 2 anni

D: crisi convulsive esclusivamente in corso di riduzione terapia antiepilettica

Classe II: rare crisi disabilitanti ("sostanziale libertà da crisi")

A: iniziale libertà da crisi, successive crisi rare

B: rare crisi disabilitanti dopo chirurgia

C: più che rare crisi disabilitanti dopo chirurgia, ma crisi rare per almeno 2 anni

D: crisi esclusivamente notturne

Classe III: significativo miglioramento ^(b)

A: riduzione significativa delle crisi

B: prolungato intervallo di libertà da crisi, che supera la metà del periodo di follow-up ma non meno di 2 anni

Classe IV: miglioramento non significativo ^(b)

A: riduzione significativa delle crisi

B: non sostanziali modifiche rispetto al periodo pre-intervento

C: peggioramento delle crisi

^(a) ad esclusione delle crisi acute post-operatorie (nel corso delle prime settimane)

^(b) la definizione di "significativo miglioramento" deve prevedere l'analisi quantitativa di ulteriori dati tra cui la percentuale di riduzione delle crisi, le funzioni cognitive e l'analisi della qualità della vita.

Outcome Epilettologico **Classificazione ILAE**

Classe 1: completa libertà da crisi; assenza di auro

Classe 2: solo auro; non altre crisi

Classe 3: da 1 a 3 crisi per anno; presenza/assenza di auro

Classe 4: da 4 crisi per anno a riduzione del 50% rispetto alla frequenza di crisi pre-intervento;
presenza/assenza di auro

Classe 5: da meno del 50% di riduzione della frequenza delle crisi al 100% di incremento della frequenza crisi rispetto alla frequenza di crisi pre-intervento; presenza/assenza di auro

Classe 6: più del 100% di incremento in frequenza delle crisi rispetto alla frequenza di crisi pre-intervento;
presenza/ di auro

Schema per programmare controlli seriat post-operatori:

3 mesi	RM (per pazienti con eziologia tumorale - grado II WHO o superiore).
6 mesi	visita neurologica, EEG, RM (per tutti i pazienti, quale controllo dell'entità dell'asportazione dell'eventuale lesione anatomica, ma anche per la verifica della realizzazione del piano programmato dell'intervento).
1 anno:	visita neurologica, valutazione psichiatrica, EEG (veglia/sonno), test neuropsicologici.
2 anni	visita neurologica, valutazione psichiatrica, EEG (veglia/sonno), RM (per i pazienti con eziologia tumorale).
3 anni	visita neurologica, EEG.
4 anni	visita neurologica, EEG.
5 anni	visita neurologica, valutazione psichiatrica, test neuropsicologici, EEG, RM (per i pazienti con eziologia tumorale).
10 anni	visita neurologica, RM (per i pazienti con eziologia tumorale).

Approfondimento outcome post-impianto VNS Scala di Mc Hugh

CLASSE I riduzione frequenza delle crisi: 80-100%

Classe IA migliorata la "gravità" della crisi o del postcritico

Classe IB nessun miglioramento "gravità" della crisi o del postcritico

CLASSE II riduzione frequenza delle crisi: 50-79 %

Classe IIA migliorata la "gravità" della crisi o del postcritico

Classe IIB nessun miglioramento "gravità" della crisi o del postcritico

CLASSE III riduzione frequenza delle crisi: < 50%

Classe IIIA migliorata la "gravità" della crisi o del postcritico

Classe IIIB nessun miglioramento "gravità" della crisi o del postcritico

CLASSE IV beneficio solo dall'uso del magnete

CLASSE V nessun miglioramento

APPENDICE NEUROPATOLOGIA

*A cura del Gruppo di Studio di Neuropatologia della Commissione Chirurgia LICE**

Il presente protocollo identifica le procedure minime richieste ad ogni laboratorio di Anatomia Patologica/Neuropatologia per il trattamento (tecniche di prelievo), per la fissazione, per le colorazioni istologiche, istochimiche, immunocitochimiche e per la diagnosi da eseguire su pezzi anatomici asportati in corso di interventi chirurgici elettivi per la chirurgia dell'epilessia.

In linea di massima si raccomanda che il patologo sia in sala operatoria al momento del prelievo per ricevere il prelievo tissutale, registrare la regione di asportazione e definire l'orientamento del pezzo. L'orientamento del preparato è di cruciale importanza soprattutto per la patologia malformativa corticale e per lo studio dell'ippocampo.

Il protocollo si applica particolarmente alla diagnostica della sclerosi ippocampale e alle malformazioni dello sviluppo corticale.

Per quanto riguarda la diagnostica dei tumori cerebrali si deve precisare che tutti i tumori cerebrali primitivi e secondari possono causare crisi epilettiche.

Tuttavia, quando si parla di neoplasia associate all'epilessia si intende l'epilessia insorta in età giovanile e di lunga durata. Per questo è importante identificare il gruppo dei cosiddetti "*low-grade epilepsy associated tumors*" ("LEATs")^[351].

Questo gruppo è costituito da un lato da neoplasie ampiamente descritte ed inserite nella Classificazione dei Tumori del Sistema Nervoso Centrale 2016 redatta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità^[352], dall'altro da nuove entità emerse grazie ai dati forniti dalle metodiche di biologia molecolare, non ancora inserite nella sopracitata classificazione.

***GRUPPO DI STUDIO NEUROPATOLOGIA**

Manila ANTONELLI, Sofia ASIOLI, Manuela BRAMERIO, Luca BERTERO, Annamaria BUCCOLIERO, Paola CASSONI, Emanuele D'AMORE, Francesca DIOMEDI CAMASSEI, Vittoria D'ONOFRIO, Viscardo Paolo FABBRI, Maria Pia FOSCHINI, Rita GARBELLI, Marina Paola GARDIMAN, Marco GESSI, Felice GIANGASPERO, Gianluca MARUCCI, Clelia MIRACCO, Isabella MORRA, Mariangela NOVELLI, Marina SCARPELLI, Elena ZUNARELLI

Gestione del Campione

Definizione

Descrizione delle tecniche di prelievo, di fissazione e colorazione, da utilizzarsi per ottenere la diagnosi istopatologica nell'ambito della chirurgia dell'epilessia.

Scopo ed indicazioni

Il presente protocollo identifica le procedure minime richieste ad ogni laboratorio di Anatomia Patologica/Neuropatologia per il campionamento, processazione, colorazioni istochimiche e immunoistochimiche da eseguire su pezzi anatomici asportati in corso di interventi chirurgici elettivi per la chirurgia dell'epilessia. Il protocollo si applica in particolare alla diagnostica della sclerosi ippocampale, alle malformazioni dello sviluppo corticale e alla patologia oncologica.

Orientamento

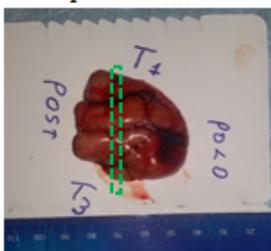
È fondamentale che il pezzo operatorio sia correttamente orientato e che la lesione principale sia evidenziata, o direttamente sul tessuto o per via indiretta mediante esami radiologici o EEG. In mancanza di punti di repere, si considera la parte centrale del campione come area di interesse principale. È utile che il patologo sia in sala operatoria al momento del prelievo per orientare correttamente il campione su indicazione del chirurgo; in alternativa, il chirurgo porrà il pezzo operatorio su supporto rigido con scala centimetrica di riferimento, segnalando i punti di orientamento e documentando il quadro macroscopico con una foto. L'orientamento del campione è di cruciale importanza soprattutto per la patologia malformativa corticale e per lo studio dell'ippocampo.

Sezionamento Macroscopico

Il patologo, una volta definito il corretto orientamento del pezzo operatorio, procede al sezionamento seriato eseguendo tagli alla distanza di circa 5 mm, in senso antero-posteriore, paralleli tra loro e perpendicolari alla superficie del campione, siglando in modo progressivo le diverse macrosezioni generate in modo da mantenere il corretto orientamento. Nel caso possa essere individuata una macrosezione di interesse principale che mostra alterazioni macroscopiche, si consiglia di eseguire un campionamento per un esame istologico estemporaneo e un altro immediatamente adiacente per il congelamento a -80°C per la biobanca.

Esempio di manipolazione del campione chirurgico e processazione

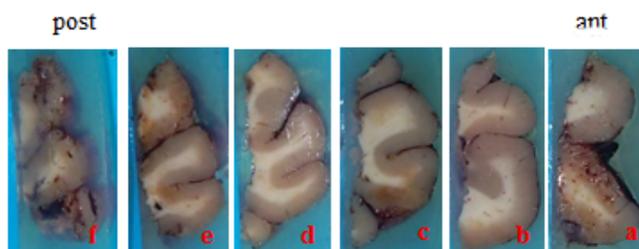
Orientamento in sala e campionamento a fresco per biobanca



Fissazione (2-3h)



Taglio in macrosezioni da 0,5mm



Fissazione (24-36h)

Colorazioni e immunistoichimica



Inclusione in paraffina e taglio 2-10 micron (se possibile una macrosezione dedicata per taglio al vibratomo/criostato)



Bio-banca

Si consiglia, quando possibile, di destinare al congelamento un frammento di tessuto a fresco nell'area di interesse per gli studi biomolecolari o genetici (è necessario avere sezioni adiacenti al frammento congelato per verificare che sia rappresentativo della patologia riscontrata onde evitare falsi negativi). Per il congelamento, porre il campione in una provetta, immergerlo rapidamente in azoto liquido e conservarlo in congelatore a -80°C fino all'utilizzo (approccio consigliato per l'estrazione di acidi nucleici/proteine); in alternativa, si può porre il campione in una vaschetta con OCT e congelarlo in isopentano pre-raffreddato in azoto liquido (questa metodica è maggiormente consigliata per conservare la morfologia cellulare).

Fissazione

Dopo sezionamento e la raccolta di un campione congelato per la biobanca, il materiale viene posto in liquido fissativo per un tempo adeguato in rapporto alle sue dimensioni (in genere 24 ore).

I liquidi fissativi utilizzati sono:

- Formalina tamponata al 10%;
- Paraformaldeide al 4% in tampone fosfato;
- Liquido di Carnoy.

Campionamento

A fissazione avvenuta le varie sezioni di tessuto verranno poste in biocassette opportunamente numerate che permettano il riconoscimento dell'orientamento del pezzo.

Generalmente si include tutto il materiale.

Inclusione in paraffina e microtomo (taglio sezioni)

Dopo opportuna processazione secondo protocolli standard, il tessuto viene incluso in paraffina. Le inclusioni in paraffina devono essere raffreddate su piatto freddo a -15°C , tagliate al microtomo rotatore a uno spessore di circa 5 micron, distese in bagnetto di acqua distillata a 40°C , poste su vetrino a carica positiva o pretrattato, e infine asciugate in stufa a 60°C per 30 minuti.

Colorazioni istochimiche e immunoistochimiche

Tutte le sezioni vengono colorate con ematossilina/eosina.

In base all'aspetto morfologico osservato ed in considerazione della diagnosi presunta, il patologo deciderà su quali livelli (macrosezioni) effettuare altre colorazioni istochimiche (e.g. Nissl/Tionina; Luxol Fast Blue, Kluver-Barrera, Bielchowsky, tricromica di Masson, PAS etc.).

Tabella riassuntiva con le principali colorazioni di immunoistochimica utili per la diagnostica

Anticorpo (<i>clone</i>)	HS	MCD	Tumori	Malformazioni vascolari	Encefaliti	Criptogenetica
GFAP	X	X	X	X	X	X
MAP2		X	X			
NeuN (A60)	X	X	X	X	X	X
NFL (SMI32)		X	X			X
VIM (V9)		X				X
CD34 (QBEnd-10)		X	X			X
Ki67 (MIB1)			X			X
BRAF V600E (VE1)			X			
IDH1(R132H)			X			X
CD68			X		X	X
CD3/CD20	X				X	X

HS: sclerosi dell'ippocampo; **MCD:** malformazioni dello sviluppo corticale; **Criptogenetici:** si riferisce a campioni istologici nei quali nessuna delle principali diagnosi precedentemente elencate può essere identificata; **GFAP:** proteina gliofibrillare acida; **MAP2:** proteina associata ai microtubuli; **NeuN:** proteine neuronali nucleari; **NFL:** neurofilamenti non fosforilati; **VIM:** vimentina; **CD34:** antigene oncofetale; **Ki67:** marker di proliferazione; **IDH1:** mutazione R132H; **CD68:** marker macrofagi-microglia; **CD3:** marker di linfociti T; **CD20:** marker di linfociti.

Indagini molecolari nella patologia neoplastica associata a neoplasia ⁽³⁵³⁾.

Tumore	Mutazioni patogenetiche comuni	Altre mutazioni patogenetiche
Gruppo 1 glioneuronali	BRAF-V600E	N/A
Gruppo 2 glioneuronali	FGFR 1	N/A
Astrocitoma p ilocitico	KIAA1549-BRAF fusion	BRAF-V600E
PXA	BRAF-V600E	CDKN2A, CDKN2B
Astrocitoma isomorfico	N/A	N/A
Glioma angiocentrico	MYB-QKI fusion	MYB-ESR1 fusion, QKI rearrangement
MVNT	N/A	BRAF-V600E
PLNTY	N/A	BRAF-V600, FGFR2 fusion, FGFR3 fusion

Patologie principali

Sclerosi ippocampale

È la più frequente diagnosi riscontrata nell'adulto ed è caratterizzata da una perdita selettiva di neuroni piramidali nel corno d'Ammon (CA) associata a gliosi; in circa il 20% dei casi non si osserva una particolare perdita neuronale ma solamente una gliosi reattiva. La diagnosi deve essere fatta su una sezione che interessa il corpo dell'ippocampo in modo da poter visualizzare tutti i settori del CA.

