



UNIVERSITA' DI PISA

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN NEUROFISIOPATOLOGIA

Direttore Prof. Gabriele Siciliano

Tesi di Specializzazione

**ANALISI DELLE ATTIVITA' EEG CRITICHE
NELLE EPILESSIE DEL LOBO TEMPORALE**

in collaborazione con il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia

“Claudio Munari” Ospedale Niguarda Cà Granda

Relatore

Prof. Alfonso Iudice

Correlatori

Dott.ssa Chiara Pizzanelli

Dott.ssa Laura Tassi

Candidata

Dott.ssa Veronica Pelliccia

Anno Accademico 2010/2011

INDICE.....	pag.2
INTRODUZIONE.....	pag.4
1. Epilessia farmaco-resistente.....	pag.4
2. La terapia chirurgica dell'epilessia.....	pag.6
2.1 Valutazione clinica	pag.8
2.2 Valutazione elettrofisiologica non invasiva: monitoraggio VideoEEG.....	pag.9
2.3 Neuroimaging morfologico/funzionale.....	pag.13
2.4 Valutazione neuropsicologica.....	pag.14
2.5 Metodiche elettrofisiologiche invasive: cenni di StereoEEG	pag.15
3. Epilessia del lobo temporale.....	pag.16
3.1 Definizione.....	pag.16
3.2 Eziologia.....	pag.16
3.3 Caratteristiche cliniche.....	pag.20
3.4 EEG intercritico.....	pag.23
3.5 EEG critico.....	pag.24
3.6 Chirurgia ed outcome post-chirurgico.....	pag.26
OBIETTIVI DELLA TESI.....	pag.29
PAZIENTI E METODI.....	pag.30
1. Pazienti.....	pag.30
2. Metodi.....	pag.30
2.1 Monitoraggio VideoEEG.....	pag.30
2.2 Analisi dei tracciati EEG.....	pag.32
2.3 Analisi statistica dei dati.....	pag.33
RISULTATI.....	pag.34
1. Caratteristiche cliniche dei pazienti.....	pag.34

2. EEG intercritico.....	pag.35
3. EEG critico.....	pag.36
4. Caratteristiche neuroradiologiche ed anatomopatologiche dei pazienti.....	pag.39
5. Semeiologia critica.....	pag.41
6. Intervento chirurgico.....	pag.42
7. Outcome post-chirurgico.....	pag.42
DISCUSSIONE.....	pag.44
1. Analisi EEG critico.....	pag.44
2. Analisi EEG intercritico.....	pag.46
3. Dati neuropatologici.....	pag.47
4. Semeiologia critica.....	pag.47
5. Outcome post-chirurgico.....	pag.48
CONCLUSIONI.....	pag.50
TABELLE E GRAFICI.....	pag.51
ICONOGRAFIA EEG.....	pag.63
BIBLIOGRAFIA.....	pag.95
RINGRAZIAMENTI.....	pag.104

INTRODUZIONE

1. Epilessia farmacoresistente

L'epilessia è definita come una condizione patologica caratterizzata da due o più crisi epilettiche ricorrenti, non provocate da una causa immediatamente individuabile (Hauser and Kurland, 1975; ILAE,1993). E' fra le malattie neurologiche più frequenti, potendo interessare persone di ogni età.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, circa 43 milioni di persone nel mondo ne sono affette, mentre in Italia le persone con epilessia sono circa 550.000, nella maggior parte dei casi (60% del totale) con epilessia focale (Hauser et al., 1996).

Nella cura delle persone con epilessia, la terapia farmacologica, in mono- o poli-terapia, permette di ottenere un soddisfacente controllo delle crisi nel 40-70% circa dei pazienti. L'introduzione di nuovi farmaci, ad oggi sono disponibili in commercio più di venti antiepilettici, ha permesso di migliorare la tollerabilità della terapia farmacologica offrendo ai pazienti non solo un soddisfacente controllo delle crisi, ma anche una buona qualità di vita.

Tuttavia, circa il 30% dei pazienti con epilessia continua a presentare crisi, nonostante l'assunzione di un'adeguata terapia antiepilettica. Sempre facendo riferimento alla popolazione italiana, tale fenomeno riguarda circa 100.000 persone con epilessia focale. Per tali pazienti è possibile parlare di farmacoresistenza che, secondo la definizione della Lega Internazionale contro l'Epilessia, è il fallimento nel raggiungere una duratura libertà dalle crisi, di due farmaci ben tollerati, scelti ed utilizzati in modo appropriato secondo il tipo di epilessia e le caratteristiche cliniche del paziente (Kwan et al., 2009). Questo perché dall'esperienza e dai dati riportati in letteratura, è noto che dopo l'introduzione di un primo farmaco antiepilettico le crisi sono controllate in circa il 45% dei pazienti; con un secondo farmaco in add-on si può ottenere il controllo delle crisi in un ulteriore 13% dei casi mentre, aggiungendo un terzo farmaco antiepilettico, si raggiunge il controllo solo in un ulteriore 1% di pazienti. Generalmente a questo punto sono molto basse, intorno al 2-3%, le probabilità che il tentativo terapeutico con un nuovo farmaco antiepilettico possa provocare la cessazione delle crisi epilettiche. In pratica quindi, dopo l'utilizzo di tre farmaci antiepilettici a dosi corrette, considerando il persistere delle crisi, un 40% dei pazienti può già essere giudicato farmacoresistente (Kwan and Brodie, 2000).

Per i pazienti con epilessia focale farmaco-resistente una grande opportunità terapeutica è rappresentata dalla terapia chirurgica dell'epilessia.

2. La terapia chirurgica dell'epilessia

La terapia chirurgica dell'epilessia può essere definita come “il trattamento che utilizza qualsiasi intervento neurochirurgico che ha come obiettivo principale la terapia delle epilessie focali”.

La terapia chirurgica dell'epilessia è una terapia chirurgica “resettiva”, ossia finalizzata ad asportare la regione di cervello ritenuta responsabile delle crisi.

Lo scopo della chirurgia dell'epilessia non è quello di eliminare una lesione cerebrale, ma di migliorare la qualità di vita dei pazienti, ottenendo la cessazione delle crisi, evitando così le conseguenze a lungo termine delle crisi e della terapia antiepilettica (soprattutto quando si tratta di bambini), non solo sullo stato generale di salute, ma anche sugli aspetti cognitivi, comportamentali, sociali, familiari e lavorativi dei pazienti. E' noto, infatti, quanto le crisi epilettiche influiscano negativamente sulla qualità di vita dei pazienti, non solo per il pregiudizio che storicamente è legato a questa patologia, ma anche per le inevitabili limitazioni allo svolgimento di una vita “normale” dovute al manifestarsi delle crisi epilettiche.

La terapia chirurgica dell'epilessia è l'unico trattamento attualmente disponibile in grado di poter offrire ai pazienti oltre alla cessazione delle crisi epilettiche anche la sospensione della terapia farmacologica, permettendo così di utilizzare il termine “guarigione” per una patologia ritenuta fin da sempre cronica.

Abbiamo detto che la terapia chirurgica dell'epilessia è rivolta teoricamente a tutti i pazienti con epilessia focale farmacoresistente. Un'epilessia è definita focale quando le crisi insorgono in una zona ben delimitata della corteccia cerebrale (definita “zona epilettogena”), differenziandosi dalle forme di epilessia generalizzata nelle quali la scarica critica interessa fin dall'inizio diffusamente tutta la corteccia cerebrale.

La terapia chirurgica dell'epilessia focale consiste quindi nell'asportazione della zona epilettogena. Tale intervento è proponibile solo se sono presenti le seguenti due condizioni:

- i) l'unicità della zona epilettogena

- ii) l'asportazione della zona epilettogena non deve riguardare aree eloquenti per non determinare deficit neurologici permanenti.

Ne consegue che sono esclusi dalla possibilità di un trattamento chirurgico, oltre ai pazienti che soffrono di una forma di epilessia generalizzata, anche i pazienti affetti da un'epilessia "multifocale"- in cui più zone epilettogene diverse sono responsabili dell'insorgenza delle crisi- e i pazienti con epilessia focale nei quali l'intervento chirurgico provocherebbe deficit neurologici ben più invalidanti dell'epilessia stessa (ad esempio deficit motori o del linguaggio).

La selezione del paziente candidato alla terapia chirurgica presuppone anche la valutazione di eventuali comorbidità e relative terapie farmacologiche in atto, poiché l'obiettivo finale è un intervento neurochirurgico maggiore e quindi deve essere presente una buona condizione clinica generale, che possa permettere al paziente di affrontarlo con il minor rischio possibile di complicanze.

L'*iter* prechirurgico è un vero e proprio percorso che richiede una forte motivazione da parte del paziente e che ha una durata generalmente di numerosi mesi. Presso il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari" dell'Ospedale Niguarda, dalla prima visita all'intervento chirurgico in media passano 18-24 mesi. Nel caso di bambini, tale tempo si riduce notevolmente, considerando gli effetti del persistere delle crisi e della terapia antiepilettica nelle fasi dello sviluppo fisico e cognitivo.

Tale percorso inizia con l'invio del paziente da parte del neurologo/neuropsichiatra infantile curante presso il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia per eseguire una prima valutazione clinica.

Nel primo passo di questo percorso è possibile già capire se l'obiettivo finale di arrivare all'intervento chirurgico può essere raggiunto; tuttavia anche nelle fasi successive l'iter può essere interrotto, nel caso in cui non ci sia una concordanza tra i vari dati raccolti.

Durante tale percorso l'obiettivo è raccogliere e valutare complessivamente un insieme di dati clinici, elettrofisiologici e neuroradiologici che, come nella costruzione di un puzzle, portano a definire la

localizzazione e l'estensione della regione corticale da cui nascono le scariche critiche, consentendo così di stabilire un'adeguata strategia chirurgica.

In particolare, in prima istanza e nella maggior parte dei casi, l'iter prechirurgico consiste nelle seguenti indagini, tutte di natura non invasiva:

- i) valutazione clinica;
- ii) valutazione elettrofisiologica non invasiva: monitoraggio VideoEEG;
- iii) neuroimaging morfologico/funzionale;
- iv) valutazione neuropsicologica;

2.1 Valutazione clinica

Il primo fondamentale passo è rappresentato da una dettagliata ed accurata raccolta anamnestica, dall'anamnesi fisiologica, familiare e patologica remota, all'anamnesi epilettologica completa (dall'esordio dell'epilessia fino al momento della prima visita presso il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia).

Tale valutazione è importante perché consente di inquadrare il paziente e permette di formulare una prima ipotesi sulla sede della zona epilettogena. Inoltre già in questa prima fase, è possibile escludere per il paziente la possibilità della terapia chirurgica.

Partendo dal presupposto che nessun elemento ha, quando considerato singolarmente e valutato in maniera decontestualizzata, un valore assoluto, ma anzi spesso può essere fuorviante, la parte più importante della valutazione clinica è quella riguardante la semeiologia critica.

Ai fini di una corretta diagnosi localizzatoria, è indispensabile considerare non solo le manifestazioni cliniche, ma anche la cronologia con la quale si manifestano. Quello che ha il valore maggiore è il primo segno/sintomo, mentre i successivi generalmente sono correlati alla propagazione della scarica critica. Non sono molte le manifestazioni cliniche che hanno un valore altamente localizzatorio: illusioni/allucinazioni uditive, allucinazioni visive lateralizzate, manifestazioni tonico/cloniche

lateralizzate. Tuttavia considerando i vari elementi che compongono una crisi epilettica, è possibile nella maggior parte dei casi formulare un'ipotesi localizzatoria.

2.2 Valutazione elettrofisiologica non invasiva: monitoraggio VideoEEG

Dopo aver valutato la clinica ed aver ipotizzato la sede della zona epilettogena, occorre valutare gli elettroencefalogrammi (EEG) intercritici ed eventualmente critici effettuati dal paziente per poter stabilire una prima correlazione tra i dati clinici ed elettrofisiologici, consolidando l'ipotesi localizzatoria e focalizzando l'attenzione su una ben circoscritta regione cerebrale.

Generalmente l'EEG basale di superficie non è quasi mai sufficiente nell'identificazione precisa e definita della zona epilettogena.

E' pertanto indispensabile eseguire un accurato monitoraggio video-elettroencefalografico (VideoEEG) che permette non solo di valutare l'attività elettroencefalografica intercritica, ma anche di registrare gli episodi critici, valutando le correlazioni elettro-cliniche delle crisi. Questo è possibile grazie all'osservazione della semeiologia critica "secondo per secondo", con particolare attenzione alla successione temporale con cui i sintomi e i segni critici si manifestano, contemporaneamente all'osservazione delle modificazioni elettroencefalografiche. E' pertanto possibile correlare la clinica con le alterazioni elettroencefalografiche rilevate sul tracciato, cercando di stabilire un preciso rapporto fra i due elementi.

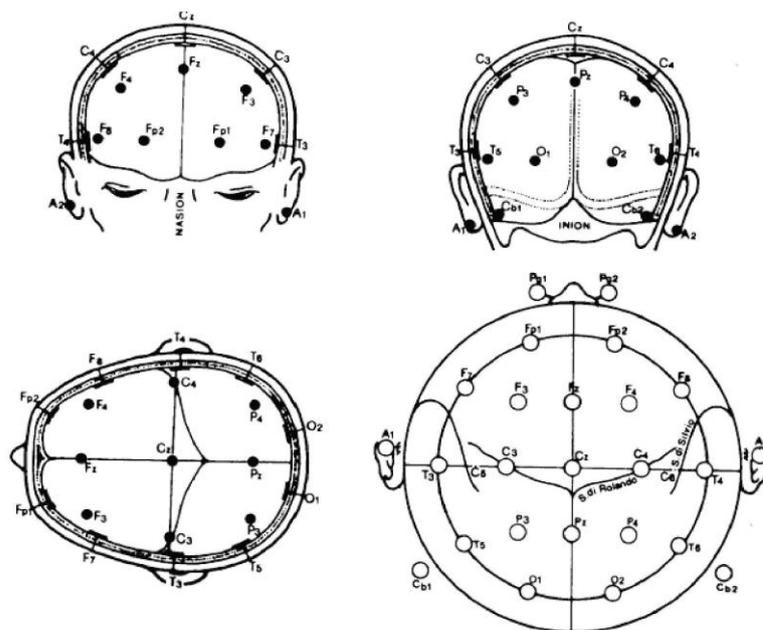
L'analisi delle correlazioni elettro-cliniche consente in genere di formulare una ben definita ipotesi sulla sede di origine delle scariche critiche e sulla successiva propagazione dell'attività parossistica (Cascino, 2002; Nordli et al., 2006).

E' possibile eseguire il monitoraggio VideoEEG ambulatorialmente (in caso di elevata frequenza di crisi) o, nella maggior parte dei casi, in regime di ricovero per periodi prolungati sia in veglia sia in sonno, potendo così documentare anche crisi che avvengono esclusivamente durante il sonno notturno oppure al risveglio, oltre ad identificare anomalie intercritiche che compaiono prevalentemente in sonno. Il monitoraggio VideoEEG permette infine di differenziare episodi critici

epilettici da episodi critici non epilettici (Velis et al., 2007).

Nelle VideoEEG eseguite in regime di ricovero, nel caso in cui la frequenza critica non permetta una rapida registrazione degli episodi critici, si utilizzano alcuni “espedienti” con l’obiettivo di favorire il verificarsi delle crisi. Oltre alle prove di attivazione come l’iperpnea, la stimolazione luminosa intermittente o la deprivazione di sonno notturno, ripetute anche più volte o in associazione tra loro, è possibile effettuare una graduale riduzione della terapia antiepilettica a partire dai farmaci a più breve emivita. Per questo motivo l’obiettivo è raggiunto nella quasi totalità dei casi.

In una VideoEEG, la registrazione elettroencefalografica è effettuata disponendo gli elettrodi con il collodio secondo il Sistema Internazionale 10-20. A questi, in base alle caratteristiche cliniche del singolo paziente, sarà possibile associare una poligrafia adeguata (EKG, EMG, EOG, etc.). Le attuali apparecchiature computerizzate di monitoraggio VideoEEG prolungato sono dotate di un elevato numero di canali di registrazione: in genere si tratta di sistemi dotati di almeno 32 canali di registrazione che possono arrivare fino a 64 o 128 canali. La disponibilità di numerosi canali permette in caso di necessità di utilizzare un maggior numero di elettrodi (elettrodi aggiuntivi sullo scalpo, elettrodi zigomatici, elettrodi sovraorbitari).



Sistema Internazionale 10-20

Il medico che referta l'esame VideoEEG valuta il tracciato con il montaggio che ritiene più idoneo e, in caso di artefatti, può filtrare adeguatamente il tracciato per renderlo più facilmente interpretabile.

La registrazione delle immagini è effettuata con un sistema di telecamere a circuito chiuso. In fase di revisione è indispensabile che il segnale video sia assolutamente simultaneo al tracciato EEG.

Dal punto di vista pratico la telecamera deve inquadrare completamente il corpo del paziente, in condizioni di buona illuminazione ed utilizzando gli infrarossi per la registrazione notturna, seguendolo quando cambia posizione o si muove nella stanza di monitoraggio (Ghougassian et al., 2004).

Il momento più importante in una VideoEEG è ovviamente la crisi epilettica. Quando si verifica la crisi è opportuno, oltre che verificarne l'incolumità, testare il più velocemente possibile il paziente per ottenere delle preziose informazioni, non ottenibili dalla sola valutazione del video.

In particolare, è necessario:

- i) osservare con la maggiore attenzione possibile il paziente, descrivendo ciò che egli presenta e compie secondo la sequenza temporale con cui si manifestano i segni
- ii) valutare la presenza o meno di una rottura del contatto, l'orientamento spazio-temporale, la fasia, eventuali asimmetrie del tono muscolare, deficit campimetrici, modificazioni neurovegetative (midriasi, modificazioni vasomotorie, scialorrea), la presenza di automatismi (oro-alimentari, gestuali) ed eventuali deficit di memoria

Anche al termine della crisi occorre continuare a testare il paziente con l'obiettivo di valutare il momento in cui vi è una ripresa del contatto, eventuale deficit del linguaggio, la presenza di altri deficit neurologici ed eventualmente cercare di capire quando tali deficit scompaiono. Occorre infine interrogare il paziente su ciò che gli è accaduto, in particolare su eventuali manifestazioni soggettive iniziali.

La refertazione di una VideoEEG si basa su un'accurata analisi del video cercando correlazioni con la contemporanea attività elettrica. Le crisi vengono descritte in ogni loro elemento ed associate ad

uno specifico orario. Il primo segno o sintomo critico viene utilizzato per cercare le modificazioni EEG associate che solitamente precedono l'evento critico.

Il tracciato critico può non presentare alcuna modificazione evidente oppure, nella maggior parte dei casi, può mostrare le seguenti caratteristiche:

- ✓ reazione d'arresto
- ✓ riduzione/scomparsa delle anomalie intercritiche
- ✓ punte o punte-onda ritmiche che aumentano progressivamente d'ampiezza e diminuiscono di frequenza
- ✓ onde lente ritmiche
- ✓ appiattimento
- ✓ scarica rapida, di basso voltaggio

Un'attività rapida di basso voltaggio, ben localizzata, ha il maggiore valore localizzatore. Tuttavia, in base alle condizioni di registrazione, non sempre si è in grado di rilevare una tale modificazione, poiché spesso è mascherata dagli artefatti muscolari ed anche usando pesantemente i filtri non si riesce ad evidenziarla adeguatamente.

Seppur con minore valore ai fini della localizzazione della zona epilettogena, comunque anche il tracciato intercritico può dare molte informazioni utili:

- ✓ modificazioni del ritmo di fondo (in particolare eventuali asimmetrie a discapito dell'emisfero affetto)
- ✓ presenza di attività lente
- ✓ presenza di anomalie tipo punta, polipunta, punta-onda, polipunta-onda
- ✓ valutazione dell'attività in sonno
- ✓ risposta alle prove di stimolazione (iperpnea, stimolazione luminosa intermittente, clap)

Infine è possibile, in alcuni casi, ricavare utili informazioni anche dal tracciato postcritico che può evidenziare la presenza di una depressione dell'attività elettrica o di anomalie lente ben localizzate alla fine dell'episodio critico.

Al termine del secondo passo dell'iter prechirurgico, utilizzando anche le informazioni cliniche precedentemente raccolte, è possibile formulare delle conclusioni e quindi:

- i) identificare il lato e le strutture cerebrali da cui originano gli episodi critici
- ii) stabilire l'unicità della zona epilettogena
- iii) valutare se la zona epilettogena coinvolge una o più aree cerebrali eloquenti

2.3 Neuroimaging morfologico/funzionale

Solo dopo la valutazione clinica e lo studio elettrofisiologico è possibile formulare un'ipotesi definita di localizzazione della zona epilettogena. E' quindi opportuno in questa fase eseguire una risonanza magnetica (RM) cerebrale mirata per identificare un'eventuale lesione anatomica.

Il protocollo diagnostico per la diagnosi di epilessia maggiormente utilizzato nei Centri Epilessia di maggior rilievo a livello nazionale ed internazionale prevede (RM 1,5T o 3T):

- a) sequenze assiali SE T2W convenzionali $\leq 3\text{mm}$
- b) sequenze FSE FLAIR T2W $\leq 3\text{mm}$, almeno in due piani (coronale e sagittale)
- c) sequenza coronale FSE T2W $\leq 3\text{mm}$
- d) sequenza coronale FSE IR T1W $\leq 3\text{mm}$
- e) 3D volumetrica gradient echo T1W con ricostruzione nei tre piani

L'utilizzo del mezzo di contrasto paramagnetico, gadolinio, viene riservato in caso si sospetti la presenza di lesioni associate ad alterazione della barriera emato-encefalica.

Per quanto riguarda la risonanza magnetica funzionale, essa è in grado di evidenziare l'attivazione di aree corticali ed il suo utilizzo nell'iter prechirurgico è importante in alcuni casi selezionati, in quanto permette di valutare gli eventuali rapporti della zona epilettogena con le aree cosiddette eloquenti. E' possibile studiare le aree del linguaggio, le aree della memoria, le aree motorie e le aree sensitive tramite specifici protocolli di valutazione.

2.4 Valutazione neuropsicologica

La valutazione neuropsicologica è utilizzata non solo nella fase prechirurgica, ma anche a diversi time-point dopo l'intervento chirurgico (6 mesi, 2 anni, 5 anni).

In fase prechirurgica è utile per identificare la zona di corteccia sede di eventuali disfunzioni, mentre dopo l'intervento chirurgico, la valutazione neuropsicologica è in grado di valutare eventuali deficit conseguenti ad interventi sul lobo temporale o a valutare l'aspetto cognitivo nel suo insieme.

Al termine delle indagini sopradescritte, ottenute le indispensabili correlazioni anatomico-elettro-cliniche, è possibile proporre al paziente, nella maggior parte dei casi, l'opportunità dell'intervento chirurgico fornendogli anche un'attendibile valutazione in percentuale delle probabilità di guarigione e dei rischi associati.

Per quanto riguarda i pazienti in cui le correlazioni anatomico-elettro-cliniche non consentono di localizzare con precisione la zona epilettogena, ma nemmeno di escludere la possibilità chirurgica, per proseguire l'iter prechirurgico sono necessarie metodiche elettrofisiologiche invasive. Questo avviene quando non c'è congruità fra dati clinici e strumentali (RM, EEG di superficie), quando non ci sono alterazioni cerebrali focali visibili, quando si rende necessario individuare aree cerebrali eloquenti mediante esplorazione funzionale ed infine quando i limiti dell'alterazione anatomica devono essere maggiormente definiti.

Le metodiche invasive consentono l'acquisizione del segnale EEG direttamente dal cervello, aumentando la definizione topografica ed eliminando in larga parte gli artefatti e le attenuazioni legate all'EEG di superficie (Oxbury et al., 2000; Cossu et al., 2005).

Anche se oggi la necessità di ricorrere alla registrazione intracranica si sta sempre più riducendo grazie allo sviluppo di più sofisticate tecniche di neuroimmagine e alla possibilità di correlare i dati anatomici con quelli ottenuti in seguito allo studio neurofisiologico non invasivo, tuttavia rimane in casi selezionati (40% della popolazione studiata) uno strumento di grande utilità.

2.5 Metodiche elettrofisiologiche invasive: cenni di StereoEEG

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

Tale indagine permette di eseguire contemporaneamente registrazione e stimolazione delle aree cerebrali da studiare. Le stimolazioni consentono di effettuare una mappa delle aree cerebrali eloquenti, fornendo informazioni funzionali per meglio definire i limiti della resezione chirurgica (Scott et al., 1999) e consentono inoltre di ricreare la sintomatologia critica.

Generalmente si esplorano 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 elevato significato funzionale.

Vengono utilizzati elettrodi ad ago, semirigidi, in platino-iridio, con contatti registranti lungo il loro decorso. Con tali dispositivi si possono raggiungere strutture corticali sia superficiali sia a varia profondità, incluse lesioni strutturali evidenziate alla RM. La strategia d'impianto si basa comunque sulla formulazione di un'ipotesi localizzatoria e va pertanto individualizzata in base alle caratteristiche di ogni singolo paziente.

Grazie allo sviluppo di sempre più sofisticate tecniche di neuroimmagine ed alla possibilità di correlare i dati anatomici e quelli ottenuti con lo studio neurofisiologico non invasivo, oggi la necessità di ricorrere alla registrazione intracranica si sta sempre più riducendo, pur rimanendo un esame fondamentale in ottica prechirurgica in casi selezionati.

3. Epilessia del lobo temporale

3.1 Definizione

L'epilessia del lobo temporale comprende un insieme di patologie che hanno in comune la localizzazione della zona epilettogena nel lobo temporale, sia nella porzione laterale sia nella porzione mesiale.

E' la più comune forma di epilessia focale negli adulti (Hauser et al., 1996) e la forma di epilessia che maggiormente viene sottoposta alla terapia chirurgica: nei pazienti con epilessia farmaco-resistente il 60-75% dei casi descritti in letteratura presenta un'epilessia del lobo temporale (Blümcke et al., 2002; Lahl et al., 2003).

Considerando la proposta di classificazione delle epilessie e delle sindromi epilettiche del 1989 (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989), nell'ambito dell'epilessia del lobo temporale si possono distinguere:

- i) crisi epilettiche amigdalipo-ippocampali (sensazione epigastrica ascendente, nausea, importanti sintomi autonomici, paura, allucinazioni olfattive o gustative)
- ii) crisi epilettiche temporali neocorticali (illusioni/allucinazioni uditive, stato sognante, talora disturbi visivi, nel caso di emisfero dominante disturbi del linguaggio)

Nonostante tale suddivisione sia spesso utilizzata nella pratica clinica, è tuttavia opportuno tenere presente che non sempre le due forme sono fra loro facilmente distinguibili (Williamson et al., 1993; Burgerman et al., 1995; Walczak et al., 1995; Wieser et al., 2000) e che solo l'esplorazione EEG intracerebrale è in grado di stabilire con certezza l'origine della scarica critica, distinguendo tra strutture temporali diverse (Bartolomei et al., 1999; Maillard et al., 2004; David et al., 2011).

3.2 Eziologia

Nel corso degli anni, grazie soprattutto alle nuove tecniche di neuroimaging ed alla sempre più crescente esperienza in campo epilettologico, è stato possibile osservare una modificazione delle

conoscenze riguardo all'eziologia dell'epilessia del lobo temporale. Infatti, mentre in passato frequentemente l'epilessia del lobo temporale era associata alla sclerosi ippocampale, soprattutto nel caso di forme farmacoresistenti (Falconer et al., 1974; Blümcke et al., 2002), nelle casistiche riportate in letteratura negli anni successivi, pur rimanendo la sclerosi ippocampale un reperto molto comune nei pazienti con epilessia del lobo temporale, sono state individuate anche altre patologie, in particolare i tumori delle serie gliale di basso grado, le malformazioni dello sviluppo corticale e le malformazioni vascolari (angiomi cavernosi). Tali patologie sono più spesso localizzate nella parte neocorticale del lobo temporale e possono presentarsi da sole o in associazione con la sclerosi ippocampale (Lee et al., 1998; Kuzniecky et al., 1999). Nella nuova classificazione ILAE delle displasie corticali (Blümcke et al., 2011) esiste una categoria specifica che contiene i pazienti che all'esame istologico mostrano la presenza contemporanea di una sclerosi dell'ippocampo e di una displasia architetturale (FCD IIIa).

Sclerosi ippocampale

Molti studi in letteratura indicano che la sclerosi ippocampale costituisce il reperto più comune nell'epilessia del lobo temporale (Babb et al., 1987; Wolf et al., 1993; Wieser et al., 2004).

Il principale substrato patologico di tale patologia è dato dalla marcata perdita di neuroni nelle regioni CA1 e dell'ilo (CA3/CA4) e da un relativo risparmio della regione CA2. Si associa inoltre una particolare riorganizzazione degli assoni dei neuroni residui (fibre muscoidi delle cellule dei granuli del giro dentato) che tentano di reinnervare gli strati di corteccia denervati (teoria dello sprouting delle cellule muscoidi) (Sutula et al., 1989). Poiché l'amigdala, l'uncus ed il giro paraippocampale sono frequentemente coinvolti, secondo alcuni autori sarebbe più appropriata la definizione di sclerosi temporale mesiale piuttosto che ippocampale (Gloor et al., 1997; Thom et al., 2009). La particolare vulnerabilità dei neuroni della regione CA1, CA3 e dell'ilo dipenderebbe dall'elevata concentrazione di un particolare tipo di recettori per il glutammato di cui queste strutture sono ricche: NMDA per la regione CA1 e i recettori per il kainato nell'ilo, nel giro dentato e nella regione CA3. Tali recettori quando potentemente attivati dal glutammato o dall'aspartato, come durante una crisi epilettica,

determinerebbero un eccessivo flusso di ioni calcio all'interno delle cellule piramidali che, pertanto, sarebbero danneggiate in modo irreversibile.

La diagnosi di sclerosi ippocampale è generalmente basata sui reperti RM tipici: atrofia dell'ippocampo associata ad una iperintensità nelle sequenze in T2 e FLAIR.

Il riscontro di una sclerosi ippocampale spesso è associato alla presenza in anamnesi di convulsioni febbrili, con il dubbio ancora attuale di quale sia la causa e quale sia la conseguenza. La presenza di questi due elementi e di un'attività EEG ben lateralizzata configura quella che viene definita comunemente epilessia del lobo temporale mesiale caratterizzata da un eccellente outcome post-chirurgico (Babb et al., 1987; Wolf et al., 1993).

Neoplasie glioneuroni a basso grado (disembrioneuroepiteliomi-DNET e gangliogliomi)

Circa il 30% dei pazienti con epilessia farmaco-resistente presenta una neoplasia glioneuronale a basso grado (Thom et al., 2008). I gangliogliomi si trovano più frequentemente rispetto ai DNET e sono il tumore più comunemente associato ad epilessia. La diagnosi neuroradiologica si basa sulla RM nella quale appaiono ipointensi nelle sequenze in T1 ed iperintensi nelle sequenze in T2. Generalmente presentano una componente cistica, talora multicistica, ed una componente nodulare che può captare il gadolinio.

I DNET sono lesioni intracorticali, senza effetto massa, anch'essi ipointensi nelle sequenze in T1 ed iperintensi nelle sequenze in T2. Talora nelle sequenze FLAIR possono presentare un anello periferico iperintenso. La presenza di calcificazioni si può ritrovare in entrambi e spesso la diagnosi di certezza si ha solo con l'esame istologico (Urbach 2008). Tali neoplasie interessano più frequentemente il lobo temporale e l'epilessia è la manifestazione clinica principale (Blümcke et al., 2002). Possono essere associate a displasia corticale focale, più frequentemente di tipo I (Takahashi et al., 2005) ed anche in questo caso, nella nuova classificazione ILAE delle displasie corticali (Blümcke et al., 2011) è prevista una categoria a parte (FCD IIIb). L'outcome è nella maggior parte dei casi estremamente favorevole, soprattutto nei casi in cui si esegue una cortectomia in associazione alla lesionectomia (Blümcke et al., 2002; Giulioni et al., 2006).

Angioma cavernoso

L'angioma cavernoso è una malformazione vascolare che si può presentare singolarmente, nella maggior parte dei casi, o in forma multipla, in questo caso generalmente si tratta di forme familiari.

È una lesione ben delimitata, circoscritta, che può crescere nel tempo e talora, nel 30-40% dei pazienti, può dare sanguinamenti di varia entità. Pertanto spesso si possono osservare depositi di emosiderina perilesionale, che costituiscono un segno di riconoscimento importante. Più raramente, l'angioma cavernoso si associa a microcalcificazioni (Del Curling et al., 1991; Bertalanffy et al., 2002). Clinicamente possiamo avere crisi epilettiche in circa la metà dei pazienti che presentano tale lesione cerebrale, mentre si possono riscontrare deficit neurologici focali in conseguenza di emorragia in circa il 20-40% dei pazienti (Porter et al., 1997).

Malformazioni dello sviluppo corticale

Tra le malformazioni dello sviluppo corticale quelle che più frequentemente si possono ritrovare nell'epilessia temporale sono le displasie corticali focali. Esistono numerose forme di displasia corticale (Blümcke et al., 2011): la forma meglio conosciuta è la displasia di Taylor, tipo IIA e IIB (senza o con cellule balloniformi) che presenta tra le sue caratteristiche principali – aspetto RM tipico, elevato numero di crisi, soprattutto durante il sonno, attività EEG tipica ed ottimo outcome dopo intervento chirurgico – anche quella di essere nella maggior parte dei casi extratemporale (Tassi et al. 2002). Tuttavia, seppur non comunemente, si può trovare anche nei pazienti con epilessia temporale. Più frequentemente la displasia focale corticale di tipo I può essere localizzata nel lobo temporale ed è descritta nel 55% dei pazienti con malformazioni cerebrali (110 pazienti in totale) in una popolazione di 243 pazienti con epilessia del lobo temporale trattata chirurgicamente, da sola o in associazione con la sclerosi ippocampale (Tassi et al., 2009).

Le lesioni descritte possono coesistere con la sclerosi ippocampale nel 5-30% dei casi costituendo una condizione patologica definita di “dual pathology” nella quale si ha il coinvolgimento sia delle

strutture mesiali (sclerosi ippocampale) che delle strutture laterali (altre lesioni) del lobo temporale (Levesque et al., 1991; Raymond et al., 1994; Li et al., 1999; Cendes et al., 1995; Salanova et al., 2004). In questi casi non è facilmente individuabile quale delle due lesioni sia responsabile delle crisi epilettiche ed è comunque dimostrato che i migliori risultati terapeutici si ottengono con la rimozione di entrambe le lesioni (Li et al., 1999; Salanova et al., 2004).

3.3 Caratteristiche cliniche

Come già detto, uno dei passi principali per la diagnosi di epilessia è la raccolta dei dati relativi alle caratteristiche cliniche delle crisi. Tuttavia nessuno dei sintomi e dei segni clinici può avere, se considerato singolarmente, un valore localizzatorio attendibile, mentre l'associazione dei vari segni e sintomi possiede un valore localizzatorio maggiore, soprattutto quando valutata alla luce dei dati neurofisiologici e neuroradiologici.

Secondo la classificazione del 1989 (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989) l'epilessia del lobo temporale è caratterizzata da crisi parziali semplici e da crisi parziali complesse, talora con secondaria generalizzazione, in varia combinazione tra loro. Spesso c'è una storia di convulsioni febbrili ed una familiarità per epilessia. Possono essere presenti anche disturbi di memoria. L'età di esordio è frequentemente nell'adolescenza o poco dopo.

Le principali caratteristiche cliniche dell'epilessia del lobo temporale sono:

- ✓ crisi parziali semplici, tipicamente caratterizzate da sintomi autonomici e/o psichici e alterazioni dell'olfatto o dell'udito (comprese le allucinazioni uditive)
- ✓ spesso è presente un'aura caratterizzata da una "sensazione epigastrica ascendente"
- ✓ crisi parziali complesse che spesso iniziano con arresto psicomotorio, tipicamente seguito da automatismi oroalimentari
- ✓ altri tipi di automatismi, in particolare gestuali
- ✓ durata delle crisi generalmente maggiore di un minuto, con un prolungato stato confusionale post-critico ed una ripresa graduale del contatto

Semeiologia critica

Le crisi nell'epilessia temporale sono in genere caratterizzate da una fase iniziale soggettiva che spesso si arricchisce di una complessa sintomatologia oggettiva, caratterizzata dalla presenza di sguardo fisso ("staring"), rottura del contatto, automatismi oroalimentari e/o automatismi gestuali più o meno finalistici.

L'aura, non sempre presente, è la prima manifestazione critica soggettiva, ossia avvertita dal paziente. Per tale motivo spesso può essere anche considerata un "avvertimento" che la crisi sta arrivando, permettendo così al paziente di evitare, per quanto possibile nei pochi secondi che precedono la perdita di coscienza, situazioni di pericolo.

E' sicuramente un elemento importante nell'insieme dei dati che portano alla localizzazione della zona epilettogena ed in alcuni casi può avere un valore localizzatore. L'aura è riportata dalla maggior parte dei pazienti con epilessia temporale, tuttavia può essere presente anche in pazienti con epilessie parieto-occipitali (Sperling et al., 1990) e frontali (Foldvary-Schaefer et al., 2011; Bisulli et al., 2012).

Considerando l'epilessia del lobo temporale, le aure con valore localizzatore (controlaterale rispetto alla zona epilettogena) sono:

- ✓ aura visiva complessa → giunzione temporo-occipitale, corteccia temporale basale
- ✓ aura uditiva semplice → corteccia uditiva primaria
- ✓ aura uditiva complessa → corteccia uditiva associativa

Altri tipi di aura, senza valore localizzatore lateralizzante, che si possono trovare nell'epilessia del lobo temporale sono:

- vertigini → giunzione temporo-occipitale
- sensazioni gustative o olfattive → rispettivamente amigdala/uncus e corteccia basale temporale
- autonome → amigdala
- dolore/fastidio addominale, nausea, sensazione di paura, déjà vu → strutture temporali mesiali

Le aure si possono presentare isolatamente oppure, più frequentemente, possono essere seguite da una perdita di coscienza.

L'osservatore generalmente rileva una crisi definita come "un'assenza" che si manifesta con sguardo fisso, arresto psico-motorio, restringimento della coscienza, talora associato ad un'espressione impaurita e attonita. In genere però, la semeiologia delle crisi nell'epilessia del lobo temporale è piuttosto ricca potendo comprendere sintomi e segni molto eterogenei tra loro:

- gli automatismi motori, benché non esclusivi dell'epilessia del lobo temporale, sono assai frequenti: si riconoscono automatismi oroalimentari, mimici, gestuali, verbali e deambulatori. Gli automatismi oroalimentari, spesso correlabili a scariche di origine temporale mesiale, sono i più frequenti e consistono in masticazione, schiocco e/o protrusione delle labbra e deglutizione. Spesso si associano a sintomi autonomici rilevanti
- per quanto riguarda gli automatismi gestuali (movimenti tipo "conta monete", sfregamento della mano sui vestiti, etc.) possiamo osservare movimenti ripetitivi agli arti superiori lateralizzati, nella maggior parte dei casi, omolateralmente al lato della zona epilettogena
- la deviazione/orientamento del capo e dello sguardo, quando presente, è più spesso omolaterale rispetto al lato della zona epilettogena
- per quanto concerne le altre manifestazioni motorie, è opportuno evidenziare che in circa il 40% dei pazienti si osserva l'assunzione di una postura distonica di un'estremità. Questo segno clinico è caratteristico delle crisi a origine temporale mesiale e rappresenta un valido segno lateralizzante, indicativo di un esordio controlaterale della crisi
- disturbi del linguaggio durante la crisi (afasia critica), si possono osservare quando è coinvolta la porzione posteriore della prima circonvoluzione temporale nell'emisfero dominante o quando la scarica diffonde anteriormente alle aree contigue al lobo temporale sempre dell'emisfero dominante. Queste manifestazioni possono essere più o meno precoci a seconda della rapidità con cui la scarica critica invade tali strutture

Nella fase post-critica sono di frequente osservazione uno stato confusionale con amnesia per l'evento critico e deficit di memoria post-critici. E' frequente anche un quadro di afasia post-critica, tipica nelle

crisi a partenza dal lobo temporale dell'emisfero dominante.

Generalmente sono infrequenti le crisi con secondaria generalizzazione, che si possono trovare soprattutto nei bambini e nelle forme di epilessia temporale con coinvolgimento principale delle strutture temporali anteriori.

3.4 EEG intercritico

Benché non abbia un valore localizzatorio, tuttavia in letteratura si trovano lavori in cui sono riportate le anomalie EEG più tipicamente riscontrate nell'epilessia del lobo temporale.

Schematicamente, riportiamo di seguito i pattern più frequentemente descritti:

- ✓ persistenti anomalie lente focali generalmente sono associate ad una sottostante lesione strutturale (Koutroumanidis et al., 2004), mentre se sono presenti in maniera non continua indicano più probabilmente un'anomalia funzionale che può verosimilmente essere associata alla zona epilettogena (Jan et al., 2010)
- ✓ attività delta irregolare lateralizzata: si può trovare fino al 66% dei pazienti con epilessia del lobo temporale ed è altamente concordante con la presenza di anomalie puntute, tanto da avere un valore lateralizzante simile (Koutroumanidis et al., 2004; Tao et al., 2011)
- ✓ attività lenta temporale ritmica ed intermittente (Temporal Intermittent Rhythmic Delta Activity-TIRDA): si tratta di una specifica alterazione EEG che si trova spesso nell'epilessia temporale (Geyer et al., 1999). Alcuni studi riportano che treni di TIRDA sono stati trovati in circa il 90% dei pazienti nei quali la risonanza magnetica ha poi mostrato un'atrofia dell'ippocampo (Gambardella et al., 1995) o altre alterazioni delle strutture mesiali del lobo temporale (Di Gennaro et al., 2003). Anche nel caso di queste anomalie lente localizzate, è stato dimostrato un valore localizzatorio importante tanto quanto quello delle anomalie puntute. E' pertanto considerato da alcuni autori un reperto EEG indicativo di una zona epilettogena coinvolgente le strutture temporali mesiali (Blume et al., 1993).

Il classico reperto EEG interictale dell'epilessia del lobo temporale è rappresentato da punte (spikes) o da onde aguzze (sharp waves) prevalentemente localizzate sulle regioni temporali anteriori. Tali elementi si trovano in più del 94% dei pazienti con epilessia del lobo temporale mesiale (Williamson et al., 1993). Le punte sulle regioni temporali medie e posteriori sembrano essere più tipicamente associate ad epilessia del lobo temporale laterale (Jan et al., 2010).

Il sonno accentua le anomalie sopra riportate o le evidenzia nel caso in cui in veglia non siano chiaramente visibili (Malow et al., 1997). Per questo motivo una registrazione EEG prolungata in sonno è sempre appropriata nei pazienti con epilessia temporale.

Le anomalie puntute, quando fortemente lateralizzate (unilaterali/unifocali), sembrano avere un elevato valore nell'indicare la regione temporale dalla quale più probabilmente origina la scarica critica (Quesney et al., 1993), supportato dal fatto che alcuni studi hanno dimostrato la concordanza tra la sede in cui prevalgono le punte intercritiche e l'esordio critico della scarica critica (Holmes et al., 1996; Cendes et al., 2000).

Tuttavia, come già detto, l'EEG intercritico non è sufficiente per stabilire l'origine della scarica critica: mentre da un lato alcuni studi sottolineano la concordanza tra le anomalie puntute intercritiche e la sede di origine della scarica critica, dall'altro lato alcuni altri studi descrivono la presenza di anomalie puntute bitemporali nel 30% circa dei pazienti con epilessia temporale, soprattutto quando sottoposti a registrazioni EEG prolungate (Gabor et al., 1969; Sadler et al., 1989; Engel et al., 2003).

3.5 EEG critico

L'interpretazione dell'EEG critico è uno dei momenti più importanti della valutazione prechirurgica. L'elemento che ha il maggior valore localizzatorio e che deve essere sempre ricercato è rappresentato dalle modificazioni EEG nel momento in cui inizia la crisi (o immediatamente prima dell'inizio della crisi). Mentre la propagazione della scarica critica è più spesso evidente, individuare l'esordio elettroencefalografico della crisi è sicuramente più complicato. Questo è dovuto al fatto che spesso le modificazioni EEG sono minime e talora mascherate dagli artefatti; inoltre non esistono dei protocolli

standardizzati su tale argomento ed in letteratura i lavori che descrivono i pattern EEG critici prendono in considerazione solo alcuni dei possibili pattern EEG che si possono ritrovare ed inoltre risalgono ad alcune decine di anni fa. Quando più recenti, non affrontano direttamente tale aspetto, ma lo citano nell'ambito di una valutazione clinica e strumentale generale di una popolazione di pazienti con epilessia del lobo temporale, andando a ricercare se i pattern precedentemente descritti, sono presenti nella popolazione che hanno preso in esame.

L'EEG di superficie critico è utilizzato sempre nella pratica clinica per la sua semplicità di esecuzione e per la sua non invasività e permette nell'iter prechirurgico di ottenere informazioni fondamentali che nella maggior parte dei casi sono sufficienti per proseguire l'iter prechirurgico senza ricorrere ad indagini elettrofisiologiche invasive.

Come è noto, l'EEG presenta un'elevata risoluzione temporale, mentre la risoluzione spaziale non è altrettanto elevata; tuttavia con opportuni montaggi e confrontando i dati ottenuti con i dati neuroradiologici e clinici tale limite è ampiamente superabile (Tao et al., 2007).

I pattern EEG critici più frequentemente riportati sono (Jan et al., 2010):

- ✓ attenuazione del ritmo di fondo: una focale attenuazione del ritmo di fondo come iniziale modificazione dell'EEG critico è stata evidenziata in circa il 25% dei pazienti con epilessia del lobo temporale (Blume et al., 1984)
- ✓ reazione d'arresto: in circa il 13% dei pazienti, la crisi può iniziare per poi interrompersi subito dopo e quindi iniziare nuovamente. In questo caso, la difficoltà è individuare il vero inizio della crisi (cioè il primo inizio) (Atalla et al., 1996)
- ✓ attività lenta ritmica (Ebersole et al., 1996)

I pattern EEG critici descritti più spesso nell'epilessia del lobo temporale sono i seguenti:

- ✓ irregolare attività lenta (2-5Hz) lateralizzata
- ✓ onde sinusoidali a 5-10Hz
- ✓ anomalie epilettiformi ripetitive

Alcuni autori hanno descritto per alcune di queste anomalie un elevato valore localizzatore: anomalie lente (2-5 Hz) irregolari e polimorfiche, ben lateralizzate sulle regioni temporali sembrano essere più spesso indicative di un'epilessia temporale neocorticale (Ebersole et al., 1996); un'attività ritmica a 5-10 Hz localizzata sulle regioni temporali anteriori sembra essere più comunemente osservata nell'epilessia temporale mesiale (Risinger et al., 1989; Walczak et al., 1992; Ebner et al., 1995; Ebersole et al., 1996; Pacia et al., 1997; Vossler et al., 1998). Nel lavoro di Ebersole del 1996 è riportata una tabella riassuntiva con sette pattern EEG critici dell'epilessia del lobo temporale, tutti costituiti in varia combinazione da un'attività ritmica regolare più o meno lenta (2-5 Hz o 5-9 Hz) e da onde aguzze ripetitive, associando alle varie combinazioni anche la localizzazione temporale (strutture mesiali/strutture laterali) (Ebersole et al., 1996).

Anche in lavori più recenti troviamo gli stessi pattern critici. In un lavoro del 2008 che descrive una popolazione di 39 pazienti sottoposti a lobectomia temporale viene riportato come pattern EEG critico un theta ritmico localizzato, associato ad un outcome favorevole (Tatum et al., 2008).

In un lavoro del 2009 che descrive i pattern critici dell'epilessia temporale associata a sclerosi ippocampale, due sono i pattern critici riportati: un'attività ritmica a 5-9 Hz ed un'irregolare attività a 2-5 Hz (Jung et al., 2009).

Rispetto a quanto descritto per le registrazioni EEG di profondità, non viene descritta tra i pattern critici dell'EEG di superficie l'attività rapida di basso voltaggio che, invece, sembra avere un ruolo fondamentale nel localizzare l'esordio della scarica critica non solo nelle registrazioni EEG intracerebrali, ma anche in quelle di superficie.

3.6 Chirurgia ed outcome post-chirurgico

L'intervento standard nell'epilessia del lobo temporale è costituito da una cortectomia temporale anteriore che comprende il polo temporale, le strutture temporali mesiali e la neocorteccia, la cui estensione posteriore varia in considerazione della localizzazione in emisfero dominante o non per il linguaggio.

L'outcome post-chirurgico deve essere valutato ad intervalli regolari e si basa sulla valutazione della frequenza delle crisi, se ancora presenti, dello stato generale di salute del paziente e degli effetti

dell'intervento chirurgico sulla qualità della vita. La classificazione utilizzata è quella proposta da Engel (Engel et al., 1993). La terapia antiepilettica generalmente viene mantenuta stabile per almeno 6 mesi dopo l'intervento poi, se non si sono più presentate crisi, in accordo con il paziente può essere iniziata una graduale riduzione fino ad arrivare alla sospensione completa.

Oltre alla visita neurologica (dopo 6 mesi, 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni e 5 anni), vengono eseguiti i test neuropsicologici (dopo 6 mesi e dopo 2 e 5 anni), EEG basale (dopo 6 mesi, 1 anno, 2 anni 3 anni, 4 anni, 5 anni), RM encefalo (dopo 6 mesi e poi in base all'eventuale diagnosi istologica della lesione riscontrata, a 2 anni, 5 anni e 10 anni per le lesioni tumorali).

E' ormai ampiamente dimostrato che l'epilessia del lobo temporale è la forma di epilessia focale con il miglior outcome post-chirurgico. Presenta infatti una percentuale di pazienti seizure-free che varia dal 60% all'80% in base alle diverse casistiche ed una percentuale di pazienti maggiore del 90% che hanno una notevole riduzione delle crisi rispetto al periodo precedente l'intervento chirurgico (Engel et al., 1996; Engel et al., 2003; Tassi et al., 2009).

Classificazione di Engel dell'outcome post-chirurgico (da Engel et al., 1993)

I. Libertà da crisi invalidanti (escluse le crisi epilettiche nell'immediato post-operatorio)

- a. Completa libertà da crisi in seguito all'intervento chirurgico
- b. Solo crisi parziali semplici non invalidanti in seguito all'intervento chirurgico
- c. Alcune crisi invalidanti dopo l'intervento chirurgico, ma nessuna crisi da almeno due anni
- d. Crisi epilettiche secondariamente generalizzate solo in seguito a sospensione/riduzione della terapia antiepilettica

II. Rare crisi invalidanti ("quasi libertà da crisi")

- a. Inizialmente libertà da crisi invalidanti, ma attualmente presenza di rare crisi
- b. Rare crisi invalidanti dall'intervento chirurgico
- c. Più che rare crisi invalidanti dall'intervento chirurgico, ma rare crisi negli ultimi due anni
- d. Solo crisi morfeiche

III. Significativo miglioramento (riduzione della frequenza delle crisi, miglioramento delle funzioni cognitive e della qualità di vita del paziente)

- a. Significativa riduzione della frequenza delle crisi
- b. Prolungati periodi di libertà dalle crisi, maggiori della metà del periodo di follow up, ma inferiori a due anni

IV. Non significativo miglioramento

- a. Riduzione della frequenza delle crisi
 - b. Nessuna modificazione apprezzabile
 - c. Peggioramento della frequenza delle crisi
-

OBIETTIVI DELLA TESI

Abbiamo più volte sottolineato l'importanza dell'EEG critico nella selezione del paziente candidato alla terapia chirurgica dell'epilessia. Nella maggior parte dei casi, i pazienti che sono sottoposti a tale terapia presentano un'epilessia del lobo temporale ed oggi sempre meno frequentemente per tali pazienti è necessaria un'esplorazione con elettrodi intracerebrali. Addirittura negli ultimi anni con la maggior conoscenza sindromica di questa epilessia si è giunti alla scelta chirurgica anche senza le indagini neurofisiologiche di superficie.

Quanto riportato in letteratura riguardante l'epilessia temporale forse descrive solo in parte quelli che possono essere considerati i pattern EEG critici in tale forma di epilessia e comunque non si allontana mai, nemmeno nei lavori più recenti, dal considerare un'attività ritmica regolare a 5-9 Hz o un'attività più lenta ed irregolare a 2-5 Hz quali pattern EEG critici più importanti.

Come obiettivo principale di questa tesi, ci proponiamo di analizzare e descrivere i pattern EEG critici di una popolazione selezionata di pazienti con epilessia del lobo temporale, partendo dall'analisi ispettiva dei tracciati, senza ricercare necessariamente solo ciò che è descritto in letteratura, nel tentativo di comprendere e definire l'importanza dell'attività rapida di basso voltaggio (o di alcune sue varianti, legate alla qualità o attività di base del paziente nel momento di insorgenza della crisi) quale pattern critico principale e con maggior valore localizzatore anche dell'EEG di superficie, oltre che delle registrazioni EEG di profondità.

Abbiamo quindi studiato una popolazione selezionata di pazienti con epilessia del lobo temporale valutati nell'iter prechirurgico e sottoposti ad intervento chirurgico presso il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari" dell'Ospedale Niguarda con l'obiettivo di:

- ✓ analizzare i pattern EEG critici
- ✓ analizzare i pattern EEG intercritici in veglia ed in sonno
- ✓ descrivere le manifestazioni cliniche (soggettive ed obiettivabili) delle crisi
- ✓ valutare l'outcome post chirurgico
- ✓ stabilire eventuali correlazioni tra i dati neurofisiologici, clinici, anatomici e l'outcome post chirurgico

PAZIENTI E METODI

1. Pazienti

Abbiamo studiato una popolazione di pazienti seguiti presso il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari" dell'Ospedale Niguarda, selezionati secondi i seguenti criteri:

- ✓ pazienti con epilessia temporale sottoposti ad intervento neurochirurgico all'interno del lobo temporale
- ✓ esecuzione di una VideoEEG presso il laboratorio del Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari" dell'Ospedale Niguarda dal settembre 2005 in poi (dati EEG digitalizzati)
- ✓ registrazione per ogni paziente di almeno una crisi "abituale"
- ✓ presenza di almeno 6 mesi di follow up dopo l'intervento chirurgico

E' stato così possibile studiare in maniera omogenea non solo le caratteristiche cliniche e neuroradiologiche dei pazienti, ma anche e soprattutto i reperti elettroencefalografici registrati in maniera uniforme e analizzati con gli stessi criteri per ogni paziente al fine di stabilire eventuali correlazioni.

2. Metodi

2.1 Monitoraggio VideoEEG

Tutti i 47 pazienti hanno eseguito una VideoEEG in regime di ricovero presso il Laboratorio di Registrazione del Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari" dell'Ospedale Niguarda.

In 8 pazienti è stata effettuata un'esplorazione intracerebrale con SEEG.

Ogni paziente ha avuto a completa disposizione una delle stanze di registrazione del Laboratorio ed è stato sottoposto a registrazione VideoEEG continua. Il monitoraggio VideoEEG ha avuto in media una

durata di 5.57 ± 3.71 giorni, per una durata totale di 2882 ore considerando tutti i pazienti. Sono state registrate in totale 111 crisi, tutte adeguatamente testate dai tecnici o dai medici.

La registrazione elettroencefalografica è stata eseguita con elettrodi a coppetta placcati in oro posizionati con il collodio secondo il Sistema Internazionale 10-20. Sono stati aggiunti canali di registrazione poligrafica, generalmente EKG, EMG, EOG, per ogni paziente e poi variabili in base alle singole caratteristiche di ognuno. E' stata applicata una cuffia protettiva di garza per evitare l'eventuale distacco degli elettrodi durante la crisi o nell'immediato post-critico. Per la lunga durata delle registrazioni, le impedenze e l'eventuale presenza di artefatti sono state quotidianamente controllate dai tecnici. L'acquisizione del segnale digitale è stata eseguita utilizzando un montaggio referenziale, permettendo così la successiva riformattazione del segnale in vari montaggi, sia bipolari sia monopolari (campionamento 500 Hz).

Ogni paziente è stato sottoposto alla registrazione di un tracciato EEG di base, della durata di almeno 30 minuti, costituito da una registrazione prolungata in veglia rilassata ad occhi chiusi, durante la quale il paziente ha eseguito più volte su richiesta l'apertura/chiusura degli occhi ed è stato sottoposto alle seguenti prove di attivazione:

- ✓ Iperpnea della durata di 5 minuti, ripetuta due volte
- ✓ Stimolazione Luminosa Intermittente alle basse, medie ed alte frequenze eseguita ad occhi chiusi, ad occhi aperti e ad occhi chiusi/aperti
- ✓ Clap

Inoltre 8 pazienti hanno eseguito la privazione parziale/totale di sonno notturno, in 9 pazienti è stata gradualmente ridotta la terapia antiepilettica per favorire l'insorgenza delle crisi epilettiche, senza comunque arrivare in nessun caso alla sospensione completa, in 13 pazienti è stata effettuata sia la deprivazione di sonno sia la riduzione della terapia antiepilettica, mentre in 1 paziente oltre alla deprivazione di sonno ed alla riduzione della terapia antiepilettica è stata somministrata amitriptilina (Laroxyl) per facilitare l'insorgenza delle crisi.

2.2 Analisi dei tracciati EEG

Abbiamo analizzato i monitoraggi VideoEEG di tutti i pazienti per tutta la loro durata. Per 46 pazienti abbiamo avuto a disposizione anche tracciati in sonno (siesta pomeridiana e sonno notturno).

Considerando i tracciati in veglia (EEG intercritico) abbiamo studiato:

- ✓ l'asimmetria del ritmo di fondo (non adeguatamente organizzato, scarsamente reagente ed irregolare dal lato patologico)
- ✓ la presenza di anomalie lente e la loro relativa localizzazione
- ✓ la presenza di anomalie puntute e la loro relativa localizzazione

Per i tracciati in sonno (EEG intercritico) abbiamo analizzato:

- ✓ la presenza di anomalie lente e la loro relativa localizzazione
- ✓ la presenza di anomalie puntute e la loro relativa localizzazione

Per ogni paziente è stata registrata almeno una crisi "abituale".

Abbiamo analizzato, sia clinicamente sia elettroencefalograficamente, un totale di 111 crisi con l'obiettivo di individuare il pattern EEG critico iniziale ed il pattern EEG critico successivo e la loro rispettiva localizzazione.

Per quanto riguarda l'analisi dell'attività critica iniziale e della successiva propagazione abbiamo individuato i seguenti pattern:

- ✓ pattern non visibile
- ✓ reazione di arresto
- ✓ riduzione delle anomalie intercritiche (onde lente)
- ✓ punte ritmiche
- ✓ attività lenta ritmica (con frequenza theta o delta, reclutante o meno)

- ✓ appiattimento del tracciato (netta riduzione in ampiezza del tracciato senza che vi sia associata un'attività rapida evidente per la presenza di artefatti o perché comunque non visibile in registrazioni EEG di scalpo)
- ✓ attività rapida (generalmente ben evidente attività rapida di frequenza β)
- ✓ attività rapida di basso voltaggio (attività rapida con frequenza β , o anche maggiore, associata ad una netta riduzione in ampiezza del tracciato)

2.3 Analisi statistica dei dati

Per evidenziare eventuali differenze tra l'età, la durata di malattia, la frequenza delle crisi al momento dell'intervento, la presenza o meno di periodo libero e la risposta alla terapia chirurgica dell'epilessia è stata effettuata l'analisi della varianza ad una via (ANOVA). Quando necessario i dati sono stati trasformati nel logaritmo naturale. Le assunzioni della varianza sono state valutate con il test C di Cochran.

Per valutare eventuali associazioni tra l'outcome post-chirurgico e i pattern EEG critici ed intercritici, il tipo di lesione, la semeiologia critica, in particolare la presenza o meno di aura epigastrica, e le possibili correlazioni tra il tipo di lesione e i pattern EEG critici ed intercritici è stato utilizzato il test del X quadrato con la correzione di Yates.

L'outcome post-chirurgico è stato considerato dividendo i pazienti in due gruppi:

- i) pazienti con outcome di classe I
- ii) pazienti con outcome di classe II o III (secondo la classificazione di Engel)

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software Stat soft. (vers.6.0).

RISULTATI

1. Caratteristiche cliniche dei pazienti

La popolazione presa in esame secondo i criteri sopra riportati è costituita da 47 pazienti, 32 maschi (68%) e 15 femmine (32%), con età media al momento dell'intervento di 31.72 ± 15.01 anni (range 2-57 anni).

Per ogni paziente è stata raccolta una dettagliata storia clinica ed è stata visionata tutta la documentazione neuroradiologica e neurofisiologica precedente.

L'età media di esordio di malattia è stata 10.26 ± 8.53 anni (range 0-37 anni), mentre la durata media di malattia al momento dell'intervento è stata 21.42 ± 12.43 anni (range 1-47 anni).

Trentasei pazienti sono destrimani, 8 sono mancini e 2 ambidestri. In un paziente la dominanza emisferica è ancora incerta.

In 24 pazienti (51.1%) non è stato individuato alcun antecedente di rilievo in anamnesi, mentre considerando i rimanenti 23 pazienti, in 11 casi (23.5%) è stata riscontrata la presenza di familiarità positiva per epilessia o convulsioni febbrili, in 5 pazienti (10.7%) sofferenza perinatale, in 3 pazienti (6.3%) parto distocico ed in 2 pazienti (4.2%) trauma cranico. Infine in un paziente (2.1%) abbiamo riscontrato sia la familiarità positiva per epilessia e convulsioni febbrili sia la sofferenza perinatale ed in un altro paziente (2.1%) la presenza di stato di coma in seguito a trauma cranico.

La presenza di convulsioni febbrili è stata rilevata in 9 pazienti (19.1%).

Dodici pazienti (25.5%) hanno avuto nella loro storia un periodo di libertà da crisi di almeno un anno.

Tutti questi pazienti hanno avuto un outcome post-chirurgico favorevole.

Al momento dell'intervento la frequenza mensile media delle crisi (calcolata in base al numero di crisi nei sei mesi precedenti) è stata 15.28 ± 17.06 (range 2-60) ed il numero medio dei farmaci antiepilettici assunti 2.15 ± 0.72 (range 1-4).

L'esame obiettivo neurologico prima dell'intervento neurochirurgico era negativo in 41 pazienti (87.3%); nei rimanenti 6 pazienti era presente un ritardo mentale di grado lieve-moderato (3 pazienti), un deficit del linguaggio sia espressivo che di comprensione (1 paziente), uno strabismo divergente (1 paziente) ed infine una lieve emiparesi destra (1 paziente).

Abbiamo valutato la presenza di eventuali correlazioni tra l'outcome post-chirurgico e l'età del paziente al momento dell'intervento, l'outcome post-chirurgico e la durata di malattia, l'outcome post-chirurgico e la frequenza delle crisi al momento dell'intervento. Tali associazioni sono risultate statisticamente non significative (rispettivamente $p=0.65$; $p=0.68$; $p=0.10$).

La tabella 1 riporta le caratteristiche cliniche e demografiche e l'outcome post-chirurgico finale di ogni paziente.

2. EEG intercritico

Analizzando il tracciato di base di ogni paziente, è stata individuata un'asimmetria del ritmo di fondo in 12 pazienti (25.5%). Tra questi, due pazienti (4.2% dei pazienti totali e 16.6% dei pazienti con asimmetria del ritmo di fondo) hanno avuto un outcome finale non favorevole.

Nel tracciato in veglia si sono osservate anomalie lente in 32 pazienti (68.1%) ed anomalie puntute in 29 pazienti (61.7%). Venticinque pazienti (53.2%) presentavano sia anomalie lente sia anomalie puntute. Otto pazienti (17%) presentavano asimmetria del ritmo di fondo associata alla presenza di anomalie lente e di anomalie puntute.

Tra i 29 pazienti con anomalie puntute, 6 hanno avuto un outcome non favorevole (12.7% dei pazienti totali e 20.7% dei pazienti con anomalie puntute in veglia, ma soprattutto 66.6% dei pazienti con outcome non favorevole). Cinque di questi 6 pazienti presentava anche anomalie lente in veglia.

La localizzazione delle anomalie intercritiche in veglia in otto pazienti è stata bilaterale o diffusa. Tra questi pazienti, 4 hanno avuto un outcome non favorevole (il 44.4% dei pazienti con outcome post-chirurgico non favorevole - 4 su 9 pazienti - presentavano anomalie temporali bilaterali).

Considerando il tracciato in sonno, disponibile per 46 pazienti, abbiamo osservato la presenza di anomalie lente in 23 pazienti (50%) e di anomalie puntute in 35 pazienti (76.1%). Di questi ultimi pazienti, 23 presentavano anomalie puntute anche in veglia (50%).

Sei pazienti con outcome non favorevole (13% dei pazienti totali, 17.1% dei pazienti con anomalie puntute in sonno e 66.6% dei pazienti con outcome non favorevole) presentavano anomalie puntute in sonno, tre pazienti associate ad anomalie lente in sonno.

La localizzazione delle anomalie intercritiche in sonno in otto pazienti è stata bilaterale o diffusa. Tra questi pazienti, 4 hanno avuto un outcome non favorevole (il 44.4% dei pazienti con outcome post-chirurgico non favorevole - 4 su 9 pazienti - presentavano anomalie bilaterali).

L'associazione tra la presenza di anomalie puntute (in veglia e in sonno) e l'outcome post-chirurgico è risultata statisticamente non significativa (rispettivamente $p=0.73$ e $p=0.70$).

La tabella 2 riporta le caratteristiche EEG intercritiche di ogni paziente.

3. EEG critico

Considerando l'attività EEG critica iniziale, solo in 4 pazienti (8.5%) non è stato possibile individuare con certezza alcun pattern specifico per la presenza di artefatti, non eliminabili nemmeno utilizzando adeguatamente i filtri.

Nei rimanenti 43 pazienti abbiamo osservato:

- un appiattimento del tracciato in 23 pazienti (48.9% dei pazienti totali e 53.5% dei pazienti con un pattern iniziale adeguatamente valutabile); di questi pazienti, 18 hanno avuto un outcome post-chirurgico favorevole (38.3% dei pazienti totali e 78.3% dei pazienti con tale pattern critico)
- un'attività rapida di basso voltaggio in 10 pazienti (21.5% dei pazienti totali e 23.2% dei pazienti con un pattern iniziale adeguatamente valutabile); di questi pazienti, 8 hanno avuto un

outcome post-chirurgico favorevole (17% dei pazienti totali e 80% dei pazienti con tale pattern critico)

- una reazione d'arresto diffusa in 4 pazienti (8.4% dei pazienti totali e 9.3% dei pazienti con un pattern iniziale adeguatamente valutabile); tutti i pazienti con outcome post-chirurgico favorevole
- una riduzione delle anomalie intercritiche (onde lente) in 3 pazienti (6.3% dei pazienti totali e 7% dei pazienti con un pattern iniziale adeguatamente valutabile); tutti i pazienti con outcome post-chirurgico favorevole
- un'attività rapida in 2 pazienti (4.2% dei pazienti totali e 4.6% dei pazienti con un pattern iniziale adeguatamente valutabile); un paziente con outcome post-chirurgico favorevole (2.1% dei pazienti totali e 50% dei pazienti con tale pattern critico)
- una scarica di polipunte in un paziente (2.1% dei pazienti totali e 2.3% dei pazienti con un pattern iniziale adeguatamente valutabile); tale paziente ha avuto un outcome post-chirurgico non favorevole (2.1% dei pazienti totali)
- nessun paziente ha presentato crisi in cui il pattern elettrico iniziale fosse costituito da onde lente ritmiche

Globalmente l'appiattimento del tracciato, l'attività rapida di basso voltaggio e l'attività rapida sono stati osservati in un totale di 35 pazienti (74.4% dei pazienti totali e 81.4% dei pazienti con un pattern iniziale adeguatamente valutabile). Tra questi, 27 pazienti hanno avuto un outcome post-chirurgico favorevole (57.4% dei pazienti totali, 71.1% dei pazienti con outcome favorevole).

Tutti i pattern critici iniziali riportati hanno avuto una localizzazione focale sul tracciato, quando non altrimenti specificato.

Considerando la successiva propagazione della scarica critica, abbiamo osservato:

- pattern con frequenza theta ad andamento ritmico in 30 pazienti (63.8%); tra questi pazienti, 25 hanno avuto un outcome post-chirurgico favorevole (53.2% dei pazienti totali e 83.3% dei pazienti con tale pattern critico)
- pattern EEG di frequenza delta ad andamento ritmico in 10 pazienti (21.3%); tra questi, 9 pazienti hanno avuto un outcome post-chirurgico favorevole (19.1% dei pazienti totali e 90% dei pazienti con tale pattern critico)
- punte ritmiche in 5 pazienti (10.6%); tra questi pazienti, tre hanno avuto un outcome post-chirurgico favorevole (6.4% dei pazienti totali e 60% dei pazienti con tale pattern critico)
- punte ritmiche con evoluzione in theta ritmico in un paziente (2.1%); in tale paziente l'outcome post-chirurgico è stato favorevole
- un'attività rapida in un paziente (2.1%); in tale paziente l'outcome post-chirurgico non è stato favorevole

Considerando la localizzazione, in 9 pazienti (19.1%) abbiamo osservato un coinvolgimento secondario bilaterale o diffuso della scarica critica; tra questi, 4 pazienti hanno avuto un outcome post-chirurgico non favorevole (44.4% dei pazienti con outcome post-chirurgico non favorevole).

Prendendo in considerazione solo i 30 pazienti con un pattern critico successivo di frequenza theta, 18 pazienti presentavano come pattern critico iniziale un appiattimento del tracciato (21 pazienti, considerando anche oltre all'appiattimento del tracciato anche un'attività rapida di basso voltaggio o un'attività rapida). I pazienti con pattern critico iniziale caratterizzato da appiattimento del tracciato o attività rapida di basso voltaggio o attività rapida e pattern critico successivo di frequenza theta sono stati quindi 21 (44.6% dei pazienti totali e 48.8% dei pazienti con pattern iniziale valutabile). Tra questi pazienti, 17 hanno avuto un outcome post-chirurgico favorevole (36.2% dei pazienti totali, 39.5% dei pazienti con pattern critico iniziale valutabile e 81% dei pazienti con pattern critico iniziale caratterizzato da un appiattimento del tracciato o da un'attività rapida di basso voltaggio o da un'attività rapida in associazione ad un pattern critico successivo di frequenza theta).

Non abbiamo trovato un'associazione statisticamente significativa tra la presenza di appiattimento o di attività rapida di basso voltaggio come pattern critico iniziale e l'outcome postchirurgico ($p=0.49$).

La tabella 2 riporta le caratteristiche EEG critiche di ogni paziente.

4. Caratteristiche neuroradiologiche ed anatomo-patologiche dei pazienti

Quarantatré pazienti (91.5%) hanno presentato una positività al neuroimaