# Studio prechirurgico e trattamento chirurgico dell'epilessia

**Vera Stoppioni**

**AORMN Ospedali Riuniti Marche Nord**
**Presidio Ospedaliero Santa Croce Fano**

**Pesaro 18 aprile 2015**

# DEFINIZIONE DI EPILESSIA

Malattia cerebrale definita da almeno una delle seguenti condizioni:
-Almeno 2 crisi non provocate (o riflesse) a > di 24 ore di distanza
-Una crisi non provocata (o riflessa) e una probabilità di ulteriori
-Crisi simili al rischio generale di recidiva (almeno 60%) dopo 2 crisi n
provocate nei successivi 10 anni
-Diagnosi di una sindrome epilettica
Si considera risolta l'epilessia nei soggetti che hanno avuto una sindrome epilettica età-dipendente ma che hanno superato questo limite di età o nei soggetti liberi da crisi negli ultimi 10 anni, in assenza di farmaci antiepilettici negli ultimi 5 anni.
(ILAE)
Una crisi non fa epilessia, può accadere accidentalmente, per disfunzioni transitorie o essere autoindotta.

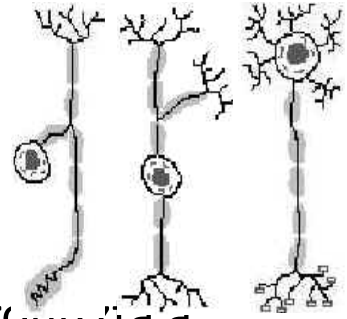
# EPILESSIA

Le numerosissime cause che possono originare una epilessia possono essere riassunte:

- una qualsiasi protratta alterazione, per causa congenita o acquisita, dell'apporto di ossigeno al cervello o ad una sua piccola parte;
- malformazione o degenerazione di un gruppo di cellule o di tutto il cervello.
- uno scompenso metabolico, geneticamente determinato o acquisito che interferisca con la trasmissione tra i neuroni.

Le epilessie possono insorgere a qualsiasi età, nell' 80% dei casi le crisi iniziano prima dei 20 anni, nell' infanzia e nell' adolescenza.
Un altro picco degli accessi si manifesta nell'età anziana.
L'epilessia interessa tra lo 0,5% e lo 0,8% della popolazione, 25.000 nuovi casi ogni anno nel nostra Paese.
E' un problema di grande rilevanza sociale: in Italia e' riconosciuta come "malattia sociale" con D.M. n° 249/65.

# DEFINIZIONI



**CRISI EPILETTICA**

Una crisi epilettica consiste nell'occorrenza transitoria di segni e/o Sintomi dovuti ad una attività neuronale anomala, eccessiva o sincronizzata a livello cerebrale.

**STATO DI MALE**

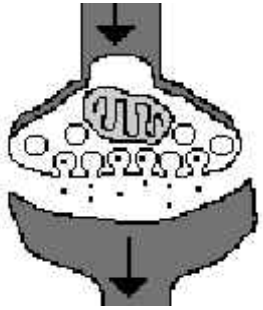
Non esiste una definizione universalmente accettata per lo stato epilettico che si differenzia dalle crisi singole perché le crisi non tendono ad autolimitarsi.

Si evidenziano ***due condizioni cliniche diverse***

a) ***Manifestazioni epilettiche continue*** che abbiano una ***durata superiore a 10 minuti*** (soprattutto per lo stato generalizzato convulsivo e escludendo il periodo postcritico)

b) ***Crisi ravvicinate con un incompleto recupero clinico nell'intervallo fra di loro*** (almeno 2 crisi in 30 minuti)

# CLASSIFICAZIONE DELLE SINDROMI EPILETTICHE



Strumento in continua evoluzione che consente
-di riconoscere e caratterizzare la maggior parte delle epilessie
-di definirne la prognosi e la terapia.

**SINDROME**

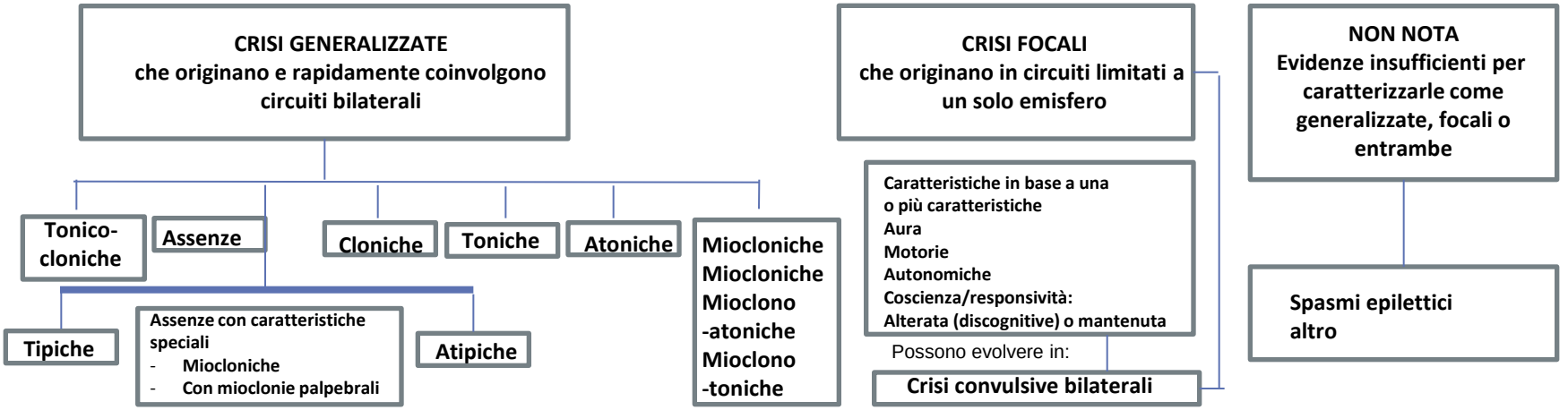
Insieme di sintomi e segni, legati ad una comune eziologia, associati in maniera sistematica e non casuale.