A seconda dell'entità e dell'estensione della perdita neuronale si possono riconoscere 3 tipi di sclerosi secondo la classificazione "ILAE consensus classification of HS subtypes"^[354]:

(A) Tipo 1 è definita da un predominante danno ai settori ippocampali CA₁, CA₃, e CA₄. In questo sottotipo di HS (il più frequente), il segmento CA₁ è quello più severamente colpito (>80% della perdita cellulare), anche se tutti gli altri segmenti mostrano comunque una significativa perdita di cellule neuronali (30–50 % di neuroni in CA₂, 30–90% in CA₃, e 40–90% in CA₄).

(B) Tipo 2 è definita istologicamente dalla predominante perdita di cellule neuronali in CA₁, colpendo almeno 80% di cellule piramidali. I settori CA₂, CA₃, e CA₄ possono mostrare solo un lieve decremento nel numero delle cellule (<20–25% perdita cellulare), che risulta quasi impercettibile all'esame microscopico qualitativo. Poiché il pattern di perdita delle cellule piramidali è limitato a CA₁, questo sottotipo è stato ritenuto simile a quello descritto come "CA₁ predominant sclerosis" da de Lanerolle et al.

Questo tipo di pattern è stato riportato in circa il 5-10% di tutti i casi di TLE con HS.

(C) Tipo 3 è definita istologicamente dalla predominante perdita di cellule neuronali in CA₄, (circa il 50% della perdita di cellule) e nel giro dentato (perdita di cellule del 35%), mentre CA₃ (<30%), CA₂ (<25%) e CA₁ (<20%) sono interessati in maniera modesta (Blümcke et al., 2012). HS tipo 3 è un sottotipo raro rilevabile in circa 4-7,4% di tutti i casi chirurgici TLE (Bruton, 1988; Blümcke et al., 2007; Thom et al., 2010b), e probabilmente simile a quello descritto nel 1966 da Margerison e Corsellis come sclerosi endoteliale (Margerison e Corsellis, 1966). La HS di tipo 3 è più spesso associata ad una duplice patologia.

Nel caso in cui il prelievo sia frammentato e non permetta la valutazione dei vari settori di CA, necessaria per poter applicare la classificazione sopra esposta, si consiglia di usare il termine di "probabile HS" quando siano almeno valutabili CA₁ e CA₄ in un contesto clinico di TLE.

Per quanto riguarda l'**amigdala**, trattandosi di un nucleo grigio profondo a sua volta composto da vari subnuclei di difficile classificazione, la diagnosi risulta nella maggioranza dei casi di difficile inquadramento, salvo situazioni particolari in cui sia chiaramente riconoscibile un depauperamento cellulare. In questi casi tuttavia sarà possibile valutare la presenza più o meno marcata di gliosi.

Neoplasie

Tutti i tumori cerebrali primitivi e secondari possono causare crisi epilettiche. Tuttavia, quando si parla di neoplasia associate all'epilessia si intende l'epilessia insorta in età giovanile e di lunga durata.

Per questo è importante identificare il gruppo dei cosiddetti "LEATs" ^[351] che si caratterizzano per:

- insorgenza in età giovanile (media: 16,9 anni);
- localizzazione prevalentemente nel lobo temporale;
- fenotipo quasi sempre glio-neuronale o gliale;
- bassa aggressività biologica;
- alterazione nella via delle MAP-Kinasi ^[353].

Questo gruppo è costituito da un lato da neoplasie ampiamente descritte ed inserite nella Classificazione dei Tumori del Sistema Nervoso Centrale 2016 redatta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ^[352], dall'altro da nuove entità emerse grazie ai dati forniti dalle metodiche di biologia molecolare, non ancora inserite nella classificazione ufficiale, e che verranno qui di seguito descritte.

LEAT inseriti nella Classificazione dei Tumori del SNC 2016 dell'OMS ^[352]

I LEATs (Low grade Epilepsy Associated Tumors) si distinguono in:

- Tumori a fenotipo glio-neuronale

Tumore neuroepiteliale disembrionoplastico, DNET (grading WHO I)

Neoplasia glio-neuronale a lento accrescimento tipicamente localizzata nel lobo temporale in sede corticale e con architettura multinodulare. E' il secondo tumore più frequente nella famiglia dei LEAT, con comparsa della prima crisi epilettica entro i 20 anni; alla RM mostra localizzazione corticale, privo di marcato effetto massa e con aspetto pseudocistico.

All'esame istologico la neoplasia mostra alternanza di aree compatte ad aree microcistiche dove si osservano colonne di assoni (perpendicolari alla corteccia) rivestite da piccoli elementi simil-oligodendrocitari e neuroni dispersi in una matrice mucoide (i cosiddetti "floating" neurons). Nelle forme complesse si associa a displasia della corteccia limitrofa. Le indagini immunoistochimiche evidenziano positività con anticorpo anti-Olig2 nella componente simil-oligodendrocitaria, positività per i neurofilamenti nelle colonne di assoni, positività per sinaptofisina e NeuN nei neuroni sparsi nella matrice mucoide. E' stata descritta inoltre positività per CD34 in elementi immaturi e tra le fibrille della neoplasia. L'indice di proliferazione (valutato con Ki67) è basso. Gli studi di biologia molecolare hanno rivelato mutazioni di *FGFR1* (N546K, K656E) nel 58-82% e di *BRAF*(V600E) (0-50%).

Ganglioglioma, GG (grading WHO I)

Neoplasia glioneuronale a lento accrescimento, ben differenziata, caratterizzata da neuroni con fenotipo displastico. È tra i LEAT il tumore più frequente e può esordire in un ampio range di età. Pur essendo descritto in differenti sedi del Sistema Nervoso Centrale ha prevalente localizzazione nel lobo temporale. Alla RM, ha per lo più aspetto cistico con nodulo murale, spesso assumente mezzo di contrasto. All'esame istologico la neoplasia mostra un pattern di crescita non infiltrativo ed è costituita da due componenti che possono essere frammiste o nettamente separate: neuroni displastici e dismorfici (anche binucleati) e astrociti fibrillari, spesso di aspetto piloide. Si osservano frequentemente microcalcificazioni, infiltrato linfoide perivascolare e corpi granulari eosinofili. All'indagine immunohistochimica si evidenzia positività per sinaptofisina e cromogranina nella componente neuronale, per GFAP e Olig2 in quella gliale. E' possibile riscontrare inoltre la positività per CD34 sia in elementi immaturi che tra le fibrille della neoplasia e della corteccia limitrofa. L'indice di proliferazione (valutato con Ki67) è basso.

Dal punto di vista molecolare si osservano alterazioni della via delle MAPK: mutazione di *BRAF(V600E)* in più del 50% dei casi seguita da alterazioni di *FGFR10*, *FGFR2*, fusione *KIAA1549-BRAF*, mutazioni bialleliche di *NF1* e mutazioni meno comuni su *BRAF* (Pekmezci et al, *The genetic landscape of ganglioglioma*, Acta Neuropathologica Communication, 2018).

Il ganglioglioma anaplastico (grading WHO III) è caratterizzato da pattern di crescita infiltrativo, necrosi, proliferazione vascolare ed incremento dell'indice mitotico, oltre che dall'iper-espressione immunohistochimica della proteina p53.

Gangliocitoma, GC (grading WHO I)

Rara neoplasia neuronale a lento accrescimento, di età pediatrica. All'esame istologico il tumore mostra un pattern di crescita non infiltrativo ed è costituito da gruppi di neuroni displastici e dismorfici in assenza di una componente gliale neoplastica. All'indagine immunohistochimica le cellule tumorali sono positive per sinaptofisina e cromogranina. Non sono state descritte particolari alterazioni genetiche specifiche dei gangliocitomi: si suggerisce una possibile affinità con i gangliogliomi.

Tumore neuronale multinodulare e vacuolato, MVNT (grading WHO non assegnato)

Non è ancora chiaro se questa nuova entità (presente in una nota della Classificazione dei Tumori del Sistema Nervoso Centrale 2016) sia realmente neoplastica o piuttosto displastica o amartomatosa^[355]. Pur essendo al momento ancora esigui i casi descritti: età adulta, sede temporale, crisi epilettiche sono le caratteristiche cliniche peculiari del MVNT. Istologicamente la lesione è caratterizzata da elementi neuroepiteliali di piccola e media taglia dal citoplasma ampio e vacuolato con nucleo vescicoloso e nucleolo evidente.

Questi elementi risultano positivi per sinaptofisina e Olig2, e negativi per GFAP e NeuN.

Tumore papillare glioneuronale, PGNT (grading WHO I)

Neoplasia bifasica a differenziazione astrocitaria e neuronale, caratterizzata da strutture pseudo-papillari. E' un tumore raro dell'età giovanile (media 23 anni) a localizzazione sovratentoriale, più frequentemente nel lobo temporale, spesso in prossimità del ventricolo. Alla RM può presentarsi da cistico a massa espansiva. All'esame istologico la neoplasia mostra tipicamente strutture pseudo-papillari (spesso intorno a vasi ialinizzati) frammiste ad aree con neuropilo fibrillare comprendente cellule gliali, ganglionari e neurocitarie. All'indagine immunohistochimica le cellule perivascolari risultano positive per GFAP, quelle inter-papillari adiacenti per Olig2 e altre, sempre inter-papillari, positive per sinaptofisina e Neu-N. Dal punto di vista molecolare è stata descritta la fusione di *SLC44A1-PRKCA* [356].

Tumori a prevalente fenotipo gliale

Glioma Angiocentrico, ANET (grading WHO I)

E' un tumore raro dell'età pediatrica e giovanile a localizzazione sovratentoriale superficiale. Alla RM la lesione appare in sede corticale, spesso ben circoscritta e senza assunzione di mezzo di contrasto. All'esame istologico la neoplasia mostra cellule monomorfe e allungate con distribuzione angiocentrica (formando pseudo-rosette vascolari). Si osserva inoltre disposizione a palizzata nella regione sub-piale. All'indagine immunohistochimica le cellule risultano positive per GFAP ed EMA (espressione focale e *dot-like*).

Dal punto di vista molecolare è stata descritta la fusione di *MYB-QKI* (esone 15 di *MYB* con esone 5 di *QKI*). [357]

Astrocitoma Pilocitico, PA (grading WHO I)

Neoplasia astrocitaria caratterizzata da pattern bifasico, alternante aree compatte con cellule piloidi e fibre di Rosenthal ad aree più lasse a struttura microcistica e occasionali corpi granulari eosinofili. All'indagine immunohistochimica si osserva diffusa positività per GFAP e Olig2. L'indice di proliferazione (valutato con Ki67) è basso. Dal punto di vista molecolare si osservano alterazioni della via delle MAPK a seconda della sede di insorgenza della neoplasia: fusione *KIAA1549-BRAF* e mutazioni di *BRAF* risultano le più frequenti sia a livello emisferico che cerebellare (Collins et al, *Pilocytic Astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers*, Acta Neuropathologica, 2015).

La trasformazione in Astrocitoma Pilocitico con caratteristiche di anaplasia (estremamente rara) è da considerarsi in caso di pazienti adulti in cui la neoplasia riveli atteggiamento infiltrativo, incremento dell'indice mitotico/proliferativo, necrosi a palizzata e atipia cellulare marcata [358].

Xantastrocitoma Pleomorfo, PXA (grading WHO I)

Tumore raro, tipico dell'età giovanile (media 22 anni) con sede temporale, superficiale.

Alla RM il tumore è spesso cistico con nodulo murale assumente mezzo di contrasto e con coinvolgimento delle leptomeningi.

Istologicamente il tumore è costituito da cellule gliali, spesso fusate, con denso deposito di fibre reticolari associate ad elementi di grande taglia, pleomorfi, di aspetto xantomatoso. Si osservano sparsi corpi granulari eosinofili.

All'immunoistochimica le cellule mostrano positività per GFAP (anche se l'espressione può essere variabile). Sono state riportate anche positività per sinaptofisina e CD34. La mutazione BRAF (V600E) è stata riportata nel 38-53% dei casi.

La trasformazione in Xantastrocitoma Pleomorfo Anaplastico (grading WHO III) è da considerarsi nel caso in cui la neoplasia riveli atteggiamento infiltrativo e incremento dell'indice mitotico/proliferativo (> 5 mitosi/10 HPF).

LEAT non inseriti nella Classificazione dei Tumori del SNC 2016 dell'OMS

Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY)

Nuova entità associata ad epilessia dell'età giovanile (media 17 anni). Alla RM, tale lesione può presentarsi come semplice anomalia unifocale oppure come lesione cistica. Istologicamente è caratterizzata da notevole varietà morfologica: l'aspetto ricorrente è quello di una proliferazione simil-oligodendrocitaria immersa in un background fibrillare, con tenue vascolarizzazione. Si possono osservare aree più compatte, piloidi o con cellule fusate a disposizione peri-vascolare. La caratteristica distintiva di questa neoplasia glioneuronale è la diffusa espressione di CD34. Il profilo molecolare rivela diverse alterazioni sulla via delle MAPK ^[359]. La progressione della malattia è ben controllata dalla totale resezione chirurgica: la proposta è di attribuire un grado I secondo la Classificazione dell'OMS.

