



Commissione LICE per la Chirurgia dell'Epilessia

Responsabile

Giorgio Lo Russo Milano

Membri

Giovanni Broggi Milano
Gabriella Colicchio Roma
Vincenzo Esposito Pozzilli
Renzo Guerrini Firenze
Flavio Giordano Firenze
Pierpaolo Quarato Pozzilli
Guido Rubboli Bologna
Massimo Scerrati Ancona
Roberto Spreafico Milano
Laura Tassi Milano
Paolo Tinuper Bologna



PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI IN CHIRURGIA DELL'EPILESSIA

- 1** Introduzione
- 2** Definizione di chirurgia dell'epilessia
- 3** Definizione di farmaco-resistenza e identificazione dei candidati alla chirurgia
Allegato 3.1: Condizioni suscettibili di trattamento chirurgico
- 4** Indagini prechirurgiche
 - 4.1 Video EEG
 - 4.2.1 Risonanza Magnetica
 - 4.2.2 Risonanza Magnetica Funzionale
 - 4.3.1 Valutazione cognitiva e neuropsicologica nell'infanzia
 - 4.3.2 Valutazione cognitiva e neuropsicologica nell'adulto
 - 4.4 Valutazione psicopatologica e della qualità di vita
 - 4.5 Indagini supplementari (SPECT, PET)
- 5** Indagini prechirurgiche invasive
 - 5.1 SEEG
 - 5.2 Elettrodi subdurali
 - 5.3 Altre metodiche di esplorazione invasiva
- 6** Chirurgia
 - 6.1 Definizione chirurgia curativa/palliativa
 - 6.2 Resezioni individualizzate
 - 6.3 Resezioni standardizzate
 - 6.4.1 Disconnessioni individualizzate
 - 6.4.2 Emisferotomia
 - 6.5 Chirurgia palliativa
 - 6.5.1 Callosotomia
 - 6.5.2 Transezioni subpiali multiple
 - 6.5.3 Stimolazione del nervo vago
 - 6.5.4 Stimolazione cerebrale profonda
- 7** Neuropatologia
- 8** Follow-up
- 9** Appendice 1
- 10** Appendice 2
- 11** Appendice 3
- 12** Ringraziamenti



1. INTRODUZIONE

La Commissione per la Chirurgia dell'Epilessia della LICE propone una sintesi, sotto forma di Percorsi Diagnostico Terapeutici (PDT), delle tecniche e metodologie di studio prechirurgico e di trattamento chirurgico dell'epilessia.

I risultati raggiunti nella terapia di questa malattia (Wiebe et al., 2001; McIntosh et al., 2001; Tonini et al., 2004; Schmidt & Staven, 2009) ed il riconoscimento, in determinati casi, dell'indicazione primaria all'approccio chirurgico, hanno suggerito di riunire quella che è l'esperienza maturata negli ultimi anni dai maggiori Centri italiani per offrire uno strumento agile di consultazione.

La partecipazione di diverse realtà ha inoltre come obiettivo di uniformare e diffondere le tecniche utilizzate così come le metodologie di studio.

Lo scopo 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 di ogni gruppo per un settore delle scienze neurologiche, certo tra i più complessi ma, sicuramente tra i più interessanti e dinamici.



2. DEFINIZIONE DI CHIRURGIA DELL'EPILESSIA

La terapia chirurgia dell'epilessia può essere definita come “il trattamento che utilizzi qualsiasi intervento neurochirurgico con obiettivo primario la terapia delle epilessie focali”:

- ▶ con crisi resistenti al trattamento medico (farmacoresistenza)
- ▶ con crisi controllabili solo con effetti collaterali indesiderati

Lo scopo della chirurgia dell'epilessia è quello di ottenere il massimo sollievo dalle crisi, minimizzare gli effetti collaterali ed evitare le conseguenze a lungo termine delle crisi e della terapia (specie nell'età dello sviluppo), non solo sulla condizione di salute, ma anche sugli aspetti cognitivi, sociali, familiari e lavorativi dei pazienti. Questi aspetti devono essere valutati in ogni singolo caso in relazione a molteplici fattori tra i quali vi sono l'età, la presenza di una eventuale lesione anatomica e la frequenza delle crisi.

Nel percorso che porta alla chirurgia dell'epilessia, è imprescindibile una valutazione del paziente il più completa possibile e finalizzata alla definizione della Zona Epilettogena (la regione corticale da cui originano e da cui diffondono le scariche critiche), da sottoporre ad intervento chirurgico. Per tale motivo l'anamnesi e la valutazione clinica saranno di fondamentale importanza per fornire gli elementi per una ipotesi diagnostica localizzatoria. Questi elementi unitamente alle neuroimmagini ed allo studio neurofisiologico, con o senza indagini invasive, potranno permettere di porre le indicazioni per l'intervento chirurgico sulla base delle correlazioni anatomo-elettro-cliniche,

Quando si dimostri la presenza di una lesione strutturale in relazione con le crisi, occorrerà valutare l'opportunità di un intervento risolutivo, prescindendo da rigidi criteri di farmaco resistenza. In questi casi infatti le possibilità di controllo farmacologico delle crisi sono generalmente più limitate. Il criterio di farmacoresistenza va quindi bilanciato, nei casi lesionali, con il concetto di “indicazione all'intervento”.

Se da un'approfondita valutazione prechirurgica non risultasse indicata una chirurgia “curativa”, potranno essere presi in considerazione, a seconda dei casi, i differenti tipi di interventi “palliativi”.

In ultima analisi il fine dell'intervento è quello di migliorare la qualità della vita.



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

Definizione

Non esiste una definizione universalmente accettata di farmaco resistenza. Quella recentemente proposta dalla "ILAE Commission on Therapeutic Strategies" è che l'epilessia sia definita farmaco-resistente sulla base del fallimento, nel raggiungere una duratura libertà dalle crisi, di due farmaci ben tollerati, scelti ed utilizzati in modo appropriato (Kwan et al., 2009).

Possono essere definiti tre gradi di farmaco-resistenza:

- ▶ grado 1: resistenza a un farmaco primario;
- ▶ grado 2: resistenza a due farmaci primari utilizzati in sequenza o in combinazione;
- ▶ grado 3: resistenza a tre farmaci primari utilizzati in sequenza o combinazione (Perucca 1998).

E' ormai noto (Kwan and Brodie 2000) che dopo l'introduzione di un primo farmaco si ottiene un controllo delle crisi in circa il 45% dei pazienti; aggiungendo un secondo farmaco si può ottenere un controllo solo in un altro 13% dei casi e, aggiungendo un terzo farmaco, risponderà solo un ulteriore 1%.

In pratica quindi, dopo l'utilizzo di tre farmaci a dosi corrette, un 40% dei pazienti può già essere giudicato farmaco-resistente. Ipotizzando che ogni modificazione di terapia, per raggiungere la dose ottimale di farmaco e per valutarne l'efficacia, necessita in media di almeno 7-8 mesi, il tempo di due anni di osservazione appare congruo. All'interno di questo periodo di tempo dovrebbe idealmente essere compreso anche il tempo necessario per completare le indagini utili a definire la Zona Epilettogena. Occorre inoltre considerare che la farmaco-resistenza può essere evidente già all'inizio della malattia, mentre in altri casi può comparire dopo anni di controllo delle crisi, oppure assumere un andamento intermittente (Schmidt and Losher 2005).

Il periodo di osservazione di due anni può essere modificato in situazioni in cui la farmaco-resistenza può essere appurata più precocemente come in presenza di lesioni altamente epilettogene, ad esempio le lesioni tumorali a basso grado della serie gliale, la sclerosi temporale mesiale, alcune malformazioni dello sviluppo corticale.

In campo neuropsichiatrico invece non esistono né una durata minima dell'epilessia né un'età minima per definire un paziente farmaco-resistente (Cross et al. 2006, Gupta et al. 2006). 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 (Cross, 2006). La semeiologia in questa fascia di età è variabile, poco standardizzabile e non riconducibile sempre ai metodi di indagine propri dell'età adulta (Nordli, 1997). Epilessie focali o multilobarie 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 oroalimentari (Hamer, 1999; Wyllie, 1996). 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 (Gupta, 2006; Jonas, 2005). 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 (Cross, 2006).

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 originanti dalla Zona Epilettogena 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. Un intervento precoce è cruciale, nelle encefalopatie epilettiche, al fine di limitare il rischio di arresto o regressione delle funzioni cognitive che è 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 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 del bambino più piccolo sono maggiori.

In linea generale, nei casi in cui un paziente con epilessia focale manifesti crisi stereotipate o lateralizzate e/o con evidenza di focalità e/o con RM 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, la sede della ipotetica Zona Epilettogena per poter proporre una terapia chirurgica in tempi brevi. Lo studio delle correlazioni anatomo-elettro-cliniche, che sono assolutamente individuali per ogni singolo paziente, consentirà una prima definizione della sede e dell'estensione della Zona Epilettogena e di conseguenza una prima valutazione pre-chirurgica. Aspetti particolari in caso di patologie psichiatriche gravi, malattie neurologiche progressive o sindromi genetiche andranno valutati singolarmente.

In sintesi il candidato "ideale" ha un'epilessia focale di recente insorgenza, una Zona Epilettogena ben delimitata, in regioni corticali al di fuori di aree altamente funzionali.



ALLEGATO 3.1

CONDIZIONI SUSCETTIBILI DI TRATTAMENTO CHIRURGICO

Definizione

Vi è una grande variabilità di fattori eziologici nelle epilessie di interesse chirurgico. Anche se singoli quadri possono avere una differente rappresentazione, in termini di frequenza nei bambini e negli adulti, nella maggior parte dei casi ritroviamo gli stessi fattori in queste due popolazioni. Alcune eziologie sono associate a quadri sindromici e a modalità di epilettogenesi altamente caratteristici (per esempio l'encefalite di Rasmussen, la displasia corticale focale, la malattia di Sturge-Weber, la sclerosi tuberosa) che devono essere tenuti in considerazione nella pianificazione del trattamento chirurgico. Va sottolineato tuttavia che la mancata dimostrazione di un'alterazione cerebrale, in un'epilessia focale farmaco-resistente, non preclude a priori l'indicazione per una valutazione prechirurgica.

Epilessia temporale associata a sclerosi temporale mesiale. Forse la forma più descritta e più frequente in chirurgia dell'epilessia. Si riscontra in una percentuale di casi superiore alla media della popolazione generale operata e si caratterizza per la presenza in anamnesi di convulsioni febbrili, la cui associazione con la sindrome tuttavia non è ancora chiarita (causa? effetto?). Negli ultimi anni sempre più frequenti le descrizioni che dimostrano la coesistenza di una displasia architetturale (Kuzniecky et al. 1999, Salanova et al. 2004).

Displasia corticale focale. Esistono numerose forme di displasia corticale (Palmini et al. 2004): la forma meglio conosciuta, nota come Displasia di Taylor, o tipo IIA e IIB (senza o con cellule balloniformi), presenta alcune caratteristiche ormai ben definite: aspetto in RM tipico, elevato numero di crisi, il più delle volte in corso di sonno, attività EEG peculiare (Tassi et al. 2002), localizzazione per lo più extratemporale ed ottimo outcome dopo intervento chirurgico. Inoltre le correlazioni anatomo-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 (Gupta et al. 2006). 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.

Neoplasie glioneuroni a basso grado. I disembrioneuroepiteliomi ed i gangliogliomi sono i tumori più frequentemente associati ad una epilessia focale farmaco-resistente. Raramente mostrano una crescita tumultuosa, o recidive dopo l'intervento. Sono più frequentemente localizzati nel lobo temporale e si possono associare alla presenza di una displasia corticale (Prayson et al. 2008). L'outcome è estremamente favorevole, soprattutto nei casi in cui si associa una cortectomia alla lesionectomia (Blümcke and Wiestler 2002, Giulioni et al. 2006).

Polimicrogiria. La polimicrogiria è spesso bilaterale e tende a coinvolgere le regioni perirolandiche e perisilviane (Guerrini, 2000). A differenza di quanto osservato in lesioni distruttive o in altre lesioni displasiche, la corteccia polimicrogirica può tendere a mantenere un buon livello funzionale e la sua ablazione può pertanto determinare importanti deficit neurologici (Guerrini, 2000). Le epilessie associate a polimicrogiria hanno una estrema variabilità di espressione e sono spesso associate a crisi generalizzate e ad anomalie EEG multifocali o generalizzate, potenzialmente sottese da aree polimicrogiriche multiple, non visibili alla risonanza magnetica. In alcuni casi una remissione età correlata delle crisi può essere osservata, in particolare quando si configura la sindrome polimicrogirica multilobare, emiparesi ed epilessia con punte onde continue durante il sonno. Per l'insieme di queste caratteristiche ogni approccio chirurgico all'epilessia associata a polimicrogiria deve essere particolarmente cauto.

Sclerosi Tuberosa. E' una sindrome caratterizzata quasi sempre da malformazioni cerebrali multiple (Cross et al. 2006). Tuttavia, in alcuni bambini può essere presente una zona epilettogena singola, o una zona epilettogena ben identificabile responsabile di tutte le crisi o della grande maggioranza di esse. In casi selezionati, pertanto, può essere ipotizzata una resezione singola o un approccio chirurgico in più fasi (Weiner et al. 2006).

Displasia corticale multilobare ed emisferica. Anomalie istologiche analoghe a quelle della displasia corticale focale, possono coinvolgere più lobi o un intero emisfero (Emimegalencefalia). Il coinvolgimento multilobare predomina in genere nelle regioni posteriori (posterior quadrant dysplasia) (D'Agostino et al. 2004). L'esordio dell'epilessia appare essere tanto più precoce quanto più estesa è la lesione. L'emisindrome neurologica derivante dall'interessamento emisferico varia in relazione al grado di anomalia strutturale. Anche il grado di compromissione cognitiva e di interferenza dell'attività epilettica con le funzioni dell'emisfero controlaterale, apparentemente indenne, è variabile.

L'emisferectomia o l'emisferotomia sono gli interventi più utilizzati per trattare l'epilessia associata a displasie emisferiche estese. (Villemure et al. 2000).

Sindrome di Sturge-Weber. Crisi ad esordio molto precoce, specialmente con tendenza ad essere frequenti e/o prolungate, possono più facilmente associarsi ad un'emiparesi progressiva o a compromissione cognitiva. Questi casi devono essere tempestivamente indirizzati in un centro specializzato e valutati per una opzione chirurgica (Cross et al. 2006). Sia una resezione focale che una emisferectomia o emisferotomia sono possibili a seconda dei casi. La valutazione clinica e anatomica possono guidare la scelta della strategia chirurgica molto più di quella neurofisiologica, spesso di difficile interpretazione. La complessità delle anomalie vascolari tipiche della sindrome, richiedono una particolare expertise in neurochirurgia.

Amartoma ipotalamico. Gli amartomi ipotalamici possono determinare epilessia resistente con crisi gelastiche, dacristiche e crisi di caduta (Castro et al. 2007). Alcuni pazienti presentano un quadro sindromico che include anche pubertà precoce, disturbi comportamentali e deficit cognitivo. I principali approcci chirurgici prevedono l'asportazione microchirurgica, la deconnessione neuroendoscopica (Delalande et al. 2003) e la radiochirurgia stereotassica (Regis et al. 2006). Non vi è consenso su quale approccio sia da favorire (Cross et al. 2006).

Encefalite cronica di Rasmussen. L'esordio delle manifestazioni cliniche di questa sindrome è tipicamente in età scolare. Il follow-up dei bambini affetti richiede una particolare attenzione e competenza medica e chirurgica fin dalle prime fasi (Bien et al. 2005; Cross et al. 2006; Gupta et al. 2006). L'emisferotomia o l'emisferectomia rappresentano il solo trattamento efficace per la sindrome epilettica progressiva associata e vanno programmate tempestivamente al fine di limitare le conseguenze delle crisi e della diffusione dell'attività epilettica alle strutture non coinvolte nel processo primario (Villemure et al. 2000).

Angiomi cavernosi. Queste malformazioni vascolari sono quelle che più frequentemente si associano ad una epilessia focale farmaco-resistente. Esistono sia isolate che multiple e nel secondo caso sono associate ad una mutazione genetica (Liguori et al. 2008). La percentuale di pazienti con ottimo outcome dopo l'intervento supera l'80%. Sembra che la rimozione dell'emosiderina perilesionale favorisca la guarigione (Bauman et al. 2007).

4. INDAGINI PRE-CHIRURGICHE

4.1 VIDEO-EEG

Definizione

La registrazione Video-EEG consente di valutare le correlazioni elettro-cliniche delle crisi, grazie all'osservazione della semeiologia critica e delle modificazioni elettroencefalografiche concomitanti. Tale indagine diagnostica, oggi ampiamente diffusa, permette di ottenere molteplici e preziose informazioni sul singolo paziente, per cui è utilizzata in ambito epilettologico non solo durante le indagini pre-chirurgiche. (Cascino 2002, Cross et al. 2006, Gupta et al. 2006, Nordli 2006).

Scopo ed indicazioni

Il monitoraggio in regime di ricovero generalmente è necessario nei pazienti adulti nei quali la frequenza critica non è sufficientemente elevata da rendere proficuo uno studio in regime ambulatoriale. La durata media delle registrazioni è di 4-10 giorni.

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

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

- ▶ *attività 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 puntute e la loro localizzazione;
- ▶ *critica (quando registrata).* La sua espressione elettrica può essere assai differente: nessuna modificazione visibile, reazione d'arresto diffusa o localizzata o predominante in una determinata sede, appiattimento localizzato del tracciato, 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 deve essere sempre correlata alle informazioni semeiologiche e cliniche concomitanti;
- ▶ *post-critica.* La presenza di una depressione dell'attività elettrica e di anomalie lente, immediatamente dopo un episodio critico, permette a volte di localizzare ulteriormente le regioni cerebrali maggiormente implicate.

I montaggi dei pazienti vengono eseguiti col collodio misurando il paziente secondo il Sistema Internazionale 10-20. Montaggi "ridotti" per pazienti pediatriche devono essere effettuati solo nei primi mesi di vita (al massimo fino a sei

mesi). Possono essere utilizzati elettrodi soprannumerari come gli elettrodi zigomatici o sovraorbitari o, in casi selezionati, elettrodi seminvasivi come gli sfenoidali, in relazione alle caratteristiche del paziente. La poligrafia dovrà essere eseguita secondo le necessità cliniche.

Generalmente viene attuata una graduale riduzione della terapia antiepilettica (evitando se possibile un decremento drastico onde evitare l'insorgenza di crisi diverse da quelle abituali), per facilitare l'insorgenza delle crisi. La riduzione dovrebbe incominciare dai farmaci a più breve emivita.

Durante il monitoraggio si possono effettuare diverse prove di attivazione quali

- ▶ Iperpnea
- ▶ Stimolazione Luminosa Intermittente
- ▶ Deprivazione di sonno: totale in pz adulti e collaboranti, parziale in pz pediatrici o poco collaboranti.

Interrogatorio per-critico: se la durata dell'episodio critico è sufficiente si esamina il pz in modo esaustivo, se invece fosse breve, si possono eseguire test a distanza oppure test frazionati nelle diverse crisi.

Nel corso di un evento critico bisogna:

- identificare il più presto possibile l'evento e non posizionarsi fra la telecamera ed il pz;
- evitare di mascherare le caratteristiche cliniche della crisi se fosse necessaria un'azione di contenzione del pz;
- descrivere dettagliatamente i segni clinici critici osservati durante la crisi secondo la sequenza temporale in cui avvengono
- esaminare il pz 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 una rottura del contatto, dell'orientamento spazio-temporale del pz, delle funzioni linguistiche, delle variazioni neurovegetative, del comportamento motorio e degli eventuali disturbi della memoria.

La refertazione di una registrazione Video-EEG è lunga e complessa e deve essere il frutto di una discussione che prenda in esame tutti gli aspetti sopraesposti, dal momento che la sua conclusione deve indicare o la possibilità di un iter pre-chirurgico o, addirittura, la definizione della Zona Epilettogena e di conseguenza l'indicazione di quali regioni corticali dovranno essere interessate dall'atto chirurgico.

4.2.1 RISONANZA MAGNETICA (RM)

Definizione

Nell'ambito dello studio pre-chirurgico delle epilessie focali farmaco-resistenti, lo studio di Risonanza Magnetica risulta oggi imprescindibile. Per ottenere il massimo rendimento da questo esame occorre che venga guidato da una ipotesi di localizzazione della zona epilettogena, formulata sulla base dei dati elettro-clinici a disposizione. In questo senso la collaborazione tra epilettologo e neuradiologo permetterà di effettuare un esame mirato per ogni singolo paziente.

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 altamente funzionali.

Protocollo proposto per la RM in epilessia

1. Assiali SE convenzionali, ≤ 3 mm,
2. FSE FLAIR T2W, ≤ 3 mm, almeno in due piani (preferenzialmente coronale e sagittale)
3. Coronale FSE T2W, ≤ 3 mm
4. Coronale FSE IR T1W, ≤ 3 mm,
5. 3D volumetrica Gradient echo T1W (*SPGR, FFE, TFE, TFLASH, MP-RAGE*) con ricostruzione nei tre piani.

Note:

- a) per i bambini (0-24 mesi) i parametri vanno ottimizzati utilizzando TR e TE più lunghi rispetto a quelli utilizzati negli adulti
 - b) Questi protocolli sono utilizzabili a 1,5T o 3T. Sul magnete a 3T i parametri di ogni sequenza devono essere ottimizzati in relazione al più alto campo magnetico.
 - 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) La somministrazione di mezzo di contrasto è necessaria qualora si sospetti un processo espansivo, anche se di piccole dimensioni.
 - e) Le tecniche di RM in diffusione, in particolare la trattografia (DTI) sono ora utilizzate frequentemente 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.
- Di particolare utilità per lo studio pre-chirurgico è la fusione delle immagini RM morfologiche con quelle funzionali.

(ILAE Neuroimaging Commission 1998, Gomez et al. 2000, Barkovich et al. 2001, Colombo et al. 2003, Bernasconi et al. 2004).

4.2.2. RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE (fRM)

Definizione

E' una metodica di Risonanza Magnetica che evidenzia l'attivazione funzionale di aree corticali. Possono essere studiati con fRM sia compiti specifici fisiologici che le modificazioni patologiche legate alle crisi.

Scopo ed indicazioni

Nell'ambito dello studio prechirurgico delle epilessie farmaco-resistenti, la scelta delle prove da effettuare, durante fMRI, andrebbe accuratamente valutata sulla base dell'eventuale lesione/malformazione e della probabile zona epilettogena del singolo paziente.

E' 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 e mnesiche.

Esiste un protocollo per la valutazione di linguaggio e memoria nell'epilessia (Deblaere 2002), e la letteratura ha evidenziato come i risultati della fMRI siano ben correlati a quelli ottenuti con il test di Wada per quanto riguarda la lateralizzazione emisferica del linguaggio. Inoltre consente la localizzazione delle aree coinvolte nelle diverse funzioni linguistiche, informazione non ricavabile con il test di Wada (Abou-Khalil 2002).

Analogamente e forse ancora più complessa è la valutazione della memoria, in cui lo stesso test di Wada presenta già 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 (Golby 2002). 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, 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 registrata.

Di seguito un possibile protocollo di acquisizione con tre task fMRI:

- ▶ sequenza di centratura (1')
 - ▶ posizionamento della sequenza Gradient-Echo EPI (TR 3000+1" di pausa, TE 52, FA 90, 30 slices contigue di 4 mm sul piano CA-CP o perpendicolari all'asse dell'ippocampo, matrice 128*128, FOV 256) (1')
 - ▶ spiegazioni al paziente (1')
 - ▶ acquisizione della prima task fMRI (100 sequenze EPI, una ogni 4 secondi). Ogni 5 scan si alternano due diverse condizioni di attivazione e una di controllo (6'40")
 - ▶ spiegazioni al paziente (1')
 - ▶ acquisizione della seconda task fMRI (6'40")
 - acquisizione di sequenza Gradient Echo T2* a buona risoluzione sui piani della EPI (matrice 256*256, FOV 256) (3')
 - ▶ spiegazioni al paziente (1')
 - ▶ acquisizione della terza task fMRI (6'40")
 - ▶ eventuale ripetizione di una task fMRI che si considera critica (6'40")
 - ▶ acquisizione di sequenza T1 volumetrica (MPRAGE con voxel isotropico di 1 mm) (5')
- totale 38 minuti

In tutte le prove la condizione di controllo è rappresentata dalla croce di fissazione con silenzio e il soggetto è invitato a concentrarsi sulla propria respirazione.

Particolare attenzione andrà posta per l'immobilizzazione del capo nelle prove motorie, se possibile con cuscino a decompressione cervicale e sulla fronte.



4.3.1 VALUTAZIONE COGNITIVA E NEUROPSICOLOGICA NELL'INFANZIA

La valutazione neuropsicologica del bambino nel corso del suo iter pre-chirurgico e nel follow-up post-operatorio è essenziale, tenendo conto che lo sviluppo cognitivo ha almeno tanta importanza quanto la guarigione dalle crisi.

Scopo ed indicazioni

In età evolutiva i candidati alla chirurgia dell'epilessia hanno un'alta incidenza di disturbi neuropsicologici e del comportamento. 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-chirurgico.

Deve essere chiarito, sia negli intenti di chi programma l'intervento che 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 (Cross et al. 2006, Gupta et al. 2006, Wyllie et al. 1996.).

Nell'**Appendice 1** sono riportati alcuni protocolli e scale di valutazione utilizzati nell'infanzia.

4.3.2 VALUTAZIONE COGNITIVA E NEUROPSICOLOGICA NELL'ADULTO

Anche per la popolazione adulta la figura del neuropsicologo rientra nel team multidisciplinare di specialisti che hanno il compito di selezionare i pazienti candidati all'intervento chirurgico e di controllare l'andamento nel tempo delle funzioni cognitive.

In generale si utilizza una batteria di test neuropsicologici nell'iter prechirurgico per i seguenti fini:

1) Identificazione della corteccia sede di eventuale disfunzione. Tale dato è importante poiché eventuali disfunzioni cognitive "focali" (zona di deficit funzionale) possono contribuire indirettamente all'identificazione della corteccia cerebrale sede della zona epilettogena.

La concordanza o meno dell'eventuale deficit cognitivo con le aree corticali ipotizzate sede dell'epilettogenesi può condizionare l'indicazione chirurgica, la necessità di ricorrere a indagini invasive o la strategia chirurgica.

2) Valutazione dei rischi di deficit di memoria come conseguenza della resezione del lobo temporale. La valutazione neuropsicologica è particolarmente importante nella chirurgia del lobo temporale poiché questo, principalmente nelle sue strutture mesiali (ippocampo, paraippocampo, corteccia entorinale) è di primaria importanza per le funzioni mnesiche. Nella maggior parte dei pazienti destrimani (con supposto emisfero sinistro dominante per il linguaggio) la memoria verbale e la visuo-spaziale siano rispettivamente controllate dal lobo temporale sinistro e destro: il rilevare un deficit di memoria discordante per lato rispetto alla zona epilettogena (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 assoluta all'intervento chirurgico o comunque richiedere una integrazione diagnostica (Test di Wada con iniezione intracarotidea di amobarbital sodico) (Jones et al., 1993; Loring, 1997; Shorvon et al., 2004).

3) Determinazione della dominanza emisferica, nei casi dubbi. Il neuropsicologo è parte dell'equipe multidisciplinare che partecipa all'esecuzione del test di Wada. Tale test si esegue iniettando nell'arteria carotide interna, mediante cateterismo femorale, un barbiturico a rapida azione (amobarbital sodico) che inibisce per alcuni minuti le funzioni di un emisfero cerebrale, mimando l'effetto di un intervento chirurgico. Nel corso di tale inibizione, evidenziata da una plegia degli arti controlaterali all'emisfero inibito, 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 (Meador, Loring, 2005). Somministrando al paziente anche test di memoria la procedura è utile nel valutare la "riserva mnesica" dopo intervento chirurgico.

4) Valutazione dell'aspetto cognitivo del paziente a intervalli regolari nel tempo dopo l'intervento neurochirurgico. Può essere utile, oltre che nella gestione clinica del paziente in questione, anche per ottimizzare/modificare nel tempo le strategie chirurgiche in altri pazienti (Shorvon et al., 2004).

Data l'assenza di una batteria di test condivisa da tutti, nell'**Appendice 2** sono riportati protocolli e scale di valutazione attualmente in uso in alcuni Centri Italiani:



4.4 VALUTAZIONE PSICOPATOLOGICA E DELLA QUALITÀ DI VITA

Definizione

Le epilessie risultano associate ad un'ampia varietà di disturbi psicopatologici, disordini emotivi e tratti di personalità disfunzionali.

L'esperienza clinica e dati di letteratura anche non recenti hanno evidenziato come una psicopatologia di rilevanza psichiatrica possa costituire una controindicazione ad un intervento chirurgico dell'epilessia e che, nonostante la scomparsa delle crisi dopo l'intervento, la percentuale di suicidi e di mancato inserimento sociale persistano elevati (Boylan et al. 2004; Derry et al. 2000; Devinsky et al. 2005, Meldolesi et al. 2006).

Scopo ed indicazioni

Rilevare la presenza di componenti psicopatologiche che, al di là del risultato chirurgico, possano squilibrare ulteriormente una eventuale patologia psichiatrica. La conoscenza della struttura di personalità del paziente permetterà di determinarne la compliance, durante la fase diagnostica e, in fase post-chirurgica, di prevedere la possibilità di ricostituire un diverso pattern di comportamento per il nuovo assetto raggiunto. Anche nella popolazione pediatrica è sempre necessaria una valutazione psichiatrica pre-chirurgica, non ai fini di esclusione delle indicazioni all'intervento ma al fine di contribuire al meglio alla definizione degli obiettivi della chirurgia relativamente alla qualità della vita del paziente ed alle aspettative sui risultati dell'intervento.

La ripetizione ad uno, due e più anni dopo l'intervento chirurgico permette un'analisi longitudinale degli effetti dell'intervento neurochirurgico sugli aspetti psicopatologici, emotivi, di personalità e sulla qualità della vita dei pazienti operati.

Nonostante ci sia un sostanziale accordo sulla premessa fatta, non c'è finora un unico protocollo di studio collaudato e condiviso. Nell'**Appendice 3** si riportano quindi i protocolli attualmente in uso in alcuni Centri Italiani.



4.5 INDAGINI SUPPLEMENTARI

Definizione

Le tecniche di imaging funzionale di seguito illustrate vengono definite supplementari in quanto il loro ambito di utilizzo nelle varie epilessie e la loro affidabilità ed attendibilità nella valutazione prechirurgica non riscuotono un consenso unanime. Tali tecniche possono essere utili nel fornire ulteriori dati a conferma dei risultati forniti dalle metodiche precedentemente illustrate (in particolare EEG, video-EEG ed RM).

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. E' 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 iperperfusa in fase intercritica, è specifico della zona epilettogena (Lee et al. 2000)

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 (Barba et al. 2007, Juni et al. 1998).

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 (Juni et al. 1998).

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 (Bruggemann et al. 2004).

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 (Lee et al. 2000; Barba et al. 2007).

PET (Tomografia ad Emissione di Protoni)

La Tomografia ad Emissione di Protoni (PET) rappresenta la prima tecnica di neuroimaging funzionale utilizzata nella valutazione dell'epilessia parziale farmacoresistente. Alla fine degli anni '70, in era preRM, venne studiato l'utilizzo del Fluorodesossiglucosio marcato con l'isotopo ^{18}F (^{18}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 O₂ 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. Tuttavia la PET a differenza della SPECT viene generalmente 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}FDG rappresenta 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 in relazione all'area epilettogena riportato in letteratura 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 (Kahane et al. 1999).
- ▶ 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 (Debets et al. 1997).

Più recentemente sono stati utilizzati due 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 (Merlet et al. 2004).

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. Le indagini PET attraverso l'uso di nuovi traccianti hanno però permesso di acquisire nuove conoscenze fisiopatologiche riguardanti sia il metabolismo cerebrale che la neurotrasmissione (Koepp et al. 2000). Inoltre i sistemi di fusione delle immagini attualmente 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.



5. INDAGINI PRE-CHIRURGICHE INVASIVE

5.1 STEREO-EEG

Definizione

La Stereo-Elettro-Encefalo- Grafia (SEEG) è una metodologia di registrazione invasiva dell'attività elettrica cerebrale, che utilizza elettrodi intracerebrali impiantati stereo tatticamente, introdotta nella metà del secolo scorso dalla Scuola di S.te Anne di Parigi (Bancaud et al. 1965; Munari et al. 1994).

Scopo ed indicazioni

È riservata a quei pazienti in cui le correlazioni anatomico-elettro-cliniche delle indagini non invasive non consentono di localizzare con precisione la Zona Epilettogena. La strategia d'impianto si basa comunque sulla formulazione di una ipotesi localizzatoria e va pertanto individualizzata in base alle esigenze del singolo malato.

Vanno esplorate le strutture da cui si ipotizza che origini la scarica critica e quelle verosimilmente sede della sua successiva organizzazione, eventuali lesioni di cui si suppone un ruolo nella genesi delle crisi e le strutture, corticali o sottocorticali, ad alto significato funzionale.

Vengono utilizzati 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.

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 in materiale Risonanza Magnetica-compatibile (es.: platino-iridio).

Per la pianificazione delle traiettorie degli elettrodi (Cossu et al, 2005 a), l'impiego di una tele-angiografia cerebrale stereotassica e stereoscopica (ottenuta in anestesia generale e con casco fissato mediante punte transossee) e di un set di immagini di Risonanza Magnetica 3D, opportunamente coregistrato con l'angiografia, consente di soddisfare la doppia esigenza dell'accurato raggiungimento delle strutture desiderate e del rendere minimo il rischio di sanguinamento intracranico (traiettorie avascolari).

L'impianto degli elettrodi viene eseguito preferibilmente in una procedura separata, in anestesia generale, dopo avere riposizionato il casco nella stessa posizione della procedura angiografica. Per la realizzazione stereotattica dell'impianto si possono utilizzare tool-holders (griglie forate, braccetti ad arco), ovvero dispositivi robotizzati computer-assistiti. 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.

Il monitoraggio Video-SEEG viene realizzato durante il giorno e il sonno notturno al fine di registrare almeno un episodio critico spontaneo. Se necessario si può ridurre la terapia farmacologica. Dopo la registrazione delle crisi si procede alla realizzazione delle stimolazioni elettriche intracerebrali (Munari et al. 1993) con il seguente schema:

- ▶ 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.

A monitoraggio concluso, dopo un periodo che è in media di 8-10 giorni, gli elettrodi ed i relativi mezzi di fissazione vengono rimossi in anestesia locale negli adulti collaboranti, in anestesia generale nei bambini e negli adulti non collaboranti (Cossu et al. 2005 b).

Complicanze e limiti

Non vengono riportati decessi nelle recenti serie pubblicate o morbilità in seguito alla procedura angiografica. Le complicazioni intorno al 5-6% sono principalmente di tipo emorragico (4%). Queste possono richiedere o meno la rimozione chirurgica dell'ematoma ed in relazione alla sede di insorgenza possono manifestarsi deficit neurologici temporanei o permanenti. Le infezioni rappresentano una complicazione molto rara. In una serie recente (Cossu et al. 2005) in 215 procedure sono descritte 12 complicazioni (5,6%) con deficit permanenti in seguito ad emorragia cerebrale in 2 pazienti.

Risultati

In genere una esplorazione Stereo-EEG conduce ad un intervento chirurgico nel 95% dei casi.

Nei pazienti sottoposti ad indagini invasive l'inquadramento epilettologico è solitamente molto impegnativo, come capita 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. 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 i sistemi altamente funzionali.

5.2 ELETTRODI SUBDURALI

Definizione

L'esplorazione subdurale consiste nell'applicazione di elettrodi sulla superficie cerebrale.

Scopo ed indicazioni

Lo scopo dell'esplorazione invasiva con elettrodi subdurali è quella della registrazione diretta dell'attività elettrica cerebrale e del mappaggio delle funzioni corticali tramite stimolazione.

Le indicazioni all'impiego dell'esplorazione subdurale sono simili a quelle della Stereo-EEG. A differenza della Stereo-EEG, l'esplorazione subdurale non può raggiungere target profondi, come la corteccia intrasulcale, l'ippocampo, o lesioni epilettogene sottocorticali (ad es. doppia corteccia, eterotopie nodulari), ma può ricoprire estese aree corticali superficiali. Con opportuni accorgimenti tecnici, è possibile anche testare regioni basali, mesiali, interemisferiche e la superficie dell'insula.

L'impianto non richiede l'esecuzione preliminare di un'angiografia stereotassica. Il piano di esplorazione viene deciso di comune accordo fra neurologi e neurochirurghi e riportato preoperatoriamente su uno schema. La craniotomia viene disegnata sulla base dell'esposizione corticale ritenuta necessaria ed eseguita in anestesia generale. All'apertura della dura, la corteccia cerebrale esposta viene fotografata con apparecchio digitale a risoluzione di almeno 3 megapixel. Vengono quindi posizionati gli elettrodi, disponibili in due forme: strip, ovvero sottili strisce di materiale plastico trasparente e flessibile contenente una fila di elettrodi, oppure grid, vale a dire una serie di elettrodi disposti su una superficie quadrata o rettangolare del medesimo materiale. Le dimensioni delle strip e grid, così come la distanza interelettroica (0,5-1 cm), sono variabili a seconda delle necessità. Una volta posizionati, gli elettrodi vengono assicurati ai margini durali con punti di sutura: la superficie cerebrale viene nuovamente fotografata per documentare la posizione dei singoli elettrodi. Le grid sono disegnate per coprire vaste superfici corticali. Le strip invece possono essere fatte scivolare lungo la superficie corticale, in zone non direttamente visibili dopo craniotomia: possono quindi essere usate per testare regioni basali del lobo frontale, temporale od occipitale e le regioni mesiali ed interemisferiche. Le strip possono anche essere utilizzate sulla superficie insulare, dopo apertura microchirurgica della scissura silviana. Ai fini del corretto riconoscimento degli elettrodi, vengono accuratamente riportati sullo schema preoperatorio i codici-colore che identificano univocamente i vari cavi provenienti dagli elettrodi stessi. La craniotomia viene chiusa come d'uso. I cavi vengono tunnelizzati sottocute e fatti fuoriuscire a relativa distanza dall'incisione cutanea. Al termine dell'intervento, ancora in anestesia, vengono posizionati sullo scalpo 19 elettrodi ad ago (RM compatibili) secondo S.I. 10-20 per consentire la simultanea registrazione dell'EEG di superficie e di profondità. La durata media dell'intervento è di 3 ore. E'opportuno eseguire post-operatoriamente una TC ed una RMN volumetrica; con appositi software di fusione e ricostruzione 3D; tali esami forniscono, oltre alle fotografie digitali, un mezzo estremamente attendibile per localizzare correttamente gli elettrodi impiantati. Il paziente viene quindi ricoverato nel laboratorio per la monitoraggio video-EEG dell'attività elettrica di veglia e di sonno e soprattutto per la registrazione delle crisi spontanee. In casi selezionati, al fine di facilitare l'insorgenza di crisi epilettiche, può essere utile una cauta riduzione della terapia farmacologica antiepilettica. Dopo aver registrato le crisi si eseguono le stimolazioni elettriche, soprattutto utili nella definizione delle aree eloquenti, utilizzando i seguenti parametri: treni di impulsi, 50/sec, 1 msec, 0,2-15 mA, durata 1-10 secondi.

Complicanze e limiti

L'infezione costituisce il rischio maggiore dell'impianto di elettrodi subdurali: serie recenti riportano un'incidenza variabile fra il 3 ed il 12% (Hamer et al. 2002, Burneo et al. 2006, Johnston et al. 2006, Musleh et al. 2006). Una meticolosa tecnica chirurgica, al fine di prevenire fistole liquorali, mantiene bassa l'incidenza di infezioni. Un altro rischio è costituito dalla formazione di raccolte ematiche, ma la loro incidenza è in generale minore dell'infezione.

Risultati

Gli elettrodi subdurali consentono la localizzazione di focolai epilettogeni su estese aree corticali, permettendo inoltre un accurato mappaggio funzionale delle stesse aree. È consigliabile che l'impianto non duri oltre i 10 giorni, termine oltre il quale aumenta il rischio di complicanze (Hamer et al. 2002). Alla riapertura della craniotomia, vengono eseguite contestualmente la rimozione degli elettrodi e l'asportazione della zona epilettogena.



5.3 ALTRE METODICHE DI ESPLORAZIONE INVASIVA

Definizione scopo ed indicazioni.

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 stereotassica-stereoscopica. 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 (McCarthy et al. 1991). 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). Per ovviare al minor numero di elettrodi di profondità impiantabili, possono essere realizzate esplorazioni combinate con elettrodi subdurali (Spencer et al. 1990).

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 anestesiolgici.



6. CHIRURGIA

6.1 DEFINIZIONE DI CHIRURGIA PALLIATIVA/CURATIVA

Definizione

Attualmente gli approcci chirurgici utilizzati nel trattamento delle Epilessie Farmacoresistenti sono di tre tipi:

Ablazioni

Disconnessioni

Neuromodulazione.

Tali diversi approcci si differenziano anche per i risultati che possono offrire.

“Curativo”, secondo l’accezione anglosassone, teso all’abolizione completa delle crisi: ablazioni e disconnessioni.

La relativamente recente storia di queste ultime, richiede una conferma nel tempo.

“Palliativo”, teso alla riduzione, dell’intensità e della frequenza delle crisi epilettiche non alla loro soppressione

Il razionale è quello di limitare o impedire la propagazione della scarica elettrica e di diminuire l’eccitabilità neuronale sopprimendo sistemi facilitanti o esaltando sistemi inibenti.

La neuromodulazione è “Palliativa” come anche la callosotomia, la transezione subpiale multipla e la DBS.



6.2 RESEZIONI INDIVIDUALIZZATE

Definizione

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 anatomo-elettro-clinici e funzionali del caso in questione. Esempi di resezione standardizzata nelle epilessie temporali sono la lobectomia temporale antero-mesiale e l'amigdalipopectomia selettiva (Schramm, 2008, v. altrove in questo documento).

Il concetto di resezione chirurgica individualizzata è invece strettamente legato all'identificazione della Zona Epilettogena in base al bilancio anatomo-elettro-clinico di ogni singolo paziente (Lo Russo et al. 2003; Caicoya et al. 2007).

Scopo ed indicazioni

Il grado di individualizzazione risulterà quindi direttamente proporzionale all'accuratezza con la quale è stata definita la Zona Epilettogena. L'accuratezza di questa definizione, e quindi 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 (Zona Epilettogena), sia relativamente a quelle da escludere (aree eloquenti). Tuttavia, possono ugualmente usufruire di questo approccio anche i pazienti studiati senza indagini invasive, le cui caratteristiche anatomo-elettro-cliniche suggeriscano con ragionevole margine di confidenza un'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. Tuttavia, tenendo conto di fattori prevalentemente anatomo-chirurgici, si possono schematicamente riconoscere diverse tipologie di individualizzazione della resezione:

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).

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).

Resezione lobare

Resezione estesa ad un intero lobo cerebrale.

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 (Lo Russo et al, 2006).

Complicanze e limiti

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 (Sasaki-Adams & Hadar, 2008; González-Martínez & Bingaman 2008). Complicazioni neuropsicologiche (Alpherts et al, 2008) e psichiatriche possono rappresentare l'aggravamento di sintomatologia preesistente all'intervento mentre si evidenziano raramente sintomi di nuova insorgenza.

Risultati

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 (Lo Russo, 2006).



6.3 RESEZIONI STANDARDIZZATE

Lobectomia temporale antero-mesiale, Amigdalopsectomia

Definizione

È l'intervento di rimozione della porzione mesiale del lobo temporale (amigdala e ippocampo), eventualmente associato ad una più o meno ampia rimozione della neocorteccia temporale.

Scopo e indicazioni

Ottenere la cura chirurgica delle forme di epilessia temporale, in particolar modo di quelle associate a sclerosi mesiale, in cui le correlazioni anatomico-elettro-cliniche identificano la zona epilettogena nella corteccia temporale mesiale. 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.

Vengono impiegati essenzialmente due tipi di intervento, sulle cui relative indicazioni non si è attualmente raggiunto un consenso: la amigdalopsectomia selettiva e la neocortico-amigdalopsectomia. La tecnica maggiormente impiegata per l'amigdalopsectomia selettiva è quella di Yasargil (Yasargil et al. 1985) che comporta la rimozione dell'amigdala e dell'ippocampo attraverso l'apertura microchirurgica della scissura silviana. Questo elegante intervento implica il risparmio della neocorteccia temporale, ma è stato criticato sia per motivi tecnici che epilettologici (Kahane et al. 2002). Maggiormente diffusa risulta essere la neocortico-amigdalopsectomia, che associa alla rimozione delle componenti mesiali un'asportazione più o meno estesa della neocorteccia temporale. La procedura non richiede usualmente l'impiego di elettrocorticografia intraoperatoria, poiché l'estensione della rimozione neocorticale viene stabilita preoperatoriamente; l'uso della neuro-navigazione non è strettamente necessario. Viene effettuata 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 reperti 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.

Complicanze e limiti

La mortalità operatoria è prossima allo zero. La morbidità permanente è molto contenuta, pari a circa il 3%, e comprende emiparesi, deficit campimetrici maggiori di una quadrantanopsia, deficit del 3° e 4° nervo cranico, disfasia (Engel et al. 2003).

Risultati

L'epilessia temporale costituisce la forma di epilessia con la migliore prognosi chirurgica; si stima che mediamente due casi su tre siano seizure-free dopo la chirurgia (Engel et al. 2003).

Emisferectomia

Definizione

Asportazione di uno degli emisferi cerebrali.

Scopo ed indicazioni

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.

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

- ▶ 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".

Età ideale i primi due-tre anni di vita. Ottimi risultati sulle crisi si ottengono nella seconda infanzia con minori miglioramenti delle funzioni cognitive e motorie.

La presenza di un danno anatomico-funzionale bilaterale influenza negativamente la prognosi e limita notevolmente l'indicazione ad una emisferectomia (Di Rocco, Tamburrini 2006).

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) (Adams et al. 2000, Schramm 2002, Di Rocco and Tamburrini 2006).

In anestesia generale, incisione alla linea mediana temporo-fronto-parieto-occipitale ed ampio sportello osseo.

Tre sono le 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 ed esposizione del Corpo Calloso, callosotomia ed otturazione del 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 emimegalencefalie, 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: emidecorticazione ed emicorticectomia:

- ▶ Emidecorticazione: 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'emisferectomia 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.

Intervento "maggiore" che deve prevedere monitoraggio pre e perioperatorio esteso delle perdite ematiche, della coagulazione, degli elettroliti, della temperatura, etc (Di Rocco and Tamburrini 2006).

Complicanze e limiti

Precoci: mortalità per emorragia ed idrocefalo 6-7%; casistiche più recenti riportano il 2-3%. Idrocefalo 5-10%, infezioni 5%.

Tardive: idrocefalo, emosiderosi, deterioramento neurologico, sono presenti in percentuali importanti (20-30%) nelle vecchie casistiche; sono dimezzate e tendenti a diminuire nelle casistiche più recenti che confermano l'assenza di emosiderosi (Holthausen et al. 1997, Delalande et al. 2004, Di Rocco and Tamburrini 2006)

Risultati

Controllo delle crisi 80-90%, classi di Engel I e II. Motilità: è possibile un notevole recupero, in relazione all'età dell'intervento. Sviluppo cognitivo: miglioramento delle performance in rapporto ai livelli di partenza. Globale miglioramento della qualità della vita (Holthausen et al. 1997, Di Rocco and Tamburrini 2006).



6.4.1 DISCONNESSIONI INDIVIDUALIZZATE

Definizione

Separazione anatomica-funzionale, anziché asportazione, del tessuto epilettogeno per il quale viene preservata la vascolarizzazione.

Scopo ed indicazioni

L'esigenza di realizzare interventi di disconnessione è sorta con l'obiettivo di ridurre le complicanze degli interventi di emisferectomia (v. altrove in questo documento), in omaggio all'assunto che la disconnessione di una determinata struttura è funzionalmente equivalente alla sua rimozione. Del pari, più o meno estese disconnessioni sub-emisferiche, 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 (Chabardès et al. 2008; Smith et al. 2004) o di estese resezioni multilobari infra-retrosilviane (Daniel et al. 2004; Daniel et al. 2007), con potenziale sviluppo di raccolte extracerebrali, idrocefalo, emosiderosi.

In linea di massima, la tecnica microchirurgica ricalca l'approccio intraventricolare impiegato per le tecniche di deconnessione emisferica, opportunamente adattate per la realizzazione della deconnessione desiderata. Così, a titolo esemplificativo, per una deconnessione 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.

Risultati e Complicanze

In linea teorica i risultati di queste procedure dovrebbero ricalcare quelli dei corrispondenti interventi resettivi mentre le complicanze dovrebbero essere più contenute. Tuttavia il numero di questi interventi è ancora molto limitato e ciò impedisce di disporre di dati consolidati.

Indicazioni particolari

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 (Procaccini et al. 2006).



6.4.2 EMISFEROTOMIA

Definizione

L'emisferotomia rappresenta un'alternativa alla emisferectomia (exeresi emisferica) e consiste nella disconnessione dell'emisfero epilettogeno dalle strutture sottocorticali.

Scopo ed indicazioni

In letteratura sono riportate tre differenti tecniche di emisferotomia 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 (Villemure and Mascott 1995), 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.

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 subpiale del lobo occipitale e del lobo frontale residuo.

Emisferotomia peri-insulare: 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 (Schramm et al. 1995). 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 (Shimizu and Maehara 2000) 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 (1997) 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 verticale: questa tecnica, proposta da Delalande nel 1992 (Delalande et al. 2001), 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 asportare le strutture temporomesiali. L'intervento si conclude con la disconnessione del lobo frontale e occipitale. Daniel propone una variante della tecnica che consiste nel raggiungimento del ventricolo laterale attraverso un approccio interemisferico (Daniel et al. 2003).

Complicanze e limiti

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 (Daniel et al. 2003).

Risultati

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.



6.5 CHIRURGIA PALLIATIVA

6.5.1 CALLOSOTOMIA

Definizione

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 (Papo et al. 1990; Rossi et al. 1996; Cukiert et al. 2006)

Scopo ed indicazioni

Tra le indicazioni di questa tecnica disconnettiva ricordiamo:

- ▶ Crisi con caduta atoniche (drop attack) o toniche
- ▶ Crisi generalizzate tonico-cloniche (Lennox Gastaut)
- ▶ Assenze atipiche con caduta
- ▶ Crisi parziali complesse (origine frontale)

Tecniche utilizzate:

- ▶ Callosotomia completa: include il corpo calloso, la commissura anteriore, la commissura dorsale e ventrale dell'ippocampo, la massa intermedia.
- ▶ 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 della commissura anteriore) e dello splenio. Scarsamente utilizzata per l'epilessia.

Metodiche utilizzate:

- ▶ Stereotassia
- ▶ Microchirurgia
- ▶ Radiochirurgia

Risultati

I risultati riportano una riduzione dal 50% all'80% della frequenza delle crisi, in particolare di quelle con caduta (Morrison & Duchowny, 2008).

Non sembrano influenzati dall'entità della sezione del calloso: la tecnica suggerita con maggior consenso è la callosotomia anteriore. Attualmente la tecnica di sezione maggiormente utilizzata è quella microchirurgica, limitato o abbandonato è l'uso della procedura stereotassica, da validare ancora la metodica radiochirurgica (Feichtinger et al. 2006).

Effetti collaterali e complicanze

- ▶ Sindrome da disconnessione: anomia tattile unilaterale, emialessia sinistra ed aprassia unilaterale. E' frequente nella callosotomia completa.
- ▶ Deficit della memoria recente: presente, solitamente in forma lieve o transitoria, nella commissurotomia frontale e nella anteriore. Queste ultime due procedure sono oggi preferite alla prima per evitare la sindrome acuta o cronica da disconnessione (risparmio dello splenio).
- ▶ 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, conflitto interemisferico, entità della retrazione (danno corticale)



6.5.2 TRANSEZIONI SUBPIALI MULTIPLE

Definizione

Tecnica introdotta da Morrel e Hanbery nel 1969 per il trattamento delle epilessie focali localizzate in corrispondenza della corteccia motoria o delle aree del linguaggio. Essa consiste nella selettiva interruzione delle fibre intracorticali ad orientamento orizzontale, preservando l'architettura colonnare (verticale e radiale, con inclusa vascolarizzazione) (Morrel and Hanbery 1969, Morrel 1973, Schramm et al. 2002).

Scopo ed indicazioni

Impedire la capacità di generare eventi parossistici "sincroni" capaci di esprimersi come spike, mantenendo la capacità dello stesso tessuto di mediare transazioni e funzioni fisiologiche. Può essere considerata come una tecnica di disconnessione diretta sul complesso epilettogeno per impedirne lo sviluppo di quella sincronia necessaria per generare una scarica epilettica. (Spencer et al. 2002).

In sintesi, è riconosciuta un'efficacia della procedura laddove una chirurgia resettiva non è giudicata possibile in caso di epilessie focali, ma questa necessita ancora di validazione come metodica "stand alone" (non associata a resezione).

Dati recenti indicano la possibile utilizzazione di tale metodica nella Sindrome di Landau-Kleffner (afasia epilettica acquisita) (Mikati et al. 2005)

Complicanze e limiti

Deficit neurologici aggiuntivi sono attesi almeno nel 25% dei casi trattati, anche se la maggior parte con esito transitorio (Schramm et al. 2002)



6.5.3 STIMOLAZIONE DEL NERVO VAGO (VNS)

Definizione

La stimolazione del nervo vago è considerata un trattamento per i pazienti affetti da epilessia farmacoresistente sia in età adulta che pediatrica per cui sia stato escluso o rifiutato un trattamento chirurgico curativo.

Scopo ed indicazioni

La riduzione della frequenza delle crisi epilettiche e il miglioramento della qualità della vita del paziente. La VNS non si sostituisce ma si aggiunge alla terapia medica.

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 qui originano numerose proiezioni diffuse alla corteccia cerebrale che sembrano in grado di interagire con i meccanismi di sincronizzazione e desincronizzazione dell'attività elettrica corticale. Non è inoltre ancora noto il profilo del paziente responder (Ben-Menachen et al. 1999; Ryclicki et al. 2006).

Tecnica di impianto: l'intervento chirurgico viene effettuato in anestesia generale. 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 tunnelizzati sottocute e connessi al generatore degli impulsi che viene alloggiato in una tasca sottocutanea, preventivamente preparata in sede sottoclaveare (Biraben and Stefani 2005). 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; garantisce, infatti, un miglior risultato estetico (Ryclicki et al. 2006).

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

Lo stimolatore vagale viene acceso circa un mese dopo l'intervento. Alla stimolazione, continua ma ciclica, il paziente avverte una sensazione in gola e si percepisce raucedine mentre parla. L'intensità di stimolazione 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.

Fra i parametri di stimolazione maggiormente utilizzati: frequenza 30 c/s, 500 microsec per singolo impulso; cicli: 30" on 5' off (lento), 7" on 20" off (rapido).

Il generatore di impulsi va cambiato all'esaurimento delle batterie (Ryclicki et al. 2006; Biraben and Stefani 2005).

Complicanze e limiti

Gli effetti indesiderati della 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 complicanze principali della VNS riguardano le infezioni (0,2-0,5%) che richiedono la rimozione del sistema di stimolazione per poter curare il paziente molto meno frequenti sono rotture e malfunzionamenti (Ben-Menachen et al. 1999; Biraben and Stefani 2005; Ryclicki et al. 2006).

Risultati

La stimolazione non è immediatamente efficace ma, quando vi è un risultato (in genere nell'arco del primo anno di trattamento) questo tende ad incrementarsi per alcuni mesi e quindi a rimanere stabile. 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. In studi controllati in pazienti con epilessie focali farmacoresistenti, la percentuale di responder (pazienti con riduzione delle crisi di almeno il 50%) alla VNS è risultato pari in media al 27%, una differenza significativa rispetto alla risposta placebo (15%). La VNS può risultare efficace anche in pazienti con epilessie generalizzate. Solo una piccola percentuale dei pazienti (2-5%) ottiene la completa scomparsa delle crisi e spesso dopo vari anni di trattamento. 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 (Ben-Menachen et al. 1999; Alexopoulos et al. 2006 Ryclicki et al. 2006).



6.5.4 STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA (DBS)

Definizione

Molti pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente non sono candidati per l'intervento di resezione del tessuto epilettogeno. La stimolazione elettrica di differenti strutture del sistema nervoso centrale rappresenta un'alternativa e la stimolazione di strutture cerebrali profonde (DBS: Deep Brain Stimulation) è una procedura in fase di validazione.

Scopo ed indicazioni

Per il trattamento dell'epilessia sono state individuate differenti strutture cerebrali profonde:

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 (Lee et al. 2006).

Nucleo talamico centro-mediano (CM): nel 1987 Velasco riporta una marcata riduzione delle crisi su cinque pazienti con epilessia farmaco-resistente. 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 (Velasco et al. 2006).

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 (Benabid et al. 2001).

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 spike 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.

Il meccanismo d'azione della DBS consisterebbe in un'inibizione corticale antidromica coinvolgente l'area epilettogena. 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 (Loddenkemper et al. 2001).

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 il target utilizzato può essere differente (talamo anteriore, CM, STN, ipotalamo posteriore, 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 ed 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 craniectomia 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.

Complicanze e limiti

La DBS come tutte le procedure di neuro modulazione 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. E' da considerare anche la possibilità del malfunzionamento del sistema di stimolazione (Seijo et al., 2007).

Risultati

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 (Andrade et al. 2006).



7. NEUROPATOLOGIA

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 trattamento, 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.

Il protocollo si applica particolarmente alla diagnostica della sclerosi ippocampale e alle malformazioni dello sviluppo corticale. Per quanto riguarda la diagnostica dei tumori (ivi inclusi i Disembrioneuroepiteliomi e GanglioGliomi) si fa riferimento alle procedure diagnostiche ed alla classificazione della World Health Organization 2007 (Louis et al.2007).

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

1. **Fissazione:** il pezzo anatomico viene fissato per un tempo adeguato in rapporto alle sue dimensioni (in genere 24-72 ore) in una delle seguenti soluzioni.

- Formalina tamponata al 10%
- Paraformaldeide al 4% in tampone fosfato
- Liquido di Carnoi

Tempi molto prolungati di fissazione anche se possono non influenzare le normali colorazioni istologiche di routine, potrebbero ridurre l'immunoreattività per alcuni anticorpi specifici.

2. **Campionamento:** il patologo misura e descrive il pezzo effettuando prelievi il più possibile perpendicolari alla superficie corticale da esaminare. Oltre al (ai) pezzi preservati, fissati ed inclusi si potranno conservare frammenti di tessuto congelati a -80 per eventuali studi biomolecolari o genetici; per tale scopo è comunque assolutamente necessario avere sezioni adiacenti al pezzo congelato per verificare che sia rappresentativo della patologia riscontrata onde evitare falsi positivi o negativi.

3. **Inclusione:** in paraffina secondo gli schemi usuali adottati nei singoli laboratori.

4. **Taglio:** sezioni seriate da 3-10 micron. Si consiglia di montare le sezioni su vetrini pretrattati (con adesivo tissutale o carica elettrostatica) soprattutto quando si devono eseguire reazioni immunoistochimiche per evitare che le sezioni si staccino dai vetrini. Le sezioni possono essere anche tagliate mediante vibratomo o criostato ma comunque devono essere conservate (anche a scopo medico legale) almeno alcune sezioni in paraffina significative per la diagnosi.

5. **Colorazione:** le sezioni di ogni pezzo chirurgico saranno colorate almeno con Ematossilina Eosina. In base all'aspetto morfologico osservato ed in considerazione della diagnosi presunta, il patologo deciderà su quali sezioni effettuare altre colorazioni (e.g. Nissl /Tionina; Luxol Fast Blue, Kliver-Barrera, Bielchowsky etc.)

Immunoistochimica: alcuni dei seguenti anticorpi sono ritenuti indispensabili e quindi da eseguire su tutti i preparati, altri possono essere utili a seconda della patologia sospetta

- Anticorpo contro la proteina gliofibrillare acida (GFAP)
- Anticorpo contro i neurofilamenti
- Anticorpo contro proteine associate ai microtubuli (MAP2)
- Anticorpo contro proteine nucleari (NeuN)
- Anticorpo contro sinaptofisina
- Anticorpo contro tuberina
- Anticorpo contro Cd34.

Altre reazioni immunocitochimiche aggiuntive sono a discrezione del laboratorio

Risultati

Tumori

Come già detto, la diagnosi dovrà seguire i criteri della WHO (2007) per i quali vi è un generale consenso.

Più complicata è la diagnosi di sclerosi ippocampale e quella delle malformazioni corticali in particolare delle displasie. Per queste patologie, sulla base dei dati di letteratura e delle discussioni frequentemente impostate in ambito della ILAE, vengono proposti i seguenti criteri diagnostici.

Sclerosi ippocampale

Questa diagnosi deve essere formulata solo quando vi è la scomparsa o la riduzione dei neuroni piramidali in uno dei settori del Corno d'Ammonio (CA). La dispersione delle cellule dei granuli del giro dentato e la gliosi più o meno marcata dell'ippocampo sono da considerare reperti accessori ma di per sé, se isolati, non diagnostici (Blümcke et al. 2007).

Bisogna quindi ricercare i seguenti criteri:

- ▶ riduzione (dispersione) delle cellule di CA1 e CA3 e ilo, anche con preservazione di CA2
- ▶ dispersione delle cellule dei granuli del giro dentato
- ▶ gliosi più o meno marcata dell'ippocampo

La presenza della sola gliosi viene definita come Gliosi ippocampale ma **non** come Sclerosi ippocampale.

La diagnosi di sclerosi ippocampale sarà possibile solo a patto che le strutture ippocampali sopra citate siano chiaramente riconoscibili. Tuttavia talvolta il pezzo anatomico può essere frammentato o mal definibile; in questo caso il pezzo dovrà essere classificato come **non valutabile**.

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

Malformazioni corticali

Sotto questo termine si includono un numero notevole di alterazioni della corteccia che molto spesso non presentano difficoltà di diagnosi anche perché frequentemente già ipotizzate dagli esami neuroradiologici (doppia corteccia, eterotopie nodulari, ecc.). Per quanto riguarda le polimicrogirie ci si atterrà alla classica differenziazione delle due forme: a quattro strati e non laminate (unlayered).

Di più difficile e non univoca diagnosi sono le displasie corticali (più o meno focali) (Tassi et al. 2002, Palmini et al. 2004).

Per brevità descrittiva viene riportata una tabella riassuntiva con le caratteristiche istologiche delle forme classificate.

Classificazione	Neuroni eterotopici nella sostanza bianca	Alterata Laminazione	Cellule giganti	Cellule Dismorfiche	Cellule Balloniformi
Eterotopie Neuronali	si	no	no	no	no
Tipo IA (AD)	si/no	si	no	no	no
Tipo IB (CD)	si/no	si	si	no	no
Tipo IIA (Taylor 1)	si	si	si	si	no
Tipo IIB (Taylor 2)	si	si	si	si	si

Legenda; AD = displasia architetturale; CD = displasia citoarchitetturale ; Taylor = displasia di Taylor.

Uno degli aspetti più critici è la valutazione dei neuroni eterotopici nella bianca (EN). E' in generale molto difficile che in corso di una diagnosi di routine un laboratorio di anatomia patologica o Neuropatologia possa eseguire una quantificazione accurata dei neuroni nella bianca che richiederebbe giorni e procedure statistiche complesse. La valutazione di neuroni eterotopici dovrà essere formulata sulla base dell'esperienza e del riscontro di numerose cellule nella parte profonda della sostanza bianca. In questi casi le cellule sono ben visibili con anticorpi anti MAP2 e NeuN che facilitano la diagnosi.



8. FOLLOW UP

Definizione

L'outcome chirurgico deve essere valutato ad intervalli seriatati ed un risultato definitivo deve essere stabilito ad almeno 12 mesi dall'intervento. La classificazione utilizzata è quella proposta da Engel (Engel 1987).

Non esiste un consenso sul timing dei controlli, sugli esami da realizzare e sulla gestione della terapia. In genere la terapia, in caso di controllo delle crisi, viene mantenuta stabile per almeno un anno, anche se nei bambini minime riduzioni possono essere considerate già a sei mesi dall'intervento.

Sarebbe inoltre utile valutare, oltre all'outcome sulle crisi, la rilevanza dell'intervento sulla vita sociale lavorativa e scolastica dei pazienti (QoL) (Lüders 2007).

Nella popolazione pediatrica bisognerà considerare con grande attenzione le acquisizioni neuro-psico-motorie e lo sviluppo cognitivo del bambino, gli eventuali disturbi del comportamento e dell'umore e l'integrazione psico-sociale (Cross, 2006; Gupta, 2006; Wyllie, 1996).

Scopo ed indicazioni

I pazienti devono essere rivisti dopo l'intervento chirurgico, ad intervalli seriatati nel tempo e con i seguenti esami: visita neurologica, test neuropsicologici, valutazione psichiatrica, EEG, RM (con protocollo da definire in relazione alle caratteristiche del paziente e dell'eventuale lesione riscontrata).

Nel corso del controllo clinico verrà valutata la frequenza delle crisi, se ancora presenti, la loro semiologia (uguale o diversa da quella pre-chirurgica), la presentazione circadiana (sonno/veglia). Si valuteranno inoltre gli esami ematochimici (in particolare i dosaggi dei farmaci) richiesti alla dimissione dall'intervento ed eventuali altri esami strumentali (per esempio Campo Visivo Computerizzato per interventi temporo-parieto-occipitali).

Nel caso di persistenza di crisi, il follow-up verrà adattato al singolo paziente, tenendo conto comunque del timing per il controllo della RM nei pazienti con lesioni tumorali.

I controlli vanno realizzati nel tempo. Un possibile schema è il seguente:

- 3 mesi:** RM solo per pazienti con lesioni tumorali di grado II WHO o superiore.
- 6 mesi:** test neuropsicologici, 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), visita neurologica, valutazione psichiatrica.
- 1 anno:** EEG, visita neurologica.
- 2 anni:** test neuropsicologici, EEG, RM (per i pazienti con lesioni tumorali), visita neurologica, valutazione psichiatrica.
- 3 anni:** EEG, visita neurologica.
- 4 anni:** EEG, visita neurologica.
- 5 anni:** test neuropsicologici, EEG, RM (per i pazienti con lesioni tumorali), visita neurologica, valutazione psichiatrica.
- 10 anni:** RM (per i pazienti con lesioni tumorali), visita neurologica.

Per la popolazione pediatrica è bene effettuare una valutazione neuropsicologica ad ogni controllo.



9. APPENDICE 1

Scale di valutazione cognitiva e neuropsicologica nell'infanzia

Età prescolare < 4 anni (2 sedute con il bambino, una seduta con i genitori)

- Scala di sviluppo: Griffith's
- Linguaggio:
 - Test Primo Linguaggio
 - Primo vocabolario del bambino (questionario, autosomministrazione genitori)
- Scala di competenze adattative: Vineland

Età prescolare > 4 anni (3 sedute 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 di competenze adattative: Vineland

Età scolare (2-3 sedute)

- Scala intellettiva: WISC
- Linguaggio:
 - test di denominazione (non c'è taratura) (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 di competenze adattative: Vineland

10. APPENDICE 2

Scale di valutazione cognitiva e neuropsicologica nell'adulto

Neuromed IRCCS Pozzilli

WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale)

scala di Oldfield

memoria

lista parole di Rey

(rievocaz. immediata)

(rievocazione differita)

breve racconto

(rievocaz. immediata)

(rievocazione differita)

figura di Rey

(rievocaz. immediata)

(rievocazione differita)

digit span (diretto)
corsi span (diretto)

linguaggio

fluenza fonetica
fluenza semantica
test dei Gettoni

attenzione

matrici attenzionali
trail making A
trail making B
trail making A - B

abilità visuo-spaziali

figura di Rey (copia)

funzioni esecutive

matrici di Raven

Policlinico "A.Gemelli" U.C.S.C., Roma

Prove di memoria

Rievocazione della Figura di Rey
Apprendimento di coppie di parole
RAVLT richiamo immediato
RAVLT richiamo differito

Analisi visuospaziale ed attenzione

Barrage semplice
Barrage Doppio (MFTC)

Prassia

Copia della Figura di Rey

Test di livello

Matrici Colorate Progressive di Raven:
Analogie

Linguaggio

Denominazione di nomi (BADA)
Denominazione di verbi (BADA)

Test frontali

StroopTest
Induzioni Regole Temporal

Scala WAIS-R:

11. APPENDICE 3

Valutazione psicopatologica e della qualità di vita

Policlinico "A.Gemelli" U.C.S.C., Roma

La valutazione psicodinamica è strutturata a partire da un colloquio clinico e dalla somministrazione ed elaborazione di una batteria di test .

- ▶ Colloquio clinico
- ▶ Psicodiagnostico di H. Rorschach
- ▶ Test della figura umana secondo K. Machover
- ▶ WAIS-R

Neuromed IRCCS Pozzilli

La valutazione si svolge in tre fasi successive:

- ▶ TO: valutazione prechirurgica
- ▶ T1: a 1 anno circa dall'intervento
- ▶ T2: a 2 anni circa dall'intervento
- ▶ T3: a 5 anni dall'intervento

I pazienti con QI superiore a 70 vengono sottoposti a:

- ▶ Analisi dello stato clinico (i.e. presenza/assenza di disturbi psicopatologici, di disturbi del comportamento o di disordini emotivi);
- ▶ Definizione diagnostica sui cinque assi del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM);
- ▶ Somministrazione della SCID I e SCID II;
- ▶ Consegna delle scale psicometriche e di valutazione della qualità della vita (QOL).

I pazienti vengono invitati a compilare le seguenti scale psicometriche e di QOL:

- ▶ Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI);
- ▶ State-Trait Anxiety Inventory (STAI);
- ▶ State-Trait Anger Expression Inventory (STAXI);
- ▶ Beck's Depression Inventory (BDI);
- ▶ Toronto Alexithymia Scale (TAS-20);
- ▶ Temperament Character Inventory (TCI-125);
- ▶ Personal Meaning Questionnaire (PMQ);
- ▶ Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-31);
- ▶ World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-100);
- ▶ Intervista sulla controllabilità delle crisi.

Ospedale S. Paolo, Besta e Niguarda, Milano

- ▶ Colloquio libero (che comprende l'anamnesi alla ricerca di disturbi psichiatrici presenti o riferiti in anamnesi con DSM e somministrazione della scala BPRS (durata circa 60 minuti).
- ▶ Scala di valutazione della qualità della vita (QL-I).

Se sono presenti disturbi psichiatrici in anamnesi o attuali, a seconda della loro diagnosi, si somministrano le seguenti scale di valutazione:

- ▶ SANS+SAPS (per pazienti psicotici);
- ▶ HAM-D (pazienti con disturbi dell'umore);
- ▶ HAM-A (pazienti con disturbi di ansia);
- ▶ Y-BOCS (per pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo).



12. RINGRAZIAMENTI

<i>Luisa</i>	<i>Antinori</i>	Roma
<i>Carmen</i>	<i>Barba</i>	Firenze
<i>Valentina</i>	<i>Barbieri</i>	Milano
<i>Cristina</i>	<i>Bertin</i>	Milano
<i>Gabriella</i>	<i>Bottini</i>	Milano
<i>Nadia</i>	<i>Colombo</i>	Milano
<i>Massimo</i>	<i>Cossu</i>	Milano
<i>Daniela</i>	<i>Di Giuda</i>	Roma
<i>Concezio</i>	<i>Di Rocco</i>	Roma
<i>Giorgio</i>	<i>Fagioli</i>	Bologna
<i>Stefano</i>	<i>Francione</i>	Milano
<i>Lorenzo</i>	<i>Genitori</i>	Firenze
<i>Marco</i>	<i>Giulioni</i>	Bologna
<i>Liliana</i>	<i>Grammaldo</i>	Pozzilli
<i>Tiziana</i>	<i>Granata</i>	Milano
<i>Carlo</i>	<i>Marras</i>	Milano
<i>Nicolò</i>	<i>Meldolesi</i>	Pozzilli
<i>Monica</i>	<i>Morbi</i>	Milano
<i>Pina</i>	<i>Scarpa</i>	Milano
<i>Lilia</i>	<i>Volpi</i>	Bologna



BIBLIOGRAFIA

- Abou-Khalil B, Schlaggar BL. (2002) Is it time to replace the Wada test? *Neurology*; 59: 160–161
- Adams CBT (2000) Hemispherectomy. In Kaye AH, Black PM (Eds) *Operative Neurosurgery*: Churchill Livingstone, Oxford, Vol. II, pp. 1285-1291.
- Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bingaman WE. (2006) Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmaco-resistant epilepsy. *Seizure*;15(7):491-503
- Alpherts WC, Vermeulen J, van Rijen PC, da Silva FH, van Veelen CW; Dutch Collaborative Epilepsy Surgery Program. (2008) Standard versus tailored left temporal lobe resections: differences in cognitive outcome? *Neuropsychologia* 46: 455-460.
- Andrade DM, Zumsteg D, Hamani C, Hodaie M, Sarkissian S, Lozano AM; Wennberg RA. (2006) Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology* 66(10): 1571-3.
- Bancaud J, Talairach J, Bonis A, Schaub C, Szikla G, Morel P, Bordas-Ferrer M. (1965) *La Stéréo-Électroencéphalographie dans L'Épilepsie. Informations Neurophysiopathologiques Apportées par L'Investigation Fonctionnelle Stéréotaxique*. Masson, Paris.
- Barba C, Di Giuda D, Policicchio D, Bruno I, Papacci F, Colicchio G. (2007) Correlation between provoked ictal SPECT and depth recordings in adult drug-resistant epilepsy patients. *Epilepsia* 48(2):278-85.
- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. (2001) Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology*; 57: 2168-78.
- Baumann CR, Acciarri N, Bertalanffy H, Devinsky O, Elger CE, Lo Russo G, Cossu M, Sure U, Singh A, Stefan H, Hammen T, Georgiadis D, Baumgartner RW, Andermann F, Siegel AM. (2007) Seizure outcome after resection of supratentorial cavernous malformations: a study of 168 patients. *Epilepsia*;48(3):559-63
- Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A, Vercueil F, Fraix V, Chabardes S, Lebas JF, Pollak P. (2001) 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* 248 Suppl 3:37-476
- Ben-Menachem E, Hellstrom K, Augustinsson LE. (1999) Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up 5 years. *Neurology*; 12; 52(6):1265-7.
- Bernasconi N, Duchesne S, Janke A, Lerch J, Collins DL, Bernasconi A. (2004) Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* ;23(2):717-23
- Bien C. G., Granata T., Antozzi C., Cross J. H., Dulac O., Kurthen M., Lassmann H., Mantegazza R., Villemure J.-G., Spreafico R and Elger C. E. (2005) Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis :A European consensus statement. *Brain*; 128, 454-471
- Biraben A, Stefani C. (2005) Vagal nerve stimulation as a treatment of epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*; 161(1):128-32.
- Blümcke I, Wiestler OD (2002) Gangliogliomas: an intriguing tumor entity associated with focal epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol*;61(7):575-84.
- Blümcke I, Pauli E, Clusmann H, Schramm J, Becker A, Elger C, Merschhemke M, Meencke HJ, Lehmann T, von Deimling A, Scheiwe C, Zentner J, Volk B, Romstöck J, Stefan H, Hildebrandt M.A (2007) New clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol* 113: 235–244.
- Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. (2004) Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 27;62(2):258-61.

- Bruggemann JM, Som SS, Lawson JA, Haindl W, Cunningham AM, Bye AM. (2004) Application of statistical parametric mapping to SPET in the assessment of intractable childhood epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 31(3):369-77.
- Burneo JG, Steven DA, McLachlan RS, Parrent AG. (2006) Morbidity associated with the use of intracranial electrodes for epilepsy surgery. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 33:223-227.
- Caicoya AG, Macarrón J, Albúsua J, Serratosa JM. (2007) Tailored resections in occipital lobe epilepsy surgery guided by monitoring with subdural electrodes: characteristics and outcome. *Epilepsy Res* 77: 1-10.
- Cascino GD (2002). Video-EEG monitoring in adults. *Epilepsia*. 43 Suppl 3:80-93.
- Castro LH, Ferreira LK, Teles LR, Jorge CL, Arantes PR, Ono CR, Adda CC, Valerio RF. (2007) Epilepsy syndromes associated with hypothalamic hamartomas. *Seizure*; 16(1): 50-8.
- Chabardès S, Minotti L, Hamelin S, Hoffmann D, Seigneuret E, Carron R, Krainik A, Grand S, Kahane P, Benabid AL. (2008) [Temporal disconnection as an alternative treatment for intractable temporal lobe epilepsy: techniques, complications and results]. *Neurochirurgie* 54: 297-302. French.
- Colombo N, Tassi L, Galli C, Citterio A, Lo Russo G, Scialfa G, Spreafico R. (2003) Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy. *Am J Neuroradiol*, 24: 724-33.
- Cossu M, Cardinale F, Castana L, Citterio A, Francione S, Tassi L, Benabid A L, Lo Russo G. (2005 a) Stereo Electro Encephalography in the presurgical evaluation of focal Epilepsy: a retrospective analysis of 215 procedures. *Neurosurgery* 57:706-718
- Cossu M, Cardinale F , Colombo N, Mai R, Nobili L, Sartori I, Lo Russo G. (2005 b) Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of children with drug-resistant focal epilepsy. *J Neurosurg (Pediatrics)* 4) 103:333
- Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, Guerrini R, Mathern GW (2006). Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the subcommission for pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia* 47 (6): 952-959.
- Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, Camara RB, Seda L, Baldauf CM, Argentoni M, Baise-Zung C, Forster CR, Mello VA. (2006) Extended, one-stage callosal section for treatment of refractory secondarily generalized epilepsy in patients with Lennox-Gastaut and Lennox-like syndromes. *Epilepsia* 47 (2):371-4.
- D'Agostino MD, Bastos A, Piras C, Bernasconi A, Grisar T, Tsur VG, Snipes J, Juhasz C, Chugani H, Guerrini R, Cross H, Andermann E, Dubeau F, Montes J, Olivier A, Andermann F (2004). Posterior quadrantic dysplasia or hemimegalencephaly: a characteristic brain malformation *Neurology*; 22;62(12):2214-20.
- Daniel RT, Villemure JG. (2003) Peri-insular hemispherotomy: potential pitfalls and avoidance of complications. *Stereotac Funct Neurosurg* 80: 22-27.
- Daniel RT, Meagher-Villemure K, Roulet E, Villemure JG. (2004) Surgical treatment of temporoparietooccipital cortical dysplasia in infants: report of two cases. *Epilepsia* 45: 872-876.
- Daniel RT, Meagher-Villemure K, Farmer JP, Andermann F, Villemure JG. (2007) Posterior quadrantic epilepsy surgery: technical variants, surgical anatomy, and case series. *Epilepsia* 48: 1429-1437.
- Debets RM, Sadzot B, Van Isselt JW, Brekelmans GJF, Meiners LC, Van Huffelen AC, Frank G, and Van Veelen CW (1997). Is ¹¹C-flumazenil PET superior to ¹⁸FDG PET and ¹²³I-Iomazenil SPECT in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 62: 141-150.
- Deblaere K, Backes WH, Hofman P, Vandemaele P, Boon PA, Vonck K, Boon P, Troost J, Vermeulen J, Wilmink J, Achten E, Aldenkamp A. (2002) Developing a comprehensive presurgical functional MRI protocol for patients with intractable temporal lobe epilepsy: a pilot study. *Neuroradiology*; 44: 667-673
- Decreto legislativo 26.05.2000 n° 187 Attuazione della direttiva 97/43/EURATOM in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche. Allegato II. Supplemento ordinario alla gazzetta ufficiale n° 157 del 07/07/2000- Serie generale

- Delalande O, Fohlen M, Jalin C, Pinard JM. (2001) From hemispherectomy to hemispherotomy. In: Luders H.O., Comair Y.G. eds. *Epilepsy surgery, 2nd Ed.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 741-746.
- Delalande O, Fohlen M, Bulteau C, Jalin C. (2004) Surgery for intractable focal epilepsy in children. *Rev Neurol (Paris)*;160 Spec No 1:5 S195-202.
- Derry PA, Rose KJ, McLachlan RS. (2000) Moderators of the effect of preoperative emotional adjustment on postoperative depression after surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 41(2):177-85.
- Devinsky O, Barr WB, Vickrey BG, Berg AT, Bazil CW, Pacia SV, Langfitt JT, Walczak TS, Sperling MR, Shinnar S, Spencer SS. (2005) Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. *Neurology*. 13; 65(11):1744-9.
- Di Rocco C, Tamburrini G. (2006) Editorial on "Surgical treatment of epilepsy in children". *Childs Nerv Syst*.;22(8):743
- Engel J. (1987) Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J (ed) *Surgical treatment of the epilepsies*, Raven Press, New York, pp 553-571
- Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R., Zahn C, Westbrook E, Enos B. (2003) 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* 60:538-547.
- Feichtinger M, Schrottner O, Eder H, Holthausen H, Pieper T, Unger F, Holl A, Gruber L, Korner E, Trinka E, Fazekas F, Ott E. (2006) Efficacy and safety of radiosurgical callosotomy: a retrospective analysis. *Epilepsia* 47(7):1184-91.
- Giulioni M, Gardella E, Rubboli G, Roncaroli F, Zucchelli M, Bernardi B, Tassinari CA, Calbucci F. (2006). Lesionectomy in epileptogenic gangliogliomas: seizure outcome and surgical results. *J Clin Neurosci*;13(5):529-35
- Golby AJ, Poldrack RA, Illes J, Chen D, Desmond JE, Gabrieli JDE. (2002) Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia*; 43: 855-863
- Gómez-Ansón B, Thom M, Moran N, Stevens J, Scaravilli F. (2000) Imaging and radiological-pathological correlation in histologically proven cases of focal cortical dysplasia and other glial and neuroglial malformative lesions in adults. *Neuroradiology* 42:157-167.
- González-Martínez J, Bingaman W (2008) Neocortical focal epilepsy surgery: surgical complications. In Lüders HO Ed Textbook of Epilepsy Surgery; London, Informa Healthcare, p 1300-1305
- Guerrini R, Barkovich AJ, Sztriha L, Dobyns WB. (2000) Bilateral frontal polymicrogyria: a newly recognized brain malformation syndrome. *Neurology* Feb 22;54(4):909-13.
- Gupta A, Wyllie E, Bingaman WE. (2006) Epilepsy surgery in infants and children. In: Willie E, Gupta A, Lachhwani DK eds *The treatment of epilepsy. Principles & Practice*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia pp. 1143-1157.
- 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. (2002) Complications of invasive video-EEG monitoring with subdural grid electrodes. *Neurology* 58:97-103.
- 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, Vigeveno F, Villemure JG, Wyllie E, Zaiwalla Z. (1997) Seizures post-hemispherectomy. In: Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H (Eds) *Paediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment*. John Libbey & Co, London pp. 749-773
- Kuzniecky R, Ho SS, Martin R, Faught E, Morawetz R, Palmer C, Gilliam F (1999) Temporal lobe developmental malformations and hippocampal sclerosis. Epilepsy surgical outcome. *Neurology* 1999; 52: 479-84.
- ILAE Neuroimaging Commission. (1998) Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery *Epilepsia* 39: 1375-1376.

- Johnston JM Jr, Mangano FT, Ojemann JG, Park TS, Trevathan E, Smyth MD. (2006) Complications of invasive subdural electrode monitoring at St. Louis Children's Hospital, 1994-2005. *Journal of Neurosurgery* 105 Suppl 5:343-347.
- Jones-Gotman, M, Smith, ML, Zatorre, RJ. (1993) Neuropsychological testing for localizing and lateralizing the epileptogenic region. In: *Surgical treatment of the epilepsies* (Ed J. Engel jr.) New York, Raven Press,: pp. 245-61.
- Juni JE, Waxman AD, Devous MD Sr, Tikofsky RS, Ichise M, Van Heertum RL, Holman BL, Carretta RF, Chen CC. (1998) Procedure guideline for brain perfusion SPECT using technetium-99m radiopharmaceuticals. *Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med.* May;39(5):923-6.
- Kahane P, Merlet I, Gregoire MC, Munari C, Perret J, and Mauguiere F (1999). A ^{15}O H $_2\text{O}$ PET study of cerebral blood flow changes during focal epileptic discharges induced by intracerebral electrical stimulation. *Brain*, 122: 1851-1865.
- Kahane P, Chabardes S, Minotti L, Hoffmann D, Benabid AL, Munari C. (2002) The role of the temporal pole in the genesis of temporal lobe seizures. *Epileptic Disorders* Suppl 1:S51-58.
- Koepp MJ, Hammers A, Labbè C, Woermann FG, Brooks DJ, Duncan JS (2000). 11C-flumazenil PET in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Neurology*, 54(2): 332-9.
- Kwan P, Brodie MJ. (2000) Early identification of refractory epilepsy. *N England J Med* 342: 314-319
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshe´ SL , Perucca E, Wiebe S, French J (2009). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* Nov 3: 1-9
- Lee SK, Lee SH, Kim SK, Lee DS, Kim H. (2000) The clinical usefulness of ictal SPECT in temporal lobe epilepsy: the lateralization of seizure focus and correlation with EEG. *Epilepsia*. 41(8):955-62.
- Lee KJ, Jang KS, Shon YM. (2006) Chronic deep brain stimulation of subthalamic and anterior thalamic nuclei for controlling refractory partial epilepsy. *Acta Neurochir Suppl.* 99: 87-91.
- Liguori CL, Penco S, Gault J, Leedom TP, Tassi L, Esposito T, Awad IA, Frati L, Johnson EW, Squitieri F, Marchuk DA, Gianfrancesco F. (2008) Different spectra of genomic deletions within the CCM genes between Italian and American CCM patient cohorts. *Neurogenetics*; 9(1):25-31.
- Loddenkemper T, Pan A, Neme S, Baker KB, Rezai AR, Dinner DS, Montgomery EB Jr, Lüders HO. (2001) Deep Brain Stimulation in Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*;18(6):514-32
- Loring, DW (1997). Neuropsychological evaluation in epilepsy surgery. *Epilepsia*; 38 Suppl 4: pp S18-23.
- Lo Russo G, Cossu M, Tassi L, Cardinale F, Francione S, Castana L, Mai R, Sartori I, Nobili L, Benabid AL, Munari C. (2006) Multilobar resections in epilepsy surgery. In Schmidek HH, Roberts DW (Eds) *Operative neurosurgical techniques. Indications, methods and results.* Saunders Elsevier, Philadelphia, pp. 1394–1406.
- Lo Russo G, Tassi L, Cossu M, Cardinale F, Mai R, Castana L, Colombo N, Bramerio M. (2003) Focal cortical resection in malformations of cortical development. *Epileptic Disord* 5 Suppl 2: S115-123.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114: 97-109.
- Lüders HO (Ed) (2008): *Textbook of Epilepsy Surgery.* Informa Healthcare, London, pp. 1582
- McCarthy G, Spencer DD, Riker RJ. (1991) The stereotaxic placement of depth electrodes in epilepsy. In Luders H (Ed) *Epilepsy Surgery.* Raven Press Ltd., New York, pp. 385-393.
- McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF (2001) Seizure Outcome after Temporal Lobectomy: Current Research Practice and Findings *Epilepsia*, 42(10):1288–1307
- Meador KJ, Loring DW. (2005) The Wada test for language and memory lateralization. *Neurology*; 13: 65(5):659

- Meldolesi GN, Picardi A, Quarato PP, Grammaldo LG, Esposito V, Mascia A, Sparano A, Morosini P, Di Gennaro G. (2006) Factors associated with generic and disease-specific quality of life in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 69(2):135-46
- Merlet I, Ostrowsky K, Costes N, Ryvlin P, Isnard J, Faillenot I, Lavenne F, Dufournel D, Le Bars D, Mauguiere F (2004). 5-HT1A receptor binding and intracerebral activity in temporal lobe epilepsy: an [18F]MPPF-PET study. *Brain*; 127(Pt 4): 900-913.
- Mikati MA, Shamseddine AN. (2005) Management of Landau-Kleffner syndrome. *Paediatr Drugs*;7 (6):377-89.
- Morrison G, Duchowny M (2008) Corpus callosotomy. In Lüders HO Ed Textbook of Epilepsy Surgery; London, Informa Healthcare, p 1163-1172
- Morrell F and Hanbery JW. (1969) A new surgical technique for the treatment of cortical epilepsy. *Electroencephal Clin Neurophysiol*; 26:120
- Munari C, Hoffman D, Francione S, Kahane P, Tassi L, Lo Russo G, Benabid AL (1994) Stereo-electroencephalography methodology: Advantages and limits. *Acta Neurol Scand Suppl* 152:56–67.
- Munari C, Kahane P, Tassi L, Francione S, Hoffmann D, Lo Russo G, Benabid AL (1993) Intracerebral low frequency electrical stimulation: A new tool for the definition of the “epileptogenic area”? *Acta Neurochir Suppl* 58:181–185.
- Musleh W, Yassari R, Hecox K, Kohrman M, Chico M, Frim D. (2006) Low incidence of subdural grid-related complications in prolonged pediatric EEG monitoring. *Pediatric Neurosurgery* 42:284-287.
- Nordli DR Jr. (2006); Usefulness of video-EEG monitoring. *Epilepsia* 47 Suppl 1:26-30.
- Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, Jackson G, Lüders HO, Prayson R, Spreafico R, Vinters HV. (2004). Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*. 23;62(6 Suppl 3):S2-8.
- Papo I, Quattrini A, Provinciali L, Rychlicki F, Del Pesce M, Paggi A, Ortenzi F, Recchioni MA, Corsi B. (1990) Callosotomy for the treatment of drug resistant generalized seizures. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 50:134-5.
- Perucca E. (1998) Pharmacoresistance in epilepsy: how should it be defined? *CNS Drugs* 10: 171-179
- Prayson RA. (2008) Pathology of epileptogenic neoplasms. In Lüders HO (Ed): *Textbook of Epilepsy Surgery*. Informa Healthcare, London, pp. 1373-1383
- Procaccini E, Dorfmueller G, Fohlen M, Bulteau C, Delalande O. (2006) Surgical management of hypothalamic hamartomas with epilepsy: the stereoendoscopic approach. *Neurosurgery* 59 (4 Suppl 2):ONS336-ONS346.
- Regis J, Scavarda D, Tamura M, Nagayi M, Villeneuve N, Bartolomei F, Brue T, Dafonseca D, Chauvel P. (2006). Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery. *Childs Nerv Syst* ;22(8):881-95. Epub 2006 Jun 29.
- Rossi GF, Colicchio G, Marchese E, Pompucci A. (1996) Callosotomy for severe epilepsies with generalized seizures: outcome and prognostic factors. *Acta Neurochir (Wien)* 138 (2):221-7.
- Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti RA, Iacoangeli M, Scerrati M. (2006) Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure*; 15(7):483-90.
- Salanova V, Markand O, Worth R. (2004) Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand*; 109: 126-31.
- Sasaki-Adams D, Hadar EJ (2008) Temporal lobe epilepsy surgery: surgical complications. In Lüders HO Ed Textbook of Epilepsy Surgery; London, Informa Healthcare, p 1288-1299
- Schmidt D, Losher W. (2005) Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 46(6): 858-877.

- Seijo FJ, Alvarez-Vega MA, Gutierrez JC, Fdez-Glez F, Lozano B. (2007) Complications in subthalamic nucleus stimulation surgery for treatment of Parkinson's disease. Review of 272 procedures *Acta Neurochir* ;149(9):867-75
- Shimizu H, Maehara. (2000) Modification of peri-insular hemispherotomy: and surgical results. *Neurosurgery* 47(2): 367-373.
- Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E. (2005); The treatment of epilepsy. New York: Blakwell publishing; 2nd edition
- Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions 1957. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12:103-13
- Schmidt D, Stavem K (2009); Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: A review of controlled studies. *Epilepsia*, 50(6):1301–1309
- Schramm J, Behrens E, Entzian W. (1995) Hemispherical deafferentation: an alternative to functional hemispherectomy. *Neurosurgery* 37(6): 509-516.
- Schramm J. (2002) Hemispherectomy techniques. *Neurosurg Clin N Am* 13(1):113-34
- Schramm J, Aliashkevich AF, Grunwald T. (2002) Multiple subpial transections: outcome and complications in 20 patients who did not undergo resection. *J Neurosurg*; 97(1):39-47.
- Schramm J. (2008) Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. *Epilepsia* 49: 1296-1307.
- Smith JR, VanderGriff A, Fountas K. (2004) Temporal lobotomy in the surgical management of epilepsy: technical report. *Neurosurgery* 54: 1531-1534.
- Sokoloff L (1991). Measurement of local cerebral glucose utilization and its relation to local activity in the brain. *Adv Exp Med Biol*, 291:21-42
- Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, Mattson R. (1990). Combined depth and subdural electrode investigation in uncontrolled epilepsy. *Neurology* 40:74-79.
- Spencer SS, Schramm J, Wyler A, O'Connor M, Orbach D, Krauss G, Sperling M, Devinsky O, Elger C, Lesser R, Mulligan L, Westerveld M. (2002) Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: an international meta-analysis. *Epilepsia*; 43(2):141-5
- Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, Cardinale F, Cossu M, Ferrario A, Galli C, Bramerio M, Citterio A, Spreafico R. (2002) Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 125: 1719-1732.
- Tonini C, Beghi E, Berg AT, Bogliun G, Giordano L, Newton RW, Tetto A, Vitelli E, Vitezich D, Wiebe S (2004): Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Research* 62: 75–87
- Velasco AL, Velasco F, Jimenez F, Velasco M, Castro G, Carrillo-Ruiz JD, Fanghanel G, Boleaga B. (2006) Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 47(7): 1203-12.
- Villemure JG, Mascott CR. (1995) Peri-insular hemispherotomy: surgical principle and anatomy. *Neurosurgery* 37(5): 975-981.
- Villemure JG, Vernet O, Delalande O. (2000). Hemispheric disconnection: callosotomy and hemispherotomy. In Cohadon F ED: *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Springer-Verlag, Wien pp 25-78.
- Weiner HL, Carlson C, Ridgway EB, Zaroff CM, Miles D, LaJoie J, Devinsky O (2006). Epilepsy surgery in young children with tuberous sclerosis: results of a novel approach. *Pediatrics*;117(5):1494-502.
- Wiebe S, Blume WT, Irvin J, Eliasziw M (2001). A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*, 345 (5): 311-318

Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Raja S, Ruggieri P. (1996). Epilepsy surgery in infants. *Epilepsia* 37: 625-637.

Yasargil MG, Teddy PJ, Roth P. (1985) Selective amygdalo-hippocampectomy. Operative anatomy and surgical technique. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery* 12:93-123.