**IN EPILESSIA** una sindrome viene definita in base a
-antecedenti familiari
-eziopatogenesi (inclusiva di neuroimmagini, dati metabolici, genetica)
-età di esordio
-tipo di crisi
-manifestazioni neurologiche associate
-alterazioni EEG
-prognosi.

Le crisi e le sindromi vengono classificate secondo due grandi assi:
***le sindromi (o epilessie) generalizzate***
***le sindromi (o epilessie) focali.***
In relazione all'etiopatogenesi ***forme idiopatiche, sintomatiche, criptogeniche*** (o probabilmente sintomatiche) ***e non definite.***

# ILAE Proposta di revisione della terminologia per l'organizzazione delle crisi ed epilessie 2010

## Classificazione delle crisi epilettiche




## Cambiamenti nella terminologia e concetti

| Nuovi termini e concetti | Esempi | Vecchi termini e concetti |
|---|---|---|
| **Eziologia** | | |
| **Genetica:** un difetto genetico è causa diretta dell'epilessia e le crisi sono sintomo principale del disturbo | Canalopatie, deficit GLUT1, ecc | **Idiopatiche**: presunte genetiche |
| **Strutturali-metaboliche**: causate da un disordine metabolico O strutturale del cervello | Sclerosi tuberosa, malformazioni corticali | **Sintomatiche:** secondarie a disordine noto o presunto **del cervello** |
| **Sconosciuta:** la causa è sconosciuta e potrebbe essere genetica, strutturale o metabolica | | **Criptogenetiche:** presunta sintomatica |
| **Terminologia** | | **Termini non più consigliati** |
| **Autolimitanti:** tendenti a risolversi spontaneamente col tempo<br>**Farmacoresponsive:** alta probabilità di controllo con farmaci | | **Benigne**<br>Catastrofiche |
| **Crisi focali:** semiologia delle crisi descritta secondo specifiche caratteristiche Soggettive (auree), motorie, autonomiche, e discognitive | | **Parziali complesse**<br>**Parziali semplici** |
| **Evoluzione in crisi bilaterali convulsive:** per es. toniche, cloniche, tonico-cloniche | | **Secondariamente generalizzate** |

**Bibliografia: 1.** Berg AT et al.: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and terminology. 2005-2009. Epilepsya 2010 ; 51:676-685 2. Berg AT , Cross JH,. Lancet 2010 : 9; 459-61. 3. Blume WT et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia 2001: 42; 1212-18

# ILAE Proposta di revisione della terminologia per l'organizzazione delle crisi ed epilessie 2010

## Sindromi elettrocliniche ed altre epilessie

### Sindromi elettrocliniche

**Esempio di come le sindromi possono essere organizzate: Suddivise per età tipica di esordio***

**Periodo neonatale**
- Crisi benigne neonatali*
- Epilessia benigna neonatale familiare
- Sindrome di Ohtahara
- Encefalopatia mioclonica precoce (EME)

**Infanzia**
- Crisi febbrili*, crisi febbrili plus (FS+)
- Epilessia benigna infantile familiare
- Sindrome di West
- Sindrome di Dravet
- Epilessia mioclonica dell'infanzia (MEI)
- Encefalopatia mioclonica in disordini non progressivi
- Epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti

**Bambino**
- Crisi febbrili*, crisi febbrili plus (FS+)
- Epilessia occipitale precoce del bambino (sindrome di Panayiotopoulos)
- Epilessia con crisi mioclono-atoniche (precedentemente astatiche)
- Epilessia con assenze dell'infanzia
- Epilessia benigna con punte centro-temporali (BECTS)
- Epilessia del lobo frontale notturna autosomica dominante (ADNFLE)
- Epilessia occipitale del bambino ad Esordio tardivo (tipo Gastaut)
- Epilessia con assenze miocloniche
- Sindrome di Lennox-Gastaut
- Encefalopatia epilettica con punte-onda continue durante il sonno (CSWS)*
- Sindrome di Landau-Kleffer

**Adolescenti-Adulti**
- Epilessia giovanile con assenze (JAE)
- Epilessia mioclonica giovanile (JME)
- Epilessia con sole crisi tonico-cloniche generalizzate
- Epilessia autosomica-dominante Con sintomi uditivi
- Altre epilessie del lobo temporale familiari

**Età variabile**
- Epilessia familiare focale con foci variabili (bambini e adulti)
- Epilessie miocloniche progressive (PME)
- Epilessie riflesse

### Costellazioni peculiari/sindromi chirurgiche

**Costellazioni peculiari/sindromi chirurgiche**
- **Epilessia del lobo temporale-mesiale con sclerosi dell'ippocampo (MTLE con HS)**
- **Sindrome di Rasmussen**
- **Crisi gelastiche con amartoma ipotalamico**
- **Emiconvulsioni/emiplegie/epilessie**

### Epilessie non sindromiche **

**Epilessie attribuite a cause strutturali metaboliche**
- **Malformazioni da sviluppo corticale (emimegalencefalie, eterotopie, ecc)**
- **Sindromi neurocutanee (Sclerosi tuberosa complex, Sturge-Weber, ecc)**
- **Tumore, infezione, trauma, angioma, danni precoci perinatali, ictus, ecc**

**Epilessie da causa sconosciuta**

*la suddivisione delle sindromi cliniche non riflette l'eziologia
+ talora chiamato anche ESES (Electrical Status Epilecticus During Slow Sleep)
** Forme di epilessia che non rientrano nei criteri per specifiche sindromi o costelllazioni

Questa proposta è un «work in progress»
http://community.ilae-epilepsy.org/home/

# LICE COMMISSION REPORT
# PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI IN CHIRURGIA DELL'EPILESSIA

***Commissione per la Chirurgia dell'Epilessia della LICE***:

Percorsi DiagnosticoTerapeutici (PDT), delle tecniche e metodologie di studio prechirurgico e di trattamento chirurgico dell'epilessia.
Risultati raggiunti nella terapia (Wiebe et al., 2001; McIntosh et al., 2001; Tonini et al., 2004; Schmidt & Staven, 2009) riconoscimento, in casi specifici, dell'**indicazione primaria all'approccio chirurgico** → riunire l'esperienza maturata negli ultimi anni dai maggiori Centri italiani.
Partecipazione di diverse realtà: obiettivo di uniformare e diffondere le tecniche utilizzate e le metodologie di studio.
**Scopo:** inquadramento metodologico all'interno del quale integrare e sviluppare gli apporti di ogni Centro.

## DEFINIZIONE DI CHIRURGIA DELL'EPILESSIA

"il trattamento che utilizzi qualsiasi intervento neurochirurgico che ha come obiettivo primario la terapia delle epilessie focali":
- con crisi resistenti al trattamento medico (farmacoresistenza)
-con crisi controllabili solo con effetti collaterali indesiderati.

***Scopo***:
-ottenere il massimo sollievo dalle crisi
-minimizzare gli effetti collaterali
-evitare le conseguenze a lungo termine delle crisi e della terapia (specie nell'età dello sviluppo) sulla condizione di salute, e anche sugli ***aspetti cognitivi, sociali, familiari e lavorativi*** dei pazienti.

Questi aspetti devono essere valutati ***in ogni singolo caso*** in relazione a molteplici fattori come ad esempio
-l'età
-la presenza di una eventuale lesione anatomica
-la frequenza delle crisi.

**LICE COMMISSION REPORT**
**PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI IN CHIRURGIA DELL'EPILESSIA**

## DEFINIZIONE DI CHIRURGIA DELL'EPILESSIA
## Per arrivare a intervento chirurgico è imprescindibile:

***- Valutazione del paziente il più completa possibile finalizzata alla definizione della Zona Epilettogena*** (regione corticale da cui originano e da cui diffondono le scariche critiche), ***da sottoporre ad intervento chirurgico***.
Di fondamentale importale importanza per ***diagnosi localizzatoria*** sono *anamnesi/ valutazione clinica/neuroimmagini/studio neurofisiologico* →correlazioni anatomo-elettro-cliniche→ indicazioni per intervento.
***- Presenza di una lesione strutturale in relazione con le crisi*** →valutare l'opportunità di intervento risolutivo, **prescindendo da rigidi criteri di farmaco resistenza**.
***- Il criterio di farmacoresistenza va quindi bilanciato, nei casi lesionali, con il concetto di "indicazione all'intervento"***.
-Se da valutazione prechirurgica non risulta indicata chirurgia "curativa", potranno essere presi in considerazione i differenti tipi di interventi "palliativi".

**Il fine dell'intervento è quello di migliorare la qualità della vita.**

# DEFINIZIONE DI FARMACO-RESISTENZA E IDENTIFICAZIONE DEI CANDIDATI ALLA CHIRURGIA

**Definizione**

Non esiste una definizione universalmente accettata.

***L'epilessia è definita farmacoresistente 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). "ILAE Commission on Therapeutic Strategies":

***Tre gradi di farmacoresistenza***

***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).

- **Primo farmaco**: controllo delle crisi in circa il 45% dei pazienti;
- **aggiungendo un secondo farmaco** controllo in un altro 13% dei casi
- **aggiungendo un terzo farmaco**, risponderà solo un ulteriore 1%

(Kwan and Brodie 2000).

## DEFINIZIONE DI FARMACO-RESISTENZA E IDENTIFICAZIONE DEI CANDIDATI ALLA CHIRURGIA

Dopo l'utilizzo di **tre farmaci a dosi corrette**, ***40% dei pazienti*** può essere giudicato ***farmacoresistente***.
Ogni modificazione di terapia (raggiungimento della dose ottimale e valutazione dell'efficacia), necessita in media di 7-8 mesi.
***Farmacoresistenza***: due anni di osservazione.
In questo periodo di tempo →completare le indagini per definire la ***Zona Epilettogena***.
***Farmacoresistenza***: può essere evidente all'inizio della malattia, mentre può comparire dopo anni di controllo delle crisi, o assumere un andamento intermittente (Schmidt and Losher 2005).
***Farmacoresistenza:*** periodo di osservazione ridotto in presenza di lesioni altamente epilettogene (lesioni tumorali a basso grado della serie gliale, sclerosi temporale mesiale, alcune malformazioni dello sviluppo corticale).

# DEFINIZIONE DI FARMACO-RESISTENZA E IDENTIFICAZIONE DEI CANDIDATI ALLA CHIRURGIA
## In campo neuropediatrico

***Non esistono***

- durata minima dell'epilessia
- età minima

per definire un ***paziente farmacoresistente*** (Cross et al. 2006, Gupta et al. 2006).

- Primi anni: difficile classificare rigidamente categorie sindromiche (Cross, 2006).
- Semeiologia in questa fascia di età è variabile, poco standardizzabile e non riconducibile sempre ai metodi di indagine dell'età adulta (Nordli, 1997)
- Epilessie focali o multilobari possono manifestarsi con fenomeni clinici stereotipati (spasmi epilettici, staring, manifestazioni ipomotorie), non suggestivi per zona di origine delle crisi o con automatismi semplici (Hamer, 1999; Wyllie, 1996)
- E' difficile o quasi impossibile valutare l'associazione di fenomeni sensoriali o di deficit neurologici
- Anche in caso di epilessia focale osservabili anomalie EEG intercritiche multifocali o bilaterali (Gupta,2006; Jonas, 2005).
- Grande variabilità dei fattori eziologici per epilessie di interesse chirurgico. Alcune eziologie sono associate a quadri sindromici e a modalità di epilettogenesi caratteristici da tenere in considerazione nella pianificazione del trattamento chirurgico (Cross, 2006).

## DEFINIZIONE DI FARMACO-RESISTENZA E IDENTIFICAZIONE DEI CANDIDATI ALLA CHIRURGIA
### In campo neuropediatrico occorre

- Valutare il grado di disabilità prodotto dalle crisi sulle funzioni cognitive e sul comportamento,
- Considerare l'interferenza delle anomalie EEG originanti dalla Zona Epilettogena su queste funzioni.

***Obiettivo fondamentale della chirurgia nel bambino:*** ridurre l'impatto dell'epilessia sulle funzioni cognitive e comportamentali.

Intervento precoce nelle encefalopatie epilettiche serve a limitare il rischio di arresto o regressione delle funzioni cognitive maggiore nei primi anni di vita→ grave deficit cognitivo o disturbo comportamentale ***NON SONO*** controindicazioni all'intervento chirurgico

# DEFINIZIONE DI FARMACO-RESISTENZA E IDENTIFICAZIONE DEI CANDIDATI ALLA CHIRURGIA

## Candidato "ideale"

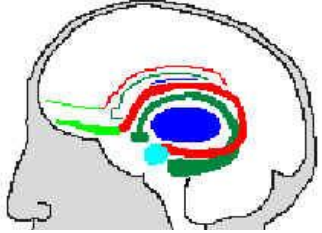
-Epilessia focale di recente insorgenza
-Zona Epilettogena ben delimitata
-In regioni corticali al di fuori di aree altamente funzionali

***Sono da considerare***

- l'età del paziente,
- la presenza e la natura di un'eventuale lesione anatomica,
- la sede della ipotetica Zona Epilettogena.

## CONDIZIONI SUSCETTIBILI DI TRATTAMENTO CHIRURGICO

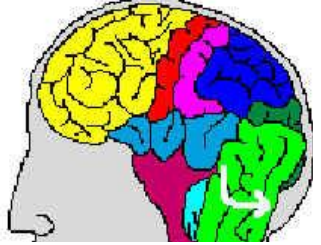
TALAMO, IPPOCAMPO,
BULBO OLFATTIVO,
CORTECCIA LIMBICA,
AMIGDALA



### Definizione

- Grande variabilità di fattori eziologici nelle epilessie di interesse chirurgico.
- Stessi fattori nei bambini e negli adulti, con differente rappresentazione in termini di frequenza.
- Alcune eziologie sono associate a quadri sindromici e a modalità di epilettogenesi altamente caratteristici (encefalite di Rasmussen, displasia corticale focale, malattia di Sturge-Weber, sclerosi tuberosa) da tenere in considerazione nella pianificazione del trattamento chirurgico.
- La mancata dimostrazione di un' alterazione cerebrale, in un' epilessia focale farmacoresistente, non preclude a priori l' indicazione per una valutazione prechirurgica.

L frontale
LIL parietale
L occipitale
L temporale
L insulare,
Giro precentrale,,
g.postcentrale



## CONDIZIONI SUSCETTIBILI DI TRATTAMENTO CHIRURGICO VARIE FORME

**Epilessia temporale associata a sclerosi temporale mesiale**. La più frequente in chirurgia dell'epilessia. Presenza in anamnesi di *convulsioni.* Frequente coesistenza di una displasia architetturale (Kuzniecky et al. 1999, Salanova et al. 2004).

**Displasia corticale focale.** Numerose forme di displasia corticale (Palmini et al. 2004): la più conosciuta Displasia di Taylor, o tipo IIA e IIB, senza o con cellule balloniformi.

*Caratteristiche* : aspetto in RM tipico, elevato numero di crisi, spesso durante sonno, attività EEG peculiare (Tassi et al. 2002), localizzazione per lo più extratemporale ed ottimo outcome dopo intervento chirurgico. ***Correlazioni anatomo-elettro-cliniche*** molto precise, spesso non necessarie indagini invasive. ***Substrato più frequente delle epilessie infantili di potenziale interesse chirurgico*** (Gupta et al. 2006). ***Fondamentale il ruolo delle neuroimmagini.*** La RM non è sempre in grado di dimostrare la lesione displasica o la sua effettiva estensione. Ciò può influenzare l'outcome.

**Neoplasie glioneuronali a basso grado**. disembrioneuroepiteliomi e gangliogliomi: i tumori più spesso associati a epilessia focale farmaco-resistente.

Raramente mostrano crescita tumultuosa, o recidive dopo l'intervento.

Spesso localizzati nel lobo temporale, si possono associare alla presenza di una displasia corticale (Prayson et al. 2008).

L'outcome è estremamente favorevole, soprattutto con cortectomia e lesionectomia (Blümcke and Wiestler 2002, Giulioni et al. 2006).

## CONDIZIONI SUSCETTIBILI DI TRATTAMENTO CHIRURGICO
## VARIE FORME

**Polimicrogiria.** Spesso bilaterale, coinvolge le regioni perirolandiche e perisilviane(Guerrini, 2000). A differenza che in lesioni distruttive o in altre lesioni displasiche, la corteccia polimicrogirica può tendere a ***mantenere un buon livello funzionale***, ablazione →importanti deficit neurologici (Guerrini, 2000).

**Epilessie associate:** estrema variabilità di espressione, crisi generalizzate e anomalie EEG multifocali o generalizzate, potenzialmente sottese da aree polimicrogiriche multiple, non visibili alla risonanza magnetica.

In alcuni casi **remissione età correlata delle crisi** , in particolare con sindrome polimicrogirica multilobare, emiparesi ed epilessia con punte onde continue durante il sonno. ***Ogni approccio chirurgico deve essere particolarmente cauto.***

**Sclerosi Tuberosa**. Quasi sempre da **malformazioni cerebrali multiple** (Cross et al. 2006). In alcuni bambini presente **zona epilettogena singola**, o **ben identificabile** responsabile di tutte le crisi o della grande maggioranza di esse.

***In casi selezionati*** può essere ipotizzata una ***resezione singola*** o un approccio chirurgico in più fasi (Weiner et al. 2006).

## CONDIZIONI SUSCETTIBILI DI TRATTAMENTO CHIRURGICO
## VARIE FORME

**Displasia corticale multilobare ed emisferica.** Anomalie istologiche analoghe a quelle della displasia corticale focale, coinvolti più lobi o un intero emisfero (Emimegalencefalia). Il coinvolgimento multilobare predomina in
**regioni posteriori** (posterior quandrantic dysplasia) (D' Agostino et al. 2004).
**L' esordio dell' epilessia** è tanto più precoce quanto più estesa è la lesione.
**L' emisindrome neurologica** derivante dall' interessamento emisferico **varia in relazione al grado di anomalia strutturale**.
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, con tendenza ad essere frequenti e/o prolungate, più facilmente si associano a emiparesi progressiva o a compromissione cognitiva. Necessitano di valutazione per opzione chirurgica (Cross et al. 2006). ***Resezione focale o emisferectomia o emisferotomia*** a seconda dei casi. La complessità delle anomalie vascolari tipiche della sindrome, richiedono una particolare expertise in neurochirurgia.

## CONDIZIONI SUSCETTIBILI DI TRATTAMENTO CHIRURGICO
## VARIE FORME

***Amartoma ipotalamico.***

Può determinare epilessia resistente con crisi gelastiche, dacristiche e crisi di caduta (Castro et al. 2007).

Alcuni pazienti: quadro sindromico con anche pubertà precoce, disturbi comportamentali e deficit cognitivo.

***Approcci chirurgici: asportazione microchirurgica, la deconnessione neuroendoscopica*** (Delalande et al. 2003) ***radiochirurgia stereotassica*** (Regis et al. 2006). Non vi è consenso su quale approccio favorire (Cross et al. 2006).

***Encefalite cronica di Rasmussen.***

L'esordio delle manifestazioni cliniche 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). ***Emisferotomia o emisferectomia***: unico trattamento efficace per la sindrome epilettica progressiva associata per limitare le conseguenze delle crisi e della diffusione dell'attività epilettica alle strutture non coinvolte nel processo primario (Villemure et al. 2000).

***Angiomi cavernosi***

Malformazioni vascolari frequentemente associate ad epilessia focale farmacoresistente. Sia isolate che multiple, nel secondo caso associate a mutazione genetica (Liguori et al. 2008). 80% pazienti ottimo outcome dopo l'intervento. Sembra che la rimozione dell'emosiderina perilesionale favorisca la guarigione (Bauman et al. 2007).

# INDAGINI PRE-CHIRURGICHE

## VIDEO-EEG

Per valutare correlazioni elettro-cliniche delle crisi. Permette di ottenere informazioni sul singolo paziente.

***Scopo ed indicazioni***

Necessario nei pazienti adulti nei quali la frequenza critica non è sufficientemente elevata da rendere proficuo una registrazione breve. La durata media delle registrazioni è di 4-10 giorni.

## RISONANZA MAGNETICA (RM)

Studio pre-chirurgico delle epilessie focali farmaco-resistenti, imprescindibile. Per ottenere il massimo rendimento occorre che venga guidato da una ipotesi di localizzazione della zona epilettogena, formulata sulla base dei dati elettro-clinici a disposizione. In presenza di un'eventuale lesione anatomica, si dovrà cercare di stabilirne la natura, le dimensioni, i rapporti con aree altamente funzionali.

## RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE (fRM)

Metodica 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 farmacoresistenti, 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.

# *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**

***Scopo ed indicazioni***

I bambini candidati alla chirurgia dell'epilessia hanno un'alta incidenza di disturbi neuropsicologici e del comportamento.

**Valutazione neuropsicologica dell'adulto:** batteria di test neuropsicologici nell'iter prechirurgico per :

1)Identificazione della corteccia sede di eventuale disfunzione

2)Valutazione dei rischi di deficit di memoria come conseguenza della resezione del lobo temporale.

3)Determinazione della dominanza emisferica, nei casi dubbi.

4) Valutazione dell'aspetto cognitivo del paziente a intervalli regolari nel tempo dopo l'intervento neurochirurgico.

***Assenza di una batteria di test condivisa da tutti.***

## VALUTAZIONE PSICOPATOLOGICA E DELLA QUALITA' DI VITA

Le epilessie risultano associate ad un'ampia varietà di disturbi psicopatologici, disordini emotivi e tratti di personalità disfunzionali. Che vanno valutati: una psicopatologia di rilevanza psichiatrica può costituire una controindicazione ad un intervento chirurgico dell'epilessia

## *INDAGINI SUPPLEMENTARI*

**SPECT (Tomografia ad emissione di singoli fotoni)** per la localizzazione della zona epilettogena attraverso le modificazioni della perfusione regionale durante la crisi, immediatamente dopo la crisi, al di fuori delle crisi.

***PET (Tomografia ad Emissione di Protoni )*** la prima tecnica di neuroimaging funzionale utilizzata nella valutazione dell'epilessia parziale farmacoresistente.

## *INDAGINI PRE-CHIRURGICHE INVASIVE STEREO-EEG*

Metodologia di registrazione invasiva dell'attività elettrica cerebrale, che utilizza elettrodi intracerebrali impiantati stereo tatticamente, introdotta nella metà del secoloscorso dalla Scuola di S.te Anne di Parigi (Bancaud et al. 1965; Munari etal. 1994). È riservata a quei pazienti in cui le correlazioni anatomo-elettro-cliniche delle indagini non invasive non consentono di localizzare con precisione la Zona Epilettogena.

***ELETTRODI SUBDURALI***

Applicazione di elettrodi sulla superficie cerebrale.

Scopo: registrazione diretta dell'attività elettrica cerebrale e del mappaggio delle funzioni corticali tramite stimolazione.

Indicazioni simili a quelle della Stereo-EEG.

**ALTRE METODICHE DI ESPLORAZIONE INVASIVA**

Impianto di un numero limitato di elettrodi  di profondità con tecnica stereotassica senza l'impiego preliminare di angiografia stereotassica-stereoscopica

# CHIRURGIA

## DEFINIZIONE DI CHIRURGIA PALLIATIVA/CURATIVA

***Definizione***

Tre tipi di approcci chirurgici utilizzati nel trattamento delle Epilessie Farmacoresistenti:

- ***Ablazioni***
- ***Disconnessioni***
- ***Neuromodulazione*.**

Si differenziano anche per i risultati.

***1)"Curativo"***→ abolizione completa delle crisi: ablazioni e disconnessioni, relativamente recenti richiedono conferma nel tempo.

2) ***"Palliativo"***→ riduzione dell'intensità e della frequenza delle crisi epilettiche non alla soprressione

Razionale: limitare o impedire la propagazione della scarica elettrica e di diminuire l'eccitabilità neuronale sopprimendo sistemi facilitanti o esaltando sistemi inibenti.

Neuromodulazione è "Palliativa" come callosotomia, transezione subpiale multipla

# CHIRURGIA

**RESEZIONI INDIVIDUALIZZATE**

***Definizione***

Strategie chirurgiche.

Individualizzazione/ standardizzazione.

**Standardizzazione**: 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***: epilessie temporali → lobectomia temporale antero-mesiale e l'amigdalo-ippocampectomia selettiva(Schramm, 2008).

**Resezione chirurgica individualizzata**: identificazione Zona Epilettogena in base al bilancio anatomo-elettro-clinico (Lo Russo et al. 2003; Caicoya et al. 2007).

***Scopo ed indicazioni***

***Grado di individualizzazione*** direttamente proporzionale a definizione della Zona Epilettogena. Utili tecniche invasive di monitoraggio (Stereo-EEG, elettrodi subdurali), sia per aree da includere, sia per escludere.

***Approccio utilizzabile anche in***: pazienti studiati senza indagini invasive, con caratteristiche anatomo-elettro-cliniche suggestive di ragionevole margine di confidenza di rimozione adattata alle esigenze epilettologiche e funzionali del singolo caso.

# CHIRURGIA

## RESEZIONI INDIVIDUALIZZATE

Diverse tipologie di individualizzazione della resezione.

### *1) Lesionectomia*

Rimozione di un'alterazione strutturale. Indicata in 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 della resezione di lesione ispirata a criteri:

- ***epilettologici***: considerare subtotalità di resezione di una lesione, ad es. malformativa, se si è documentata la non epilettogenicità di alcune aree;
- ***funzionali***: considerare la subtotalità di resezione di una lesione se 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.

# CHIRURGIA

## RESEZIONI INDIVIDUALIZZATE

Diverse tipologie di individualizzazione della resezione.

***2) 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).

***3) Resezione lobare***

Estesa ad un intero lobo cerebrale.

# CHIRURGIA

## RESEZIONI INDIVIDUALIZZATE

Diverse tipologie di individualizzazione della resezione.

***4) Resezione multilobare***

***La necessità di resezioni che interessino due o più lobi adiacenti deriva da***: scariche critiche possono organizzarsi attraverso network funzionali che travalicano i limiti deisingoli lobi (Lo Russo et al, 2006).

***Complicanze e limiti***

La maggior parte delle casistiche: NO mortalità postoperatoria.

***Complicazioni neurologiche*** intorno al 5%, 3% di morbilità transitoria, 2% morbilità permanente (Sasaki-Adams & Hadar, 2008; González-Martínez & Bingaman 2008).

***Complicazioni neuropsicologiche*** (Alpherts et al, 2008) e ***psichiatriche*** possono rappresentare

-Aggravamento di sintomatologia preesistente

-raramente sintomi di nuova insorgenza.

***Risultati e complicanze*** largamente dipendenti da sede dell'intervento e da complessità del caso: se si è resa necessaria un'esplorazione invasiva o meno. Possibilità di guarigione (classe I di Engel) variano da 1/3 nei pazienti non lesionali con resezione multilobare a più dell'80% nei casi temporali (Lo Russo 2006)

# CHIRURGIA

## RESEZIONI STANDARDIZZATE

### *1) Lobectomia temporale antero-mesiale, Amigdalo-ippocampectomia*

***Definizione***

Rimozione della porzione mesiale del lobo temporale (amigdala e ippocampo), ev. associato ad una più o meno ampia rimozione della neocorteccia temporale.

***Scopo e indicazioni***

Cura chirurgica delle forme di epilessia temporale, in particolar modo di quelle associate a sclerosi mesiale. Protocollo prechirurgico relativamente semplificato ed a costo contenuto.

Due tipi di intervento, sulle cui indicazioni non si è raggiunto consenso: amigdalo-ippocampectomia selettiva e neocortico-amigdalo-ippocampectomia. Maggiormente diffusa è la neocortico-amigdalo-ippocampectomia.

***Complicanze e limiti***

Mortalità operatoria prossima allo zero. La morbidità permanente 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***

Epilessia temporale: forma con la migliore prognosi chirurgica; due casi su tre siano seizure- free dopo la chirurgia (Engel et al. 2003).

# CHIRURGIA

## RESEZIONI STANDARDIZZATE

### *2) Emisferectomia*

***Definizione***

Asportazione di uno degli emisferi cerebrali.

***Scopo ed indicazioni***

Controllo delle crisi epilettiche. NO interferenza scariche elettriche abnormi →normale maturazione emisfero residuo e  possibilità di compenso del deficit neurologico associato.

***Indicazione***: grave epilessia farmacoresistente in pazienti il più delle volte pediatrici, con emimegaloencefalia, cisti poro-encefaliche, Sturge-Weber, Encefalite di Rasmussen, con:

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

***Età ideale***: primi due-tre anni di vita. Ottimi risultati sulle crisi si ottengono nella seconda infanzia con minori miglioramenti delle funzioni cognitive e motorie. Presenza di un danno anatomo-funzionale bilaterale influenza negativamente la prognosi e limital'indicazione ad una emisferectomia (Di Rocco, Tamburrini 2006). La rimozione dei nuclei basali e del talamo NON causa una maggiore morbilità e favorisce un miglior controllo delle crisi soprattutto nelle displasie corticali.

# CHIRURGIA

## RESEZIONI STANDARDIZZATE

***3)Emidecorticazione***: lobectomia temporale e quindi frontale, parietale e occipitale.
***4)Emicorticectomia***: asportazione di gran parte della corteccia.

***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, in percentuali importanti (20-30%) 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 1-2-3***
***Controllo delle crisi*** 80-90%, classi di Engel I e I
***Motilità***: è possibile un notevole recupero, in relazione all'età dell'intervento.
***Sviluppo cognitivo***: miglioramento delle performance. Globale miglioramento della qualità della vita (Holthausen et al. 1997, Di Rocco and Tamburrini 2006)

# CHIRURGIA

## DISCONESSIONI INDIVIDUALIZZATE

***Definizione***

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

***Scopo ed indicazioni***

Ridurre le complicanze degli interventi di emisferectomia, per assunto che disconnessione di una struttura è funzionalmente equivalente alla sua rimozione. Piùo meno estese disconnessioni sub-emisferiche, lobari o multilobari → quando esiste il rischio di importanti dislocazioni di tessuto cerebrale residuo dopo interventi resettivi.

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

***Risultati e Complicanze***

I risultati di queste procedure dovrebbero ricalcare quelli dei corrispondenti interventi resettivi, le complicanze più contenute.

Il numero di questi interventi è ancora molto limitato.

***Indicazioni particolari***

Applicabili anche a singole lesioni non neoplastiche la cui epilettogenicità sia ragionevolmente comprovata, allo scopo di limitare l'invasività della procedura.

Indicata per il trattamento degli ***amartomi ipotalamici***.

# CHIRURGIA

## EMISFEROTOMIA

### *Definizione*

Alternativa alla emisferectomia (exeresi emisferica): disconnessione emisfero epilettogeno dalle strutture sottocorticali.

### *Scopo ed indicazioni*

In letteratura 3 differenti tecniche di emisferotomia. Obiettivo: disconnettere il ***corpo calloso*** e la ***corteccia*** (via chirurgica passante per il sistema ventricolare).

1) Combinazione tra emisferectomia ed emisferotomia (Rasmussen);
2) disconnessione pura (approccio laterale perisilviano Villemure and Mascott 1995);
3) via cosiddetta transcorticale (Delalande)

### *Complicanze e limiti*

***Emisferotomia funzionale***: idrocefalo <al 3%; l'edema postoperatorio ben controllato dalla terapia cortisonica, eventi emorragici <2%.

### Risultati

Completo controllo delle crisi tra il 90 e il 100%.

# CHIRURGIA PALLIATIVA

## CALLOSOTOMIA

***Definizione***

Tecnica introdotta da Wan Wanegen e Herren nel 1949.

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***

- 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***: corpo calloso, commissura anteriore, commissura dorsale e ventrale dell'ippocampo, la massa intermedia.
- ***Commissurotomia frontale***: sezione dei due terzi anteriori del corpo calloso e della commissura.
- ***Callosotomia anteriore***: due terzi anteriori del corpo calloso e commissura anteriore.
- ***Callosotomia mediana***: porzione mediana del corpo calloso,con risparmio del ginocchio e dello splenio. ***Scarsamente utilizzata per l'epilessia.***

# CHIRURGIA PALLIATIVA

## TRANSEZIONI SUBPIALI MULTIPLE

### *Definizione*

Epilessie focali localizzate in corrispondenza della corteccia motoria o delle aree del linguaggio. Selettiva interruzione delle fibre intracorticali ad orientamento orizzontale, preservando l'architettura colonnare (Morrel and Hanbery 1969, Morrel 1973, Schramm et al. 2002).

### *Scopo ed indicazioni*

Impedire la generazione di eventi parossistici "sincroni" (spikes), mantenendo la capacità
di mediare transazioni e funzioni fisiologiche. Tecnica di disconnessione sul complesso epilettogeno per impedire sviluppo di sincronia per generare scarica epilettica. (Spencer et al. 2002).
Utilizzata dove una chirurgia resettiva non è possibile in caso di epilessie focali. Necessita ancora di validazione come metodica "stand alone" (non associata a resezione ).
Dati recenti: possibile utilizzazione nella Sindrome di Landau-Kleffner (afasia epilettica acquisita) (Mikati et al. 2005)

### *Complicanze e limiti*

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

# CHIRURGIA PALLIATIVA

## STIMOLAZIONE DEL NERVO VAGO (VNS)

### *Definizione*

*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*

Riduzione della frequenza delle crisi epilettiche e miglioramento della qualità della vita del paziente.

Non si sostituisce ma si aggiunge alla terapia medica.

Il meccanismo con cui la VNS esplica un effetto antiepilettico non è ancora completamente noto. Evidenze della letteratura: azione mediata dalle connessioni che il nervo vago ha con il nucleo del tratto solitario dal quale originano proiezioni alla corteccia cerebrale in grado di interagire con i meccanismi di sincronizzazione e desincronizzazione dell'attività elettrica corticale.

Non è ancora noto il profilo del paziente responder (Ben-Menachen et al. 1999; Ryclicki et al. 2006).

Lo stimolatore vagale viene acceso circa un mese dopo l'intervento.

# CHIRURGIA PALLIATIVA

## STIMOLAZIONE DEL NERVO VAGO (VNS)

Alla stimolazione, continua ma ciclica, il paziente avverte una sensazione in gola e percepisce raucedine mentre parla. L'intensità di stimolazione viene scelta a seconda della risposta del paziente in modo tale che il paziente percepisca lo stimolo senza sensazioni sgradevoli o tosse.

### *Complicanze e limiti*

Gli effetti indesiderati : raucedine, tosse, dispnea e, a volte, dolori al collo e al faringe. Sintomi molto blandi, ben tollerati, diminuiscono con nel tempo, di questi, il più frequente, è la raucedine. Complicanze principali:  infezioni (0,2-0,5%) con rimozione, molto meno frequenti rotture e malfunzionamenti (Ben-Menachen et al. 1999; Biraben and Stefani 2005; Ryclicki et al. 2006).

### *Risultati*

Non immediatamente efficace, il risultato (in genere nell'arco del primo anno) si incrementa per alcuni mesi poi  rimane stabile. In popolazione pediatrica efficacia più precoce e con risultati migliori in termini di % di responder e di < media delle crisi. Pazienti con epilessie focali farmacoresistenti: % responder (riduzione crisi di almeno il 50%) 27%, Pazienti con epilessie generalizzate: piccola percentuale (2-5%) completa scomparsa delle crisi. Comunque < della durata e della gravità delle crisi, < di grappoli e di stati di male, miglioramento stato di vigilanza e < della posologia dei farmaci antiepilettici, miglioramento della qualità della vita (Ben-Menachen et al. 1999; Alexopoulos et al. 2006 Ryclicki et al. 2006)

# CHIRURGIA PALLIATIVA

## STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA (DBS)

***Definizione***

Epilessia farmacoresistente NON candidata a interventochirurgico.

Stimolazione elettrica di differenti strutture del sistema nervoso centrale è alternativa. Stimolazione di strutture cerebrali profonde (DBS: Deep Brain Stimulation): procedura in fase di validazione.

***Scopo ed indicazioni***

Individuate differenti strutture cerebrali profonde: nuclei talamici anteriori, nucleo talamico centro-mediano (CM) nucleo subtalamico (STN), ipotalamo posteriore, nucleo caudato

***Meccanismo d'azione*** inibizione corticale antidromica coinvolgente l'area epilettogena.

***Complicanze e limiti***

Terapia palliativa.

Complicanze 3% e emorragia in sede di impianto. Malfunzionamento del sistema di stimolazione (Seijoet al., 2007).

***Risultati***

L'esperienza limitata ad un modesto numero di casi.

# FOLLOW UP

***Definizione***

Risultato definitivo ad almeno 12 mesi dall'intervento.

Classificazione utilizzata quella proposta da Engel (Engel 1987).

**NO** consenso sul timing dei controlli, sugli esami da realizzare e sulla gestione delle terapia.

La terapia, in caso di controllo delle crisi, viene mantenuta stabile per almeno un anno, anche se nei bambini minime riduzioni posso essere considerate già a sei mesi dall'intervento.

Utile valutare la rilevanza dell'intervento sulla vita sociale lavorativa e scolastica dei pazienti (QoL) (Lüders 2007).

***Popolazione pediatrica***: valutare acquisizioni neuro-psico-motorie e sviluppo cognitivo, 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 seriati nel tempo.

# FOLLOW UP

***Esami da eseguire***:
- 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***:
-frequenza delle crisi, se ancora presenti, 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)
- 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 del timing per il controllo della RM nei pazienti con lesioni tumorali.

I controlli vanno realizzati nel tempo.

# FOLLOW UP

***Esami da eseguire*/Possibile schema controlli:**

***3 mesi:***

RM solo per pazienti con lesioni tumorali di grado II WHO o superiore.

***6 mesi***:

test neuropsicologici, EEG, RM ( tutti i pazienti, quale controllo dell'entità dell'asportazione della lesione anatomica, e 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 (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.

**SCALE DI VALUTAZIONE COGNITIVA E NEUROPSICOLOGICA NELL'INFANZIA**

**Età prescolare < 4 anni**

***Scala di sviluppo***: Griffith's

***Linguaggio***:

Test Primo Linguaggio

Primo vocabolario del bambino (questionario, autoso mministrazione genitori)

***Scala di competenze adattative***: Vineland

**Età prescolare > 4 anni**

***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

**SCALE DI VALUTAZIONE COGNITIVA E NEUROPSICOLOGICA NELL'INFANZIA**

***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 diffi
coltà crescente)
Percezione (riconoscimento figura target)
***Memoria***: digit span
Rey memoria
***Ragionamento astratto***: Raven
***Scala di competenze adattative***: Vineland

**SCALE DI VALUTAZIONE COGNITIVA E NEUROPSICOLOGICA NELL'ADULTO**

***NON CONDIVISA DAI DIVERSI CENTRI, PER CUI NON ESISTE UN PROTOCOLLO UNICO.***

***LE FUNZIONI TESTATE SONO:***

-Cognitivo
-Memoria (rievocazione immediata e differita)
-Fluenza verbale
-Comprensione verbale
-Attenzione
-Funzioni esecutive

*grazie dell’atenzione*