Isomorphic Astrocytoma (IA)

Neoplasia del lobo temporale associata ad epilessia di età pediatrica, costituita da cellule astrocitarie con nuclei piccoli, tondeggianti e cromatina regolare, immerse in una matrice fibrillare con network di piccoli e delicati capillari (cellularità minore di quella degli astrocitomi diffusi di grado II sec. WHO). Oltre alla positività per i marker gliali (GFAP e Olig2), non si osservano differenziazioni neuronali o positività per CD34. Negatività per le mutazioni dei geni *IDH1* e *IDH2*, nonché per le mutazioni istoniche H3. La progressione della malattia è ben controllata dalla totale resezione chirurgica: la proposta è di attribuire a tale lesione un grado I ^[351].

Malformazioni dello sviluppo corticale

In questo gruppo sono comprese un ampio spettro di malformazioni, sia focali che diffuse, determinate da differenti cause che avvengono durante il periodo dello sviluppo corticale. Il tipo di malformazione dipende ampiamente dal periodo di vita intrauterina in cui si verifica l'insulto oltre che dalla natura dell'insulto stesso. Le malformazioni dello sviluppo corticale, per le alterazioni dei circuiti sinaptici che si instaurano, sono intrinsecamente epilettogene. I focolai epilettogeni possono anche coinvolgere aree adiacenti, collegate anatomicamente o funzionalmente. Grazie al crescente progresso delle metodiche di imaging, molte malformazioni corticali, anche molto piccole, sono ben evidenziabili e caratterizzabili dalle varie indagini neuroradiologiche (i.e. eteropia nodulare, doppia corteccia, lissencefalia, polimicrogiria, displasie corticali focali) per cui spesso il campione arriva all'esame istologico già con un orientamento diagnostico.

Le displasie corticali focali (FCDs) rappresentano le malformazioni più frequentemente riscontrate; l'età media di esordio è nel primo decennio di vita. Nel caso in cui vi sia un pattern istologico di FCD tipo I in un paziente in cui la clinica fortemente suggerisce la presenza di una lesione principale ma quest'ultima non sia riconoscibile e caratterizzabile all'esame microscopico, si consiglia di classificare la displasia come FCD III "not otherwise specified" (NOS).

Sempre all'interno delle MCD, sono riscontrabili le cosiddette "mild MCD". In questi casi la corteccia appare normalmente organizzata ma si osserva la presenza di un eccessivo numero di neuroni eterotopici nello strato I (mMCD Tipo I) oppure la presenza di un eccessivo numero di neuroni eterotopici nella sostanza bianca (mMCD Tipo II). La valutazione dei neuroni eterotopici dovrà essere formulata sulla base dell'esperienza e del riscontro di numerose cellule nella parte profonda della sostanza bianca (almeno 500 micron al di sotto del confine grigia-bianca). Anticorpi anti MAP2 e NeuN che ben evidenziano questi neuroni facilitano la diagnosi.

Classificazione delle displasie corticali focali (FCDs) sec. Blumcke *et al.* [351]

FCD Tipo I (isolate)	Ia: alterazioni nell'organizzazione radiale	Ib: alterazioni nell'organizzazione tangenziale	Ic: alterazioni nell'organizzazione radiale/tangenziale	
FCD Tipo II (isolate)	IIa: alterazioni nell'organizzazione corticale e presenza di neuroni dismorfici		IIb: alterazioni nell'organizzazione corticale, presenza di neuroni dismorfici e di cellule balloniformi	
FCD Tipo III (associate ad una lesione principale)	IIIa: alterazioni nell'organizzazione corticale nel lobo temporale associate a sclerosi ippocampale	IIIb: alterazioni nell'organizzazione corticale <u>adiacenti</u> a una neoplasia	IIIc: alterazioni nell'organizzazione corticale <u>adiacenti</u> ad una lesione vascolare	IIId: alterazioni nell'organizzazione corticale <u>adiacenti</u> ad una lesione acquisita precocemente (trauma, ischemia perinatale, encefalite)

Malformazioni vascolari

Si presume siano lesioni congenite derivanti da una alterata differenziazione mesodermica tra la terza-ottava settimana di gestazione. Sono classificate in base al calibro del vaso, alle alterazioni architetturali della parete del vaso e alla presenza di parenchima cerebrale frammisto alla malformazione.

Si riconoscono:

- Emangioma cavernoso;
- Malformazione artero-venosa;
- Teleangectasia capillare;
- Sindrome di Sturge-Weber.

Encefaliti

L'encefalite spesso esordisce con l'epilessia. Le cause principali sono rappresentate da anomalie del sistema immunitario, sia innato che adattivo, attraverso la produzione di linfociti T citotossici, l'attivazione del complemento per via anticorpale, o la produzione di autoanticorpi contro determinati antigeni localizzati nei neuroni.

- Encefalite di Rasmussen (mediata da linfociti T citotossici)

E' una condizione nella quale sia le crisi che l'infiammazione sono localizzate in un emisfero cerebrale. Dal punto di vista neuropatologico, è caratterizzata dalla presenza di infiammazione, perdita neuronale, presenza di microglia attivata, noduli microgliali e gliosi.

- Encefalite mediata da anticorpi

Classificate in paraneoplastiche (quando associate ad un tumore) e non paraneoplastiche (non associate a tumore).

Più recentemente, vengono classificate in base agli anticorpi diretti contro antigeni intracellulari (o intranucleari) o contro antigeni di superficie (recettori, canali):

- Anticorpi contro il complesso VGKC;
- Anticorpi contro il recettore NMDA;
- Anticorpi contro GAD.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Wiebe S, Blume WT, Irvin J, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345 (5): 311-318.
- [2] McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF. Seizure Outcome after Temporal Lobectomy: Current Research Practice and Findings. *Epilepsia* 2001; 42 (10):1288–1307.
- [3] Tonini C, Beghi E, Berg AT, Bogliun G, Giordano L, Newton RW, Tetto A, Vitelli E, Vitezich D, Wiebe S. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Research* 2004; 62: 75–87.
- [4] Schmidt D and Stavem K. Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: A review of controlled studies. *Epilepsia* 2009; 50(6): 1301–1309.
- [5] Kwan P and Schachter SC. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365: 919-926.
- [6] Engel Jr J, McDermott MP, Wiebe S et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 922-930.
- [7] Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60: 538-547.
- [8] McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA. Temporal lobectomy: Long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004; 127: 2018-2030.
- [9] Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128: 1188-1198.
- [10] De Tisi J, Bell GS, Peacock JL et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: A cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1388-1395.
- [11] Dalmagro CL, Velasco TR, Bianchin MM, et al. Psychiatric comorbidity in refractory focal epilepsy: A study of 490patients. *Epilepsy Behav* 2012; 25: 593-597.
- [12] Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Ann Neurol* 2012; 72: 184-191.
- [13] Shorvon S and Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet* 2011; 378: 2028-2038.

- [14] Talairach J and Bancaud J. Lesions, irritative zone and epileptogenic focus. *Confin Neurol* 1966; 27: 91-94.
- [15] Munari C, Hoffman D, Francione S, Kahane P, Tassi L, Lo Russo G, Benabid AL. Stereo-electroencephalography methodology: Advantages and limits. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 152: 56-67.
- [16] Kahane P, Landré E, Minotti L, Francione S, Ryvlin P. The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone: a working hypothesis. *Epileptic Disord* 2006; 8 Suppl 2: S16-26.
- [17] Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord* 2006; 8(Suppl. 2): S1-9.
- [18] Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 2002; 43(3): 219-227.
- [19] Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, Cardinale F, Cossu M, Ferrario A, Galli C, Brammerio M, Citterio A, Spreafico R. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002; 125: 1719-1732.
- [20] Najm IM, Tassi L, Sarnat HB, Holthausen H, Russo GL. Epilepsies associated with focal cortical displasias (FCDs). *Acta neuropathol* 2014; 128(1): 5-18.
- [21] Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F et al. Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy-associated tumors. *J Neurosurg* 2017; 127(5): 1147-1152.
- [22] Giulioni M, Marucci G, Pelliccia V et al. Epilepsy surgery of "low grade epilepsy associated neuroepithelial tumors": a retrospective nationwide Italian study. *Epilepsia*, 2017; 58(11): 1832-1841.
- [23] Braun KPJ and Cross JH. Pediatric epilepsy surgery: the earlier the better 2018. *Expert Rev Neurother* 2018; 18(4): 261-263.
- [24] Blümcke I, Aronica E, Becker A et al. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours-the 2016 WHO classification. *Nat Rev Neurol*, 2016; 12(12): 732-740.
- [25] Holthausen H, Blumcke I. Epilepsy-associated tumours: what epileptologists should know about neuropathology, terminology, and classification systems. *Epileptic Disord*, 2016; 18: 240-251.
- [26] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069-1077.

- [27] Kwan P and Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342(5): 314-319.
- [28] Schmidt D and Losher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 2005; 46(6): 858-877.
- [29] Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, Guerrini R, Mathern GW. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the subcommission for pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia* 2006; 47(6): 952-959.
- [30] Gupta A, Wyllie E, Bingaman WE. Epilepsy surgery in infants and children. In: Willie E, Gupta A, Lachhwani DK eds. *The treatment of epilepsy. Principles & Practice* 2006; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 1143-1157.
- [31] Nordli DR Jr. Usefulness of video-EEG monitoring. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 1: 26-30.
- [32] Hamer HM, Wyllie E, Luders HO, Kotagal P, Akarya J. Symptomatology of epileptic seizures in the first three years of life. *Epilepsia* 1999; 40(7): 837-844.
- [33] Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Raja S, Ruggieri P. Epilepsy surgery in infants. *Epilepsia* 1996; 37: 625-637.
- [34] Jonas R, Asarnow RF, LoPresti C et al. Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms. *Neurology* 2005; 64(4): 746-750.
- [35] Engel Jr J. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996; 334: 647-652.
- [36] Rathore C and Radhakrishnan K. Concept of epilepsy surgery and presurgical evaluation. *Epileptic Disord* 2015; 17(1): 19-31; quiz 31.
- [37] Ladino LD, Moien-Afshari F, Tellez-Zenteno JF. A comprehensive review of temporal lobe epilepsy. *Neurological Disorders: clinical methods. I Concept Press* 2014; 1-35.
- [38] Tatum, WO 4th. Mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2012; 29(5): 356-365.
- [39] Blair RD. Temporal lobe epilepsy semiology. *Epilepsy Res Treat* 2012; 2012: 751510.
- [40] Hauser WA and Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975; 16(1): 1-66.
- [41] Spencer DD and Spencer SS. Surgery for epilepsy. *Neurol Clin* 1985; 3(2): 313-330.

- [42] Spencer S and Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008; 7: 525–537.
- [43] Blümcke I, Thom M, Aronica E et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a task force report from the ILAE commission on diagnostic methods. *Epilepsia* 2013; 54(7): 1315-1329.
- [44] Blümcke, I. Neuropathology of mesial temporal sclerosis. In H.O. Lüders (Ed.), *Textbook of epilepsy surgery* 2008; London, UK, Informa Healthcare, pp. 1331–1337.
- [45] Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2010; 52(1): 158–174.
- [46] Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(2): 161-164.
- [47] Acharya V, Acharya J, Lüders H. Olfactory epileptic auras. *Neurology* 1998; 51(1): 56-61.
- [48] Thompson SA, Duncan JS, Smith SJ. Partial seizures presenting as panic attacks. *BMJ* 2000; 321(7267): 1002-1003.
- [49] Javidan M. Electroencephalography in mesial temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Res Treat* 2012; 2012: 637430.
- [50] Holmes MD, Dodrill CB, Wilensky AJ, Ojemann LM, Ojemann GA. Unilateral focal preponderance of interictal epileptiform discharges as a predictor of seizure origin. *Arch Neurol* 1996; 53(3): 228–232.
- [51] Serles W, Patarraia E, Bacher J, Olbrich A, Aull S, Lehrner J, Leutmezer F, Deecke L, Baumgartner C. Clinical seizure lateralization in mesial temporal lobe epilepsy: differences between patients with unitemporal and bitemporal interictal spikes. *Neurology* 1998; 50(3): 742-747.
- [52] Noachtar S and Rémi J. The role of EEG in epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav* 2009; 15(1): 22–33.
- [53] Blume W, Borghesi JL, Lemieux JF. Interictal indices of temporal seizure origin. *Ann Neurol* 1993; 34(5): 703-709.

- [54] Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, Spencer DD, Mattson RH. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 1993; 34(6): 781–787.
- [55] Chee MW, Morris HH 3rd, Antar MA., Van Ness PC, Dinner DS, Rehm P & Salanova V. Presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy using interictal temporal spikes and positron emission tomography. *Arch Neurol* 1993; 50(1): 45–48.
- [56] Ergene E, Shih JJ, Blum DE, So NK. Frequency of bitemporal independent interictal epileptiform discharges in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(2): 213–218.
- [57] Pelliccia V, Mai R, Francione S, Gozzo F, Sartori I, Nobili L, Lo Russo G, Pizzanelli C, Tassi L. Ictal EEG modifications in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 2013; 15(4): 392–9.
- [58] Wehner T and Lüders H. Role of neuroimaging in the presurgical evaluation of epilepsy. *J Clin Neurol* 2008; 4(1): 1–16.
- [59] Woermann FG and Vollmar C. Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009; 15(1): 40–49.
- [60] Van Paesschen W, Dupont P, Sunaert S, Goffin K., & Van Laere K. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(2): 194–202.
- [61] Giovagnoli A.R. and Avanzini G. Learning and memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy: relation to the presence, type, and location of brain lesion. *Epilepsia* 1999; 40(7): 904–911.
- [62] Helmstaedter C and Kurthen M. Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Curr Opin Neurol* 2001 Apr; 14(2): 211–6.
- [63] Gaitanis JN and Donahue J. Focal cortical dysplasia. *J Pediatr Neurol* 2013; 49(2): 79–87.
- [64] Lee SK and Kim DW. Focal cortical dysplasia and epilepsy surgery. *J Epilepsy Res* 2013; 3(2): 43–47.
- [65] Ramírez-Molina JL et al. Surgical outcomes in two different age groups with Focal Cortical Dysplasia type II: Any real difference?. *Epilepsy & Behavior*, 2017; Volume 70, 45–49.
- [66] Rudà R, Bello L, Duffau H et al. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. *Neuro Oncol* 2012; 14(Suppl. 4): iv55–iv64.

- [67] Guerrini R, Rosati A, Giordano F, Genitori L, Barba C. The medical and surgical treatment of tumoral seizures: current and future perspectives. *Epilepsia* 2013; 54 Suppl 9: 84-90.
- [68] Ramantani G, Kadish NE, Anastasopoulos C, Brandt A, Wagner K, Strobl K, Mayer H, Schubert-Bast S, Stathi A, Korinthenberg R, Feuerstein TJ, Mader I, van Velthoven V, Zentner J, Schulze-Bonhage A, Bast T. Epilepsy surgery for glioneuronal tumors in childhood: avoid loss of time. *Neurosurgery* 2014; 74(6): 648-657; discussion 657.
- [69] Faramand AM, Barnes N, Harrison S, Gunny R, Jacques T, Tahir MZ, Varadkar SM, Cross HJ, Harkness W, Tisdall MM. Seizure and cognitive outcomes after resection of glioneuronal tumors in children. *Epilepsia* 2018; 59(1): 170-178.
- [70] Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, Urbach H, Elger CE, Wiestler OD, Schramm J. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* 2003; 44: 822-830.
- [71] Zaghloul KA and Schramm J. Surgical management of glioneuronal tumors with drug-resistant epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153: 1551-1559.
- [72] Yang I, Chang EF, Han SJ, Barry JJ, Fang S, Tihan T, Barbaro NM, Parsa AT. Early surgical intervention in adult patients with ganglioglioma is associated with improved clinical seizure outcomes. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 29-33.
- [73] Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, et al. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia* 2012; 53: 51-57.
- [74] Bonney PA, Glenn CA, Ebeling PA, et al. Literature review seizure freedom rates and prognostic indicators after resection of gangliogliomas: a review. *World Neurosurg* 2015; 84: 1988-1996.
- [75] Tomita T, Volk JM, Shen W et al. Glioneuronal tumors of cerebral hemisphere in children: correlation of surgical resection with seizure outcomes and tumor recurrences. *Child's Nerv Syst* 2016; 32: 1839-1848.
- [76] Radhakrishnan A, Abraham M, Vilanilam G et al. Surgery for "long-term epilepsy associated tumors (LEATs)": seizure outcome and its predictors. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 141: 98-105.
- [77] Thom M, Blümcke I, Aronica E. Long-term epilepsy-associated tumors. *Brain Pathol* 2012; 22: 350-379.
- [78] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: *IARC publications*; 2016.

- [79] Giulioni M, Rubboli G, Marucci G, et al. Seizure outcome of epilepsy surgery in focal epilepsies associated with temporomesial glioneuronal tumors: lesionectomy compared with tailored resection. *J Neurosurg* 2009; 111: 1275–1282.
- [80] Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, et al. Seizure outcome in surgically treated drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy based on the recent histopathological classifications. *J Neurosurg* 2013; 119: 37–47.
- [81] Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, et al. Epilepsy associated tumors: review article. *World J Clin Cases* 2014; 2: 623–641.
- [82] Cossu M, Fuschillo D, Bramerio M, et al. Epilepsy surgery of focal cortical dysplasia-associated tumors. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl. 9): 115–122.
- [83] Aronica E and Crino PB. Epilepsy related to developmental tumors and malformations of cortical development. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 251-268
- [84] Stone TJ, Rowell R, Jayasekera BAP, Cunningham MO, Jacques TS. Review: Molecular characteristics of long-term epilepsy-associated tumours (LEATs) and mechanisms for tumour-related epilepsy (TRE). *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018; 44(1): 56-69.
- [85] Barba C, Coras R, Giordano F et al. Intrinsic epileptogenicity of gangliogliomas may be independent from co-occurring focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res* 2011; 97: 208–213.
- [86] Huse JT, Snuderl M, Jones DT, et al. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. *Acta Neuropathol* 2016; 133(3): 417–429.
- [87] Huse JT, Edgar M, Halliday J, Mikolaenko I, Lavi E, Rosenblum MK. Multinodular and vacuolating neuronal tumors of the cerebrum: 10 cases of a distinctive seizure-associated lesion. *Brain Pathol* 2013; 23: 515–524.
- [88] Thom M, Liu J, Bongaarts A et al. Multinodular and vacuolating neuronal tumors in epilepsy: dysplasia or neoplasia?. *Brain Pathol* 2017; 28(2): 155–171.
- [89] Prayson RA and Napekoski KM. Composite ganglioglioma/dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a clinicopathologic study of 8 cases. *Hum Pathol* 2012; 43: 1113–1118.
- [90] Blumcke I, Aronica E, Urbach H, Alexopoulos A, Gonzalez-Martinez JA. A neuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors. *Acta Neuropathol* 2014; 128: 39-54.

- [91] Marucci G, De Biase D, Visani M et al. Mutant BRAF in low-grade epilepsy-associated tumors and focal cortical dysplasia. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 130–134.
- [92] Vornetti G, Marucci G, Zenesini C, De Biase D, Michelucci R, Tinuper P, Tallini G, Giulioni M. Relationship among clinical, pathological and bio-molecular features in low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors. *Clin Neurosci* 2017; 44: 158-163.
- [93] Liubinas SV, D'Abaco GM, Moffat BM, et al. IDH1 mutation is associated with seizures and protoplasmic subtype in patients with low- grade gliomas. *Epilepsia* 2014; 55: 1438–1443.
- [94] Babini M, Giulioni M, Galassi E, et al. Seizure outcome of surgical treatment of focal epilepsy associated with low-grade tumors in children. *J Neurosurg Pediatr* 2013; 11: 214–223.
- [95] Giulioni M, Galassi E, Zucchelli M, Volpi L. Seizure outcome of lesionectomy in glioneuronal tumors associated with epilepsy in children. *J Neurosurg* 2005; 102: 288-293.
- [96] Consales A, Striano P, Nozza P, Morana G, Ravegnani M, Piatelli G, Pavanello M, Zoli ML, Baglietto MG, Cama A. Glioneuronal tumors and epilepsy in children: seizure outcome related to lesionectomy. *Minerva Pediatr* 2013; 65(6): 609-16.
- [97] Cascino GD. Video-EEG monitoring in adults. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 3: 80-93.
- [98] Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, Guerrini R, Mathern GW. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the subcommission for pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia* 2006; 47(6): 952-959.
- [99] Cendes F, Li LM, Watson C, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Is ictal recording mandatory in temporal lobe epilepsy? Not when the interictal electroencephalogram and hippocampal atrophy coincide. *Arch Neurol* 2000; 57(4): 497-500.
- [100] Alvim MKM, Morita ME, Yasuda CL et al. Is inpatient ictal video-electroencephalographic monitoring mandatory in mesial temporal lobe epilepsy with unilateral hippocampal sclerosis? A prospective study. *Epilepsia* 2018; 59 (2): 410-419.
- [101] Hamberger MJ, Williams AC, Schevon CA. Extraoperative neurostimulation mapping: results from an international survey of epilepsy surgery Programs. *Epilepsia* 2014; 55(6): 933-939.
- [102] Shih JJ, Fountain NB, Herman ST et al. Indications and methodology for video-electroencephalographic studies in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia* 2018; 59: 27-36.

- [103] Falco C, Sebastiano F, Cacciola L, Orabona F, Ponticelli R, Stirpe P, Di Gennaro G. Scalp electrode placement by EC2 adhesive paste in long-term video-EEG monitoring. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(8): 1771-1773.
- [104] Shafer PO, Buelow JM, Noe K et al. A consensus-based approach to patient safety in epilepsy monitoring units: recommendations for preferred practices, *Epilepsy Behav* 2012; 25(3): 449-456.
- [105] Di Gennaro G, Picardi A, Sparano A, Mascia A, Meldolesi GN, Grammaldo LG, Esposito V, Quarato PP. Seizure clusters and adverse events during pre-surgical video-EEG monitoring with a slow anti-epileptic drug (AED) taper. *Clin Neurophysiol* 2012; 123(3): 486-488.
- [106] Beniczky S, Neufeld M, Diehl B et al. Testing patients during seizures: a European consensus procedure developed by a joint task force of the ILAE-Commission on European Affairs and European Epilpsy Monitoring Unit Association. *Epilepsia* 2016; 57(9): 1363-1368.
- [107] Pressler RM, Seri S, Kane N et al. Consensus-based guidelines for video-EEG monitoring in the presurgical evaluation of children with epilepsy in the UK. *Seizure* 2017; 50: 6-11.
- [108] Wu XT, Rampp S, Hopfengartner R, Buchfelder M, Zhou D, Stefan H. Complementary use of video-electroencephalography and magnetoencephalography in frontal lobe epilepsy. *Seizure* 2012; 21(6): 426-430.
- [109] Aydin U, Vorwerk J, Dumpelmann M et al. Combined EEG-MEG can outperform single modality EEG or MEG source reconstruction in presurgical epilepsy diagnosis. *PLoS One* 2015; 10(3): e01187-53.
- [110] Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS et al. Epilepsy imaging study guideline criteria: Commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia* 2011; 52(9): 1750-1756.
- [111] Zhang J, Liu W, Chen H, et al. Multimodal neuroimaging in presurgical evaluation of drug-resistant epilepsy. *Neuroimage Clinical* 2014; 4: 35-44.
- [112] Duncan JS, Winston GP, Koepp MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol* 2016; 15: 420-433.
- [113] Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc W, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol* 2016; 136: 985-1014.
- [114] Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 2008; 44(8): 1105-1132.

- [115] Giussani C, Roux FE, Ojemann, Sganzerla EP, Pirillo D, Papagno C. Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. *Neurosurgery* 2010; 66(1): 113-120.
- [116] Black DF, Vachha B, Mian A et al. American society of functional neuroradiology-recommended fMRI paradigm algorithms for presurgical language assessment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38(10): E65-E73.
- [117] Bauer PR, Reitsma JB, Houweling BM, Ferrier CH, Ramsay NF. Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralization). A meta-analysis and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 581-588.
- [118] Golby AJ, Poldrack RA, Illes J, Chen D, Desmond JE, Gabrieli JD. Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia* 2002; 43(8): 855-863.
- [119] Weaver KE, Chaovalitwongse WA, Novotny EJ, Poliakov A, Graboski TD, Ojemann JG. Local functional connectivity as a pre-surgical tool for seizure focus identification in non-lesion, focal epilepsy. *Front Neurol* 2013; 4: 43.
- [120] Jones-Gotman M, Harnadek MC, Kubu CS. Neuropsychological Assessment for Temporal Lobe Epilepsy Surgery. *Can J Neurol Sci* 2000; 27: Suppl. 1 – S39-S43.
- [121] Luders HO, Engel Jr J, Munari C. General principles. In: Engel Jr J, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies* 1993; 2nd rev. ed. New York, Raven Press, pp. 137-153.
- [122] Jones-Gotman M, Smith ML, Zatorre RJ. Neuropsychological testing for localizing and lateralizing the epileptogenic region. In: Engel Jr J, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies* 1993; 2nd rev. ed. New York, Raven Press, pp. 245-261.
- [123] Meador KJ and Loring DW. The Wada test: controversies, concerns, and insights. *Neurology* 1999; 52(8): 1535-6.
- [124] Baxendale S, Thompson PJ, Duncan JS. The role of the Wada test in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy: An international survey. *Epilepsia* 2008; 49 (4): 715-720.

- [125] Schmid E, Thomschewski A, Taylor A, Zimmermann G, Kirschner M, Kobulashvili T, Brigo F, Rados M, Helmstaedter C, Braun K, Trinka E; EPILEPSY consortium. Diagnostic accuracy of functional magnetic resonance imaging, Wada test, magnetoencephalography, and functional transcranial Doppler sonography for memory and language outcome after epilepsy surgery: A systematic review. *Epilepsia* 2018; 59(12): 2305-2317.
- [126] Kemp S, Prendergast G, Karapanagiotidis T, Baker G, Kelly TP, Patankar T, Keller SS. Concordance between the Wada test and neuroimaging lateralization: Influence of imaging modality (fMRI and MEG) and patient experience. *Epilepsy Behav* 2018; 78: 155-160
- [127] McCleary K, Barrash J, Granner M, Manzel K, Greider A, Jones R. The safety and efficacy of propofol as a replacement for amobarbital in intracarotid Wada testing of presurgical patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018; 78: 25-29.
- [128] Massot-Tarrús A, White K, Mirsattari SM. Comparing the Wada Test and Functional MRI for the Presurgical Evaluation of Memory in Temporal Lobe Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19(6): 31.
- [129] Szantroch M, Bala A, Rysz A, Żyłkowski J, Marchel A. Experience of adverse events with cerebral propofol testing in patients with drug resistant epilepsy. *Sci Rep* 2019; 9(1): 592.
- [130] Jones-Gotman M, Smith ML, Zatorre RJ. Neuropsychological testing for localizing and lateralizing the epileptogenic region. In Engel J: *Surgical treatment of the epilepsies* 1993; New York, NY, Raven Press, pp. 245-262.
- [131] Rabin LA, Barr WB, Burton LA. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20(1): 33-65.
- [132] Djordjevic J, Jones-Gotman M. Inquiry on assessments across epilepsy centers in different countries. In Helmstaedter C, Hermann B, Las-sonde M, Kahane P, Arzimanoglou A. *Neuropsychology in the care of people with epilepsy* 2011; Paris, John Libbey Eurotext: 13-26.
- [133] Witt JA and Helmstaedter C. A survey on neuropsychological practice in German-speaking epilepsy centers. In Helmstaedter C, Hermann B, Lassonde M, Kahane P, Arzimanoglou A. *Neuropsychology in the care of people with epilepsy* 2011; John Libbey Eurotext, pp. 27-32.
- [134] Helmstaedter C and Witt JA. Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. *Handb Clin Neurol* 2012; 107C: 437-459.

- [135] Witt JA and Helmstaedter C. Neuropsychology in epilepsy part II: towards an establishment of diagnostic guidelines. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009; 77:691–698.27
- [136] Wilson SJ, Baxendale S, Barr W et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013–2017. *Epilepsia* 2015; 56(8): 1316–1317.
- [137] Vogt VL, Aikia M, Del Barrio A et al. Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia* 2017; 58(3): 343–355.
- [138] Helmstaedter C and Witt JA. How neuropsychology can improve the care of individual patients with epilepsy. Looking back and into the future. *Seizure* 2017; 44: 113-120.
- [139] Moosa ANV and Wyllie E. Cognitive Outcome After Epilepsy Surgery in Children. *Semin Pediatr Neurol* 2017; 24(4): 331-339.
- [140] Jones-Gotman M, Smith ML, Risse GL, Westerveld M, Swanson SJ, Giovagnoli AR, Lee T, Mader-Joaquim MJ, Piazzini A. The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010; 18(1-2): 3-12.
- [141] Smith ML, Elliott IM, Lach L. Cognitive, psychosocial, and family function one year after pediatric epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2004; 45(6): 650-660.
- [142] Korkman M, Granström ML, Kantola-Sorsa E, Gaily E, Paetau R, Liukkonen E, Boman PA, Blomstedt G. Two-year follow-up of intelligence after pediatric epilepsy surgery. *Pediatr Neurol*. 2005; 33(3): 173-178.
- [143] Lendt M, Gleissner U, Helmstaedter C, Sassen R, Clusmann H, Elger CE. Neuropsychological Outcome in Children after Frontal Lobe Epilepsy Surgery. *Epilepsy Behav* 2002; 3(1): 51-59.
- [144] Freitag H and Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia* 2005; 46(4): 561-7.
- [145] Sawant N, Ravat S, Muzumdar D, Shah U. Is psychiatric assessment essential for better epilepsy surgery outcomes? *International Journal of Surgery* 2016; 36: 460-465.
- [146] Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences and treatment of major depression, *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl. 2): S31 e S41.
- [147] Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004; 10: 207-220.

- [148] Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 Health Styles Survey. *Epilepsia* 2006; 47: 1915-1921.
- [149] Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms and treatment. *Biol. Psychiatry* 2003; 54: 388-398.
- [150] Altshuler LL, Devinsky O, Post RM, Theodore W. Depression, anxiety, and temporal lobe epilepsy. Laterality of focus and symptoms. *Arch Neurol* 1990; 47: 284-288.
- [151] Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger C.E. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2000; (3): 121e125.
- [152] Schmitz B. Psychiatric issues. In: D. Schmidt, S.C. Schachter (Eds.), *Epilepsy: Problem Solving in Clinical Practice* 2000; Martin Dunitz Ltd., London, pp. 169-189.
- [153] Kanner AM. Should a psychiatric evaluation be included in every pre-surgical work-up?. In: A.M. Kanner, S. Schachter (Eds.), *Psychiatric Controversies in Epilepsy*, 2008; Academic Press, San Diego, pp. 239-254.
- [154] Taylor DC. Mental state and temporal lobe epilepsy. A correlative account of 100 patients treated surgically, *Epilepsia* 1972; 13: 727-765.
- [155] Tellez-Zenteno JF, Wiebe S. Prevalence of psychiatric disorders in patients with epilepsy: what we think we know and what we know. In: AM Kanner, S. Schachter (Eds.), *Psychiatric Controversies in Epilepsy* 2008; Academic Press, San Diego, pp. 1-18.
- [156] Anhoury S, Brown RJ, Krishnamoorthy ES, Trimble MR. Psychiatric outcome after temporal lobectomy: a predictive study *Epilepsia* 2000; 41: 1608-1615.
- [157] Koch-Stoecker S. Personality disorders as predictors of severe postsurgical psychiatric complications in epilepsy patients undergoing temporal lobe re-sections. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 526-531.
- [158] Mace CJ and Trimble MR. Psychosis following temporal lobe surgery: a report of six cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 639-644.
- [159] Foong J and Flugel D. Psychiatric outcome of surgery for temporal lobe epilepsy and presurgical considerations. *Epilepsy Res.* 2007; 75: 84-96.
- [160] Devinsky O, Barr WB, Vickrey BG, Berg AT, Bazil CW, Pacia SV, et al., Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. *Neurology* 2005; 65: 1744-1749.

- [161] Walker EA and Blumer D. Behaviour effects of temporal lobectomy. In: D. Blumer (Ed.), *Psychiatric Aspects of Epilepsy* 1984; American Psychiatric Association, Washington, pp. 295-323.
- [162] Glosser G, Zwil AS, Glosser DS, O'Connor MJ, Sperling MR. Psychiatric aspects of temporal lobe epilepsy before and after anterior temporal lobectomy. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 53-58.
- [163] Ring HA, Moriarty J, Trimble MR. A prospective study of the early post- surgical psychiatric associations of epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 601-604.
- [163] Trimble MR. *The Psychoses of Epilepsy*, Raven Press, New York, 1991.
- [164] Lee SK, Lee SH, Kim SK, Lee DS, Kim H. The clinical usefulness of ictal SPECT in temporal lobe epilepsy: the lateralization of seizure focus and correlation with EEG. *Epilepsia* 2000; 41(8): 955-962.
- [165] Barba C, Di Giuda D, Policicchio D, Bruno I, Papacci F, Colicchio G. Correlation between provoked ictal SPECT and depth recordings in adult drug-resistant epilepsy patients. *Epilepsia* 2007; 48(2): 278-285.
- [166] Juni JE, Waxman AD, Devous MD Sr, Tikofsky RS, Ichise M, Van Heertum RL, Holman BL, Carretta RF, Chen CC. Procedure guideline for brain perfusion SPECT using technetium-99m radiopharmaceuticals. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med.* 1998; 39(5): 923-926.
- [167] Bruggemann JM, Som SS, Lawson JA, Haindl W, Cunningham AM, Bye AM. Application of statistical parametric mapping to SPET in the assessment of intractable childhood epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(3): 369-377.
- [168] Kahane P, Merlet I, Gregoire MC, Munari C, Perret J, and Mauguiere F. An H(2) (15)O-PET study of cerebral blood flow changes during focal epileptic discharges induced by intracerebral electrical stimulation. *Brain* 1999; 122(Pt 10): 1851-1865.
- [169] Debets RM, Sadzot B, Van Isselt JW, Brekelmans GJF, Meiners LC, Van Huffelen AC, Frank G, and Van Veelen CW. Is ¹¹C-flumazenil PET superior to ¹⁸FDG PET and ¹²³I-Iomazenil SPECT in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 62: 141-150.
- [170] Merlet I, Ostrowsky K, Costes N, Ryvlin P, Isnard J, Faillenot I, Lavenne F, Dufournel D, Le Bars D, Mauguiere F. 5-HT_{1A} receptor binding and intracerebral activity in temporal lobe epilepsy: an [18F]MPPF-PET study. *Brain* 2004; 127(Pt 4): 900-913.
- [171] Popescu CE, Mai R, Sara R, Lizio D, Zanni D, Rossetti C, Caobelli F. The Role of FDG-PET in Patients with Epilepsy Related to Periventricular Nodular Heterotopias: Diagnostic Features and Long-Term Outcome. *J Neuroimaging* 2019.

- [172] Jayalakshmi S, Nanda SK, Vooturi S, Vadapalli R, Sudhakar P, Madigubba S, Panigrahi M. Focal Cortical Dysplasia and Refractory Epilepsy: Role of Multimodality Imaging and Outcome of Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2019.
- [173] Koepp MJ, Hammers A, Labbé C, Woermann FG, Brooks DJ, Duncan JS. 11C-flumazenil PET in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Neurology* 2000; 54(2): 332-9.
- [174] Bancaud J, Talairach J, Bonis A, Schaub C, Szikla G, Morel P, Bordas-Ferrer M. *La Stéréo-Électroencéphalographie dans L'Épilepsie. Informations Neurophysiopathologiques Apportées par L'Investigation Fonctionnelle Stéréotaxique* 1965, Masson, Paris.
- [175] Cossu M, Cardinale F, Castana L, Citterio A, Francione S, Tassi L, Benabid A L, Lo Russo G. Stereo Electro Encephalography in the presurgical evaluation of focal Epilepsy: a retrospective analysis of 215 procedures. *Neurosurgery* 2005; 57(4): 706-718.
- [176] Cardinale F, Cossu M, Castana L, Casaceli G, Schiariti M, Miserocchi A, Fuschillo D, Moscato A, Caborni C, Arnulfo G, Lo Russo G. Stereoelectroencephalography: Surgical Methodology, Safety, and Stereotactic Application Accuracy in 500 Procedures. *Neurosurgery* 2013; 72: 353–366.
- [177] Alomar S, Jones J, Maldonado A, Gonzalez-Martinez J. The Stereo-Electroencephalography Methodology. *Neurosurg Clin N Am* 2016; 27: 83–95.
- [178] Munari C, Kahane P, Tassi L, Francione S, Hoffmann D, Lo Russo G, Benabid AL. Intracerebral low frequency electrical stimulation: A new tool for the definition of the “epileptogenic area”? *Acta Neurochir Suppl* 1993; 58: 181–185.
- [179] Cossu M, Cardinale F, Colombo N, Mai R, Nobili L, Sartori I, Lo Russo G. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of children with drug-resistant focal epilepsy. *J Neurosurg* 2005; 103(4 Suppl): 333-343.
- [180] Minkin K, Gabrovsky K, Penkov M, Todorov Y, Tanova R, Milenova Y, Romansky K, Dimova P. Stereoelectroencephalography Using Magnetic Resonance Angiography for Avascular Trajectory Planning: Technical Report. *Neurosurgery* 2017; 81: 688–695.
- [181] Cardinale F, Pero G, Quilici L, Piano M, Colombo P, Moscato A, Castana L, Casaceli G, Fuschillo D, Gennari L, Cenzato M, Lo Russo G, Cossu M. Cerebral Angiography for Multimodal Surgical Planning in Epilepsy Surgery: Description of a New Three-Dimensional Technique and Literature Review. *World Neurosurg* 2015; 84(2): 358-367.

- [182] Mullin JP, Shriver M, Alomar S, Najm I, Bulacio J, Chauvel P, Gonzalez-Martinez J. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia* 2016; 57(3): 386-401.
- [183] Serletis D, Bulacio J, Bingaman W, Najm I, González-Martínez J. The stereotactic approach for mapping epileptic networks: a prospective study of 200 patients. *J Neurosurg* 2014; 121(5): 1239-1246.
- [184] Ludwig BI, Marsan CA, Van Buren J. Depth and direct cortical recording in seizure disorders of extratemporal origin. *Neurology* 1976; 26: 1085-1099.
- [185] Valea FL, Pollock G, Dionisio J, Benbadis SR, Tatum WO. Outcome and complications of chronically implanted subdural electrodes for the treatment of medically resistant epilepsy. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013; 115: 985– 990.
- [186] Falowski SM, DiLorenzo DJ, Shannon LR, Wallace DJ, Devries J, Kellogg RG, Cozzi NP, Fogg LF, Byrne RW. Optimizations and Nuances in Neurosurgical Technique for the Minimization of Complications in Subdural Electrode Placement for Epilepsy Surgery. *World Neurosurgery* 2015; 84(4): 989-997.
- [187] Delev D, Send K, Malter M, Ormond DR, Parpaley Y, von Lehe M, Schramm J, Grote A. The role of subdural interhemispheric electrodes (IHE) in the presurgical evaluation of epilepsy patients. *World Neurosurgery* 2015; 84(6): 1719-1725.
- [188] Morace R, Di Gennaro G, Picardi A, Quarato PP, Sparano A, Mascia A, Meldolesi GN, Grammaldo LG, De Risi M, Esposito V. Surgery after intracranial investigation with subdural electrodes in patients with drug-resistant focal epilepsy: outcome and complications. *Neurosurg Rev* 2012; 35: 519–526.
- [189] Schmidt RF, Wu C, Lang MJ, Soni P, Williams KA Jr, Boorman DW, Evans JJ, Sperling MR, Sharan AD. Complications of subdural and depth electrodes in 269 patients undergoing 317 procedures for invasive monitoring in epilepsy *Epilepsia* 2016; 57(10): 1697-1708.
- [190] Sebastiano F, Di Gennaro G, Esposito V, Picardi A, Morace R, Sparano A, Mascia A, Colonnese C, Cantore G, Quarato PP. A rapid and reliable procedure to localize subdural electrodes in presurgical evaluation of patients with drug-resistant focal epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2006; 117(2): 341-347.

- [191] Lee WS, Lee JK, Lee SA, Kang JK, Ko TS. Complications and results of subdural grid electrode implantation in epilepsy surgery. *Surgical Neurology* 2000; 54: 346–351.
- [192] Van Gompel JJ, Worrell GA, Bell ML, Patrick TA, Cascino GD, Raffel C, Marsh WR, Meyer FB. Intracranial electroencephalography with subdural grid electrodes: techniques, complications, and outcomes. *Neurosurgery* 2008; 63: 498–505.
- [193] Wong CH, Birkett J, Byth K, Dexter M, Somerville E, Gill D, Chaseling R, Fearnside M, Bleasel A. Risk factors for complications during intracranial electrode recording in presurgical evaluation of drug resistant partial epilepsy. *Acta Neurochirurgica* 2009; 151: 37–50.
- [194] Hamer HM, Morris HH, Mascha EJ, Karafa MT, Bingaman WE, Bej MD, Burgess RC, Dinner DS, Foldvary NR, Hahn JF, Kotagal P, Najm I, Wyllie E, Luders HO. Complications of invasive video-EEG monitoring with subdural grid electrodes. *Neurology* 2002; 58: 97-103.
- [195] Araki T, Otsubo H, Makino Y, Elliott I, Iida K, Ochi A, Weiss SK, Chuang SH, Rutka JT, Snead OC 3rd. Efficacy of dexamethasone on cerebral swelling and seizures during subdural grid eeg recording in children. *Epilepsia* 2006; 47: 176–180.
- [196] Mullin JP, Sexton D, Al-Omar S, Bingaman W, Gonzalez-Martinez J. Outcomes of Subdural Grid Electrode Monitoring in the Stereoelectroencephalography Era. *World Neurosurg.* 2016; 89: 255-258.
- [197] Elsharkawy AE, Behne F, Ooppel F, Pannek H, Schulz R, Hoppe M, Pahs G, Gyimesi C, Nayel M, Issa A, Ebner A. Long-term outcome of extratemporal epilepsy surgery among 154 adult patients. *J Neurosurg* 2008; 108(4): 676–686.
- [198] Mc Carthy G, Spencer DD, Riker RJ. The stereotaxic placement of depth electrodes in epilepsy. In Luders H (Ed) *Epilepsy Surgery* 1991; Raven Press Ltd., New York, pp. 385-393.
- [199] Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, Mattson R. Combined depth and subdural electrode investigation in uncontrolled epilepsy. *Neurology* 1990; 40: 74-79.
- [200] Schramm J. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. *Epilepsia* 2008; 49: 1296-1307.
- [201] Lo Russo G, Tassi L, Cossu M, Cardinale F, Mai R, Castana L, Colombo N, Brammerio M. Focal cortical resection in malformations of cortical development. *Epileptic Disord* 2003; 5 Suppl 2: S115-123.

- [202] Caicoya AG, Macarrón J, Albísua J, Serratosa JM. Tailored resections in occipital lobe epilepsy surgery guided by monitoring with subdural electrodes: characteristics and outcome. *Epilepsy Res* 2007; 77: 1-10.
- [203] Sasaki-Adams D, Hadar EJ. Temporal lobe epilepsy surgery: surgical complications. In: Lüders HO Ed. *Textbook of Epilepsy Surgery* 2008; London, Informa Healthcare, pp. 1288-1299.
- [204] González-Martínez J, Bingaman W. Neocortical focal epilepsy surgery: surgical complications. In: Lüders HO Ed, *Textbook of Epilepsy Surgery* 2008; London, Informa Healthcare, pp. 1300-1305.
- [205] Alpherts WC, Vermeulen J, van Rijen PC, da Silva FH, van Veelen CW; Dutch Collaborative Epilepsy Surgery Program. Standard versus tailored left temporal lobe resections: differences in cognitive outcome? *Neuropsychologia* 2008; 46: 455-460.
- [206] Lo Russo G, Cossu M, Tassi L, Cardinale F, Francione S, Castana L, Mai R, Sartori I, Nobili L, Benabid AL, Munari C. Multilobar resections in epilepsy surgery. In: Schmidek HH, Roberts DW (Eds), *Operative neurosurgical techniques. Indications, methods and results*; Saunders Elsevier, Philadelphia 2006, pp. 1394–1406.
- [207] Penfield W and Baldwin M. Temporal lobe seizures and the technic of subtotal temporal lobectomy. *Ann Surg* 1952; 136: 625–634.
- [208] Thom M, Mathern GW, Cross JH, et al. Mesial temporal lobe epilepsy: how do we improve surgical outcome? *Ann Neurol* 2010; 68: 424–434.
- [209] Kaiboriboon K, Malkhachroum AM, Zrik A, et al. Epilepsy surgery in the United States: analysis of data from the National Association of Epilepsy Centers. *Epilepsy Res* 2015; 116: 105–109.
- [210] Olivier A, Boling WW, Tanriverdi T. Surgery of temporal lobe epilepsy: cortical amygdala hippocampectomy. In: Olivier A, Boling WW, Tanriverdi T. (Eds), *Techniques in epilepsy surgery: the MNI approach* 2012; Cambridge, UK, Cambridge University Press, pp. 97–114.
- [211] Georgakoulas NV, Mitsos AP, Konstantinou EA, Nicholson C, Jenkins A. Trans-Sylvian selective amygdalohippocampectomy for medically intractable temporal lobe epilepsy: a single-centre experience. *Br J Neurosurg* 2008; 22(4): 535-541.
- [212] Martens T, Merkel M, Holst B, Brückner K, Lindenau M, Stodieck S, Fiehler J, Westphal M, Heese O. Vascular events after transsylvian selective amygdalohippocampectomy and impact on epilepsy outcome. *Epilepsia* 2014; 55(5): 763-769.

- [213] Hori T, Tabuchi S, Kurosaki M et al. Subtemporal amygdalohippocampectomy for treating medically intractable temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 1993; 33: 50–56.
- [214] Hori T, Yamane F, Ochiai T et al. Selective subtemporal amygdalohippocampectomy for refractory temporal lobe epilepsy: operative and neuropsychological outcomes. *J Neurosurg* 2007; 106: 134–141.
- [215] Little AS, Smith KA, Kirlin K et al. Modifications to the subtemporal selective amygdalohippocampectomy using a minimal-access technique: seizure and neuropsychological outcomes. *J Neurosurg* 2009; 111: 1263–1274.
- [216] Park TS, Bourgeois BF, Silbergeld DL et al. Subtemporal transparahippocampal amygdalohippocampectomy for surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy. Technical note. *J Neurosurg* 1996; 85: 1172–1176.
- [217] Sajko T, Skoro I, Rotim K. How I do it – selective amygdalohippocampectomy via subtemporal approach. *Acta Neurochir* 2013; 155: 2381–2387.
- [218] Takaya S, Mikuni N, Mitsueda T et al. Improved cerebral function in mesial temporal lobe epilepsy after subtemporal amygdalohippocampectomy. *Brain* 2009; 132(Pt 1): 185–194.
- [219] Yang PF, Zhang HJ, Pei JS et al. Neuropsychological outcomes of subtemporal selective amygdalohippocampectomy via a small craniotomy. *J Neurosurg* 2016; 125: 67–74.
- [220] Von Rhein B, Nelles M, Urbach H et al. Neuropsychological outcome after selective amygdalohippocampectomy: subtemporal versus transsylvian approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 887–893.
- [221] Hill SW, Gale SD, Pearson C et al. Neuropsychological outcome following minimal access subtemporal selective amygdalohippocampectomy. *Seizure* 2012; 21(5): 353–360.
- [222] Vanegas M.A, Lew S.M, Morino M, Sarmiento S.A. Microsurgical techniques in temporal lobe epilepsy *Epilepsia* 2017; 58(Suppl. 1): 10–18.
- [223] Hader WJ, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, et al. Complications of epilepsy surgery: a systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia* 2013; 54(5): 840–847.
- [224] Yam D, Nicolle D, Steven DA, et al. Visual field deficits following anterior temporal lobectomy: long-term follow-up and prognostic implications. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1018–1023.

- [225] Tecoma ES, Laxer KD, Barbaro NM et al. Frequency and characteristics of visual field deficits after surgery for mesial temporal sclerosis. *Neurology* 1993; 43(6): 1235–1238.
- [226] Skirrow C, Cross JH, Cormack F, Harkness W, Vargha-Khadem F, Baldeweg T. Long-term intellectual outcome after temporal lobe surgery in childhood. *Neurology* 2011; 76(15): 1330–1337.
- [227] Fong JS, Jehi L, Najm I, Prayson RA, Busch R, Bingaman W. Seizure outcome and its predictors after temporal lobe epilepsy surgery in patients with normal MRI. *Epilepsia* 2011; 52: 1393–1401.
- [228] Murphy M, Smith PD, Wood M et al. Surgery for temporal lobe epilepsy associated with mesial temporal sclerosis in the older patient: a long-term follow-up. *Epilepsia* 2010; 51: 1024–1029.
- [229] Bien CG, Szinay M, Wagner J, Clusmann H, Becker AJ, Urbach H. Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies. *Arch Neurol* 2009; 66: 1491–1499.
- [230] Bell ML, Rao S, So EL et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia* 2009; 50: 2053–2060.
- [231] Grouiller F, Thornton RC, Groening K, et al. With or without spikes: localization of focal epileptic activity by simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging. *Brain* 2011; 134: 2867–2886.
- [232] Immonen A, Jutila L, Muraja-Murro A et al. Long-term epilepsy surgery outcomes in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 2260–2269.
- [233] Kanner AM, Byrne R, Chicharro A, Wu J, Frey M. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology* 2009; 72: 793–799.
- [234] Josephson CB, Dykeman J, Fiest KM et al. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 2013; 80: 1669–1676.
- [235] Hu WH, Zhang C, Zhang K, Meng FG, Chen N, Zhang JG. Selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy in the management of mesial temporal lobe epilepsy: a meta-analysis of comparative studies. *J Neurosurg* 2013; 119: 1089–1097.
- [236] De Koning T, Versnel H, Jennekens-Schinkel A et al. Language development before and after temporal surgery in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 2408–2419.

- [237] Hamid H, Liu H, Cong X et al. Long-term association between seizure outcome and depression after resective epilepsy surgery. *Neurology* 2011; 77: 1972–1976.
- [238] Macrodimitris S, Sherman EM, Forde S et al. Psychiatric outcomes of epilepsy surgery: a systematic review. *Epilepsia* 2011; 52: 880–90.
- [239] Hamiwka L, Macrodimitris S, Tellez-Zenteno JF et al. Social outcomes after temporal or extratemporal epilepsy surgery: a systematic review. *Epilepsia* 2011; 52: 870–879.
- [240] Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55: 886–892.
- [241] Sherman EM, Wiebe S, Fay-McClymont TB et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. *Epilepsia* 2011; 52: 857–869.
- [242] Helmstaedter C, Petzold I, Bien CG. The cognitive consequence of resecting nonlesional tissues in epilepsy surgery—results from MRI- and histopathology-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 1402–1408.
- [243] Helmstaedter C, Reuber M, Elger CC. Interaction of cognitive aging and memory deficits related to epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2002; 52: 89–94.
- [244] Andersson-Roswall L, Engman E, Samuelsson H, Malmgren K. Cognitive outcome 10 years after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective controlled study. *Neurology* 2010; 74: 1977–1985.
- [245] Baxendale S, Thompson PJ, Sander JW. Neuropsychological outcomes in epilepsy surgery patients with unilateral hippocampal sclerosis and good preoperative memory function. *Epilepsia* 2013; 54: e131–134.
- [246] Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 54: 425–432.
- [247] Gleissner U, Sassen R, Schramm J, Elger CE, Helmstaedter C. Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children. *Brain* 2005; 128: 2822–2829.
- [248] Helmstaedter C, Richter S, Roske S, Oltmanns F, Schramm J, Lehmann TN. Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 88–97.

- [249] Tanriverdi T, Dudley RW, Hasan A et al. Memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery: corticoamygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2010; 113: 1164–1175.
- [250] Lutz MT, Clusmann H, Elger CE, Schramm J, Helmstaedter C. Neuropsychological outcome after selective amygdalohippocampectomy with transsylvian versus transcortical approach: a randomized prospective clinical trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 809–816.
- [251] Di Rocco C and Tamburrini G. Editorial on "Surgical treatment of epilepsy in children". *Childs Nerv Syst* 2006; 22(8): 743.
- [252] Schramm J. Hemispherectomy techniques. *Neurosurg Clin N Am* 2002; 13(1): 113-134.
- [253] Adams CBT. Hemispherectomy. *Operative Neurosurgery* 2000. In: Kaye AH, Black PM (Eds), Churchill Livingstone, Oxford, Vol. II, pp. 1285-1291.
- [254] Holthausen H, May TW, Adams CTB, Andermann F, Comair Y, Delalande O, Duchowny M, Freeman JM, Hoffman HJ, May P, Opiel F, Oxbury JM, Peacock WJ, Polkey C, Resnick T, Schramm J, Shewmon DA, Tuxhorn I, Vigevano F, Villemure JG, Wyllie E, Zaiwalla Z. Seizures post-hemispherectomy. *Paediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment* 1997. In: Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H (Eds) John Libbey & Co, London, pp. 749-773.
- [255] Delalande O, Fohlen M, Bulteau C, Jalin C. Surgery for intractable focal epilepsy in children. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160 Spec No 1: 5 S195-202.
- [256] Smith JR, VanderGriff A, Fountas K. Temporal lobotomy in the surgical management of epilepsy: technical report. *Neurosurgery* 2004; 54: 1531-1534.
- [257] Daniel RT, Meagher-Villemure K, Roulet E, Villemure JG. Surgical treatment of temporoparietooccipital cortical dysplasia in infants: report of two cases. *Epilepsia* 2004; 45: 872-876.
- [258] Daniel RT, Meagher-Villemure K, Farmer JP, Andermann F, Villemure JG. Posterior quadrant epilepsy surgery: technical variants, surgical anatomy, and case series. *Epilepsia* 2007; 48: 1429-1437.
- [259] Procaccini E, Dorfmueller G, Fohlen M, Bulteau C, Delalande O. Surgical management of hypothalamic hamartomas with epilepsy: the stereoendoscopic approach. *Neurosurgery* 2006; 59 (4 Suppl 2): ONS336-ONS346.

- [260] Villemure JG and Mascott CR. Peri-insular hemispherotomy: surgical principle and anatomy. *Neurosurgery* 1995; 37(5): 975-981.
- [261] Schramm J, Behrens E, Entzian W. Hemispherical deafferentation: an alternative to functional hemispherectomy. *Neurosurgery* 1995; 37: 509-516.
- [262] Shimizu H and Maehara T. Modification of peri-insular hemispherotomy: and surgical results. *Neurosurgery* 2000; 47(2): 367-373.
- [263] Kanev PM, Foley CM, Miles D. Ultrasound-tailored functional hemispherectomy for surgical control of seizures in children. *J Neurosurg* 1997; 86(5): 762-767.
- [264] Delalande O, Fohlen M, Jalin C, Pinard JM. From hemispherectomy to hemispherotomy. In: Luders H.O., Comair Y.G. eds. *Epilepsy surgery, 2nd Ed.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001; 741-746.
- [265] Daniel RT and Villemure JG. Peri-insular hemispherotomy: potential pitfalls and avoidance of complications. *Stereotac Funct Neurosurg* 2003; 80: 22-27.
- [266] Liscak R, Malikova H, Kalina M, et al. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy in the treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurochir* 2010; 152:1291-1298.
- [267] Wellmer J, Kopitzki K, Voges J. Lesion focused stereotactic thermocoagulation of focal cortical dysplasia IIB: a new approach to epilepsy surgery? *Seizure* 2014; 23: 475-479.
- [268] Kameyama S, Shirozu H, Masuda H, et al. MRI-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for 100 hypothalamic hamartomas. *J Neurosurg* 2016; 124: 1503-1512.
- [269] Guénot M, Isnard J, Ryvlin P et al. SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: feasibility, safety, and preliminary results. *Epilepsia* 2004; 45: 1368-1374.
- [270] Catenoix H, Manguiere F, Guénot M et al. SEEG-guided thermocoagulations. A palliative treatment of nonoperable partial epilepsies. *Neurology* 2008; 71:1719-1726.
- [271] Catenoix H, Manguiere F, Montavont A et al. Seizures outcome after stereoelectroencephalography-guided thermocoagulations in malformations of cortical development poorly accessible to surgical resection. *Neurosurgery* 2015; 77: 9-15.
- [272] Cossu M, Fuschillo D, Casaceli G et al. Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in the epileptogenic zone: a retrospective study on 89 cases. *J Neurosurg* 2015; 123: 1358-1367.

- [273] Mirandola L, Mai RF, Francione S, Pelliccia V, Gozzo F, Sartori I, Nobili L, Cardinale F, Cossu M, Meletti S, Tassi L. Stereo-EEG: Diagnostic and therapeutic tool for periventricular nodular heterotopia epilepsies. *Epilepsia* 2017; 58(11): 1962-1971.
- [274] Mack MG, Lehnert T, Eichler K, et al. MR-Guided Laser Ablation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2005; 13: 583-594.
- [275] Missios S, Bekelis K, Barnett GH. Renaissance of laser interstitial thermal ablation. *Neurosurg Focus* 2015; 38: E13.
- [276] Wicks RT, Jermakowicz WJ, Jagid JR et al. Laser interstitial thermal therapy for Mesial temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 2016; 79: S83-91.
- [277] Jermakowicz WJ, Kanner AM, Sur S et al. Laser thermal ablation for mesiotemporal epilepsy: analysis of ablation volumes and trajectories. *Epilepsia* 2017; 58: 801-810.
- [278] Wilfong AA and Curry DJ. Hypothalamic hamartomas: optimal approach to clinical evaluation and diagnosis. *Epilepsia* 2013; 54: 109-114.
- [279] Esquenazi Y, Kalamangalam GP, Slater JD et al. Stereotactic laser ablation of epileptogenic periventricular nodular heterotopia. *Epilepsy Res.* 2014; 108: 547-554. [280] McCracken DJ, Willie JT, Fernald BA et al. Magnetic resonance thermometry-guided stereotactic laser ablation of cavernous malformations in drug-resistant epilepsy. *Oper Neurosurg* 2016; 12: 39-48.
- [281] Lewis EC, Weil AG, Duchowny M et al. MR-guided laser interstitial thermal therapy for pediatric drug-resistant lesional epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56: 1590-1598.
- [282] Donos C, Breier J, Friedman E, Rollo P, Johnson J, Moss L, Thompson S, Thomas M, Hope O, Slater J, Tandon N. Laser ablation for mesial temporal lobe epilepsy: Surgical and cognitive outcomes with and without mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2018; 59(7): 1421-1432.
- [283] Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, Câmara RB, Seda L, Baldauf CM, Argentoni M, Baise-Zung C, Forster CR, Mello VA. Extended, one-stage callosal section for treatment of refractory secondarily generalized epilepsy in patients with Lennox-Gastaut and Lennox-like syndromes. *Epilepsia* 2006; 47(2): 371-374.
- [284] Papo I, Quattrini A, Provinciali L, Rychlicki F, Del Pesce M, Paggi A, Ortenzi F, Recchioni MA, Corsi B. Callosotomy for the treatment of drug resistant generalized seizures. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1990; 50: 134-135.

- [285] ROSSI GF, COLICCHIO G, MARCHESI E, POMPUCCI A. CALLOSOTOMY FOR SEVERE EPILEPSIES WITH GENERALIZED SEIZURES: OUTCOME AND PROGNOSTIC FACTORS. *ACTA NEUROCHIR* 1996; VOLUME 138, ISSUE 2, PP 221-227.
- [286] CHANG EF, ROWLAND NC, BARBARO N. CORPUS CALLOSOTOMY: INDICATIONS AND TECHNIQUES. *SCHMIDKE AND SWEET OPERATIVE NEUROSURGICAL TECHNIQUES: INDICATIONS, METHODS, AND RESULTS: SIXTH EDITION, 2012; VOL. 2, PP. 1295-1299.*
- [287] HO AL, MILLER KJ, CARTMELL S, INOYAMA K, FISHER RS, HALPERN CH. STEREOTACTIC LASER ABLATION OF THE SPLENIUM FOR INTRACTABLE EPILEPSY. *EPILEPSY BEHAV CASE REP* 2016; 5: 23–26.
- [288] Nasi D, Iacoangeli M, Di Somma L, Dobran M, Di Rienzo A, Gladi M, Benigni R, Passamonti C, Zamponi N, Scerrati M. Microsurgical endoscopy-assisted anterior corpus callosotomy for drug-resistant epilepsy in an adult unresponsive to vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav Case Rep* 2016; 5: 27-30.
- [289] Smyth MD, Vellimana AK, Asano E, Sood S. Corpus callosotomy—Open and endoscopic surgical techniques *Epilepsia* 2017; 58(Suppl.1): 73–79.
- [290] Turanlı G, Yalnizoğlu D, Genç-Açikgöz D, Akalan N, Topçu M. Outcome and long term follow-up after corpus callosotomy in childhood onset intractable epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006; 22(10): 1322-1327.
- [291] Rathore C, Abraham M, Rao RM, George A, Sankara Sarma P, Radhakrishnan K. Outcome after corpus callosotomy in children with injurious drop attacks and severe mental retardation. *Brain Dev* 2007; 29(9): 577-585.
- [292] Jea A, Vachhrajani S, Johnson KK, Rutka JT. Corpus callosotomy in children with intractable epilepsy using frameless stereotactic neuronavigation: 12-year experience at the Hospital for Sick Children in Toronto. *Neurosurg Focus* 2008; 25(3): E7.
- [293] Morrison G and Duchowny M. Corpus callosotomy. *Textbook of epilepsy surgery* 2008. In: Lueders HO, editor London, Informa Healthcare, pp. 1163-1172.
- [294] Graham D, Tisdall MM, Gill D. Corpus callosotomy outcomes in pediatric patients: A systematic review. *Epilepsia* 2016; 57(7): 1053-1068.
- [295] Asadi-Pooya AA, Sharan A, Nei M, Sperling M R. Corpus callosotomy. *Epilepsy Behav* 2008; 13(2): 271-278.
- [296] Jalilian L, Limbrick DD, Steger-May K, Johnston J, Powers AK, Smyth MD. Complete versus anterior two-thirds corpus callosotomy in children: analysis of outcome. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 6(3): 257-266.

- [297] You SJ, Kang HC, Ko TS, Kim HD, Yum MS, Hwang YS, Lee JK, Kim DS, Park SK. Comparison of corpus callosotomy and vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Brain Dev* 2008; 30(3): 195-199.
- [298] Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima AM, Forster CR, Baise C, Argentoni-Baldochi M. Long-term outcome after callosotomy or vagus nerve stimulation in consecutive prospective cohorts of children with Lennox-Gastaut or Lennox-like syndrome and non-specific MRI findings. *Seizure* 2013; 22(5): 396-400.
- [299] Lancman G, Virk M, Shao H, Mazumdar M, Greenfield JP, Weinstein S, Schwartz TH. Vagus nerve stimulation vs. corpus callosotomy in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: a meta-analysis. *Seizure* 2013; 22(1): 3-8.
- [300] Rolston JD, Englota DJ, Wanga DD, Garciab PA, Changa EF. Corpus callosotomy versus vagus nerve stimulation for atonic seizures and drop attacks: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2015; 51: 13-17.
- [301] Katagiri M, Iida K, Kagawa K, Hashizume A, Ishikawa N, Hanaya R, Arita K, Kurisu K. Combined surgical intervention with vagus nerve stimulation following corpus callosotomy in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016; 158(5): 1005-1012.
- [302] Biraben A and Stefani C. Vagal nerve stimulation as a treatment of epilepsy. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161(1): 128-132.
- [303] Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti RA, Iacoangeli M, Scerrati M. Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure* 2006 Oct; 15(7): 483-490.
- [304] Giordano F, Zicca A, Barba C, Guerrini R, Genitori L. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia*, 2017; 58 Suppl 1: 85-90.
- [305] Kahlow H and Olivecrona M. Complications of vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a single center longitudinal study of 143 patients. *Seizure* 2013; 22(10): 827-833.
- [306] Révész D, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 18(1): 97-104.
- [307] Morris GL III, Mueller WM. *Neurology* 1999; 53: 1731-1737.
- [308] Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, Hassnain KH, Chang ET. Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurosurgery* 2016; 29: 245-353.

- [309] Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*. 2011;115(6):1248-1255.
- [310] Zamponi N, Petrelli C, Passamonti C, Moavero R, Curatolo P. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 2010; 43(1): 29-34.
- [311] Orosz I, McCormick D, Zamponi N, Varadkar S, Feucht M, Parain D, Griens R, Vallée L, Boon P, Rittey C, Jayewardene AK, Bunker M, Arzimanoglou A, Lagae L. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia* 2014; 55(10): 1576-1584.
- [312] Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (4): CD002896.
- [313] Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr* 2013; 13(6): 297-303.
- [314] Okanishi T, Fujimoto A, Nishimura M, Kanai S, Motoi H, Homma Y, Enoki H. Insufficient efficacy of vagus nerve stimulation for epileptic spasms and tonic spasms in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2018; 140: 66-71.
- [315] Panebianco M, Zavanone C, Dupont S, Restivo DA, Pavone A. Vagus nerve stimulation therapy in partial epilepsy: a review. *Acta Neurol Belg* 2016 Sep; 116(3): 241-248.
- [316] Soleman J, Knorr C, Datta A N, Strozzi S, Ramelli G P, Mariani L, Guzman R. Early vagal nerve stimulator implantation in children: personal experience and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2018; 34(5): 893-900.
- [317] Selner AN, Rosinski CL, Chiu RG, Rosenberg D, Chaker AN, Drammeh H, Esfahani DR, Mehta AI. Vagal Nerve Stimulation for Epilepsy in Adults: A Database Risk Analysis and Review of the Literature. *World Neurosurg* 2019; 121: e947-e953.
- [318] Ryvlin P, So EL, Gordon CM, Hesdorffer DC, Sperling MR, Devinsky O, Bunker MT, Olin B, Friedman D. Long-term surveillance of SUDEP in drug-resistant epilepsy patients treated with VNS therapy. *Epilepsia* 2018; 59(3): 562-572.
- [319] Loddenkemper T, Pan A, Neme S, Baker KB, Rezai AR, Dinner DS, Montgomery EB Jr, Lüders HOJ. Deep brain stimulation in epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2001 Nov; 118(6): 514-532.

- [320] Bouwens van der Vlis TAM, Schijns OEMG, Schaper FLWVJ, Hoogland G, Kubben P, Wagner L, Rouhl R, Temel Y, Ackermans L. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for drug-resistant epilepsy. *Neurosurg Rev* 2018; 42(2): 287-296.
- [321] Lee KJ, Jang KS, Shon YM. Chronic deep brain stimulation of subthalamic and anterior thalamic nuclei for controlling refractory partial epilepsy. In: Chang J.W., Katayama Y., Yamamoto T. (eds) *Advances in Functional and Reparative Neurosurgery. Acta Neurochirurgica Supplementum* 2006; vol 99. Springer, Vienna.
- [322] Fisher R, Salanova V, Witt T and the SANTE Study Group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51(5): 899-908.
- [323] Velasco F, Velasco AL, Velasco M, Jiménez F, Carrillo-Ruiz JD, Castro G. Deep brain stimulation for treatment of the epilepsies: the centromedian thalamic target. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97(Pt 2): 337-342.
- [324] Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A, Vercueil L, Fraix V, Chabardes S, Lebas JF, Pollak P. Deep brain stimulation of the corpus luyisi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson's disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy. *J Neurol* 2001; 248 Suppl 3: III37-47.
- [325] Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima AM. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in a prospective cohort of patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2014; 23(1): 6-9.
- [326] Jin H, Li W, Dong C, Wu J, Zhao W, Zhao Z, Ma L, Ma F, Chen Y, Liu Q. Hippocampal deep brain stimulation in nonlesional refractory mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2016; 37: 1-7.
- [327] Seijo FJ, Alvarez-Vega MA, Gutierrez JC, Fdez-Glez F, Lozano B. Complications in subthalamic nucleus stimulation surgery for treatment of Parkinson's disease. Review of 272 procedures. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149(9): 867-875; discussion 876.
- [328] Andrade DM, Zumsteg D, Hamani C, Hodaie M, Sarkissian S, Lozano AM, Wennberg RA. Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology* 2006; 66(10): 1571-1573.
- [329] Boon P, De Cock E, Mertens A, Trinka E. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. *Curr Opin Neurol* 2018; 31(2): 198-210.

- [330] Morace R, Di Gennaro G, Quarato P, D'Aniello A, Mascia A, Grammaldo L, De Risi M, Sparano A, De Angelis M, Di Cola F, Solari D, Esposito V. Deep brain stimulation for intractable epilepsy. *J Neurosurg Sci* 2016; 60(2): 189-198.
- [331] Sprengers M, Vonck K, Carrette E, Marson AG, Boon P. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7:CD008497.
- [332] Sun FT and Morrell MJ. Closed-loop neurostimulation: the clinical experience. *Neurotherapeutics* 2014; 11(3): 553-563.
- [333] Sun FT and Morrell MJ. The RNS System: responsive cortical stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy. *Expert Rev Med Devices* 2014; 11(6): 563-572.
- [334] Lin Y and Wang Y. Neurostimulation as a promising epilepsy therapy. *Epilepsia Open* 2017; 2(4): 371-387.
- [335] Boon P, Vonck K, Van Walleghen P et al. Programmed and magnet induced vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18(5): 402-407.
- [336] Morris GLL 3d. A retrospective analysis of the effect of magnet activated stimulation in conjunction with vagus nerve stimulation therapy. *Epilepsy Behav* 2003; 4(6): 740-745.
- [337] Boon P, Vonck K, Van Rijckevorsel K, El Tahry R et al. A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. *Seizure* 2015; 32: 52-61.
- [338] Hampel K G, Vatter H, Elger C E, Surges R. Cardiac-based vagus nerve stimulation reduced seizure duration in a patient with refractory epilepsy. *Seizure* 2015; 26:81-85.
- [339] Hamilton P, Soryal I, Dhahri P, Wimalachandra W, Leat A, Hughes D, Toghill N, Hodson J, Sawlani V, Hayton T, Samarasekera S, Bagary M, McCorry D, Chelvarajah R. Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR® (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre. *Seizure* 2018; 58: 120-126.
- [340] Heck CN, King-Stephens D, Massey AD et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia* 2014; 55(3): 432-41.
- [341] Geller EB, Skarpaas TL, Gross RE, Goodman RR, et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58(6): 994-1004.

- [342] Kokoszka MA et al. Treatment of medically refractory seizures with responsive neurostimulation: 2 pediatric cases. *J Neurosurg Pediatr* 2018; 21(4): 421-427.
- [343] Engel J, Cascino GD, Ness PCV, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. J. Engel (Ed.), Surgical treatment of the epilepsies, Raven Press, NY 1993: 609-621.
- [344] Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, Sperling MR, Lüders H, Pedley TA; Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE). ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001; 42(2): 282-286.
- [345] Buckingham SE, Chervoneva I, Sharan A, Zangaladze A, Mintzer S, Skidmore C, Nei M, Evans J, Pequignot E, Sperling MR. Latency to first seizure after temporal lobectomy predicts long-term outcome. *Epilepsia* 2010; 51(10): 1987-1993.
- [346] Fauser S, Essang C, Altenmüller DM, Staack AM, Steinhoff BJ, Strobl K, Bast T, Schubert-Bast S, Stephani U, Wiegand G, Prinz M, Brandt A, Zentner J, Schulze-Bonhage A. Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2015; 56(1): 66-76.
- [347] Tanriverdi T, Poulin N, Olivier A. Life 12 years after temporal lobe epilepsy surgery: a long-term, prospective clinical study. *Seizure* 2008; 17(4): 339-349.
- [348] Mihara T, Usui N, Matsuda K, Tottori T, Kondo A, Terada K, Inoue Y. A classification system for verifying the long-term efficacy of resective surgery for drug-resistant seizures. *Epilepsy Res* 2018; 141: 23-30.
- [349] Schmidt D. Time to withdraw AEDs after successful epilepsy surgery. *The Lancet* 2012; 11(9): 745-746.
- [350] Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross JH and TimeToStop Study Group. Timing of Antiepileptic Drug Withdrawal and Long-Term Seizure Outcome After Paediatric Epilepsy Surgery (TimeToStop): A Retrospective Observational Study. *Lancet Neurol* 2012; 11(9): 784-91.
- [351] McHugh JC, Singh, Phillips J, Murphy K, Doherty CP, Delanty N. Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. *Epilepsia*. 2007;48(2):375-378.
- [352] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Ellison DW, Figarella-Branger D, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A. World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Central Nervous System, Revised 4th edition, International Agency for research on Cancer 2016.

- [353] Stone TJ, Rowell R, Jayasekera BAP, Cunningham MO, Jacques TS. Review: Molecular characteristics of long-term epilepsy-associated tumours (LEATs) and mechanisms for tumour-related epilepsy (TRE). *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018 Feb;44(1):56-69. doi: 10.1111/nan.12459. Review.
- [354] Blümcke I, Sarnat HB, Coras R. *Surgical Neuropathology of Focal Epilepsies: Textbook and Atlas.* ed. John Libbey Eurotext, 2015.
- [355] Thom M, Liu J, Bongaarts A, Reinten RJ, Paradiso B, Jäger HR, Reeves C, Somani A, An S, Marsdon D, McEvoy A, Miserocchi A, Thorne L, Newman F, Bucur S, Honavar M, Jacques T, Aronica E. Multinodular and vacuolating neuronal tumors in epilepsy: dysplasia or neoplasia? *Brain Pathol.* 2018 Mar;28(2):155-171. doi:10.1111/bpa.12555
- [356] Pages M, Lacroix L, Tauziède-Espariat A, Castel D, Daudigeos-Dubus E, Ridola V, Gilles S, Fina F, Andreiuolo F, Polivka M, Lechapt-Zalcman E, Puget S, Boddaert N, Liu XQ, Bridge JA, Grill J, Chretien F, Varlet P. Papillary glioneuronal tumors: histological and molecular characteristics and diagnostic value of SLC44A1-PRKCA fusion. *Acta Neuropathol Commun.* 2015 Dec 15;3:85. doi: 10.1186/s40478-015-0264-5.
- [357] Marburger T, Prayson R. Angiocentric glioma: a clinicopathologic review of 5 tumors with identification of associated cortical dysplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Aug;135(8):1037-41. doi: 10.5858/2010-0668-OAR. PubMed PMID: 21809996.
- [358] Reinhardt A, Stichel D, Schimpf D, Sahm F, Korshunov A, Reuss DE, Koelsche C, Huang K, Wefers AK, Hovestadt V, Sill M, Gramatzki D, Felsberg J, Reifenberger G, Koch A, Thomale UW, Becker A, Hans VH, Prinz M, Staszewski O, Acker T, Dohmen H, Hartmann C, Mueller W, Tuffaha MSA, Paulus W, Heß K, Brokinkel B, Schittenhelm J, Monoranu CM, Kessler AF, Loehr M, Buslei R, Deckert M, Mawrin C, Kohlhof P, Hewer E, Olar A, Rodriguez FJ, Giannini C, NageswaraRao AA, Tabori U, Nunes NM, Weller M, Pohl U, Jaunmuktane Z, Brandner S, Unterberg A, Hänggi D, Platten M, Pfister SM, Wick W, Herold-Mende C, Jones DTW, von Deimling A, Capper D. Anaplastic astrocytoma with piloid features, a novel molecular class of IDH wildtype glioma with recurrent MAPK pathway, CDKN2A/B and ATRX alterations. *Acta Neuropathol.* 2018 Aug;136(2):273-291. doi: 10.1007/s00401-018-1837-8.
- [359] Huse JT, Snuderl M, Jones DT, Brathwaite CD, Altman N, Lavi E, Saffery R, Sexton-Oates A, Blumcke I, Capper D, Karajannis MA, Benayed R, Chavez L, Thomas C, Serrano J, Borsu L, Ladanyi M, Rosenblum MK. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. *Acta Neuropathol.* 2017 Mar;133(3):417-429. doi: 10.1007/s00401-016-1639-9.



Commissione Chirurgia della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE)

Ringraziamenti

Stefania BOVA, Simona CAPPELLETTI, Sara CASCIATO, Elisabetta CESARONI, Alfredo D'ANIELLO, Piergiorgio D'ORIO, Alessandro DE BENEDICTIS, Marco DE RISI, Martina DE ROLD, Francesca DIOMEDI CAMASSEI, Vincenzo ESPOSITO, Melissa FILIPPINI, Flavio GIORDANO, Liliana G. GRAMMALDO, Renzo GUERRINI, Eleonora LEOPARDI, Addolorata MASCIA, Roberta MORACE, Sonia MUZZU, Mattia PACETTI, Claudia PASSAMONTI, Pier Paolo QUARATO, Michele RIZZI, Pina SCARPA.

SOMMARIO

Introduzione	2
1. La chirurgia dell'epilessia: definizione e principi generali	3
2. Definizione di farmaco-resistenza e identificazione dei candidati alla chirurgia	6
2.1 Condizioni suscettibili di trattamento chirurgico ("Surgically remediable syndromes")	7
2.2 La selezione del candidato	8
3. Indagini prechirurgiche non invasive	13
3.1 La Video-EEG	13
3.2.1 La Risonanza Magnetica (RM)	15
3.2.2 La Risonanza Magnetica Funzionale (RMf)	17
3.3 La valutazione neuropsicologica in età adulta e pediatrica	19
3.4 La valutazione psicopatologica e della qualità di vita	25
3.5 Le indagini strumentali "supplementari"	28
4. Indagini prechirurgiche invasive	31
4.1 La Stereo-EEG	31
4.2 Gli elettrodi subdurali	35
4.3 Altre metodiche di esplorazione invasiva	38
5. Le tecniche chirurgiche	40
5.1 La chirurgia resettiva	40

5.1.1 Resezioni corticali "individualizzate"	40
5.1.2 Resezioni "standardizzate"	42
5.1.2.1 Chirurgia del Lobo Temporale	42
5.1.2.2 Emisferectomia	46
5.2 Disconnessioni	48
5.2.1 Disconnessioni "individualizzate"	48
5.2.2 Emisferotomia	48
5.3.1 Termocoagulazioni a radiofrequenza (RF-TC) SEEG- guidate	51
5.3.2 Laser ablazione termica interstiziale a guida RM (MRI-GLITT)	52
5.4 Chirurgia palliativa/Neuromodulazione	55
5.4.1 Callosotomia	55
5.4.2 Neuromodulazione	57
5.4.2.1 La stimolazione del nervo vago (VNS)	57
5.4.2.2 La stimolazione cerebrale profonda	60
5.4.2.3 I sistemi di stimolazione closed-loop	63
6. Follow up	65
7. Appendice neuropatologia	69
8. Bibliografia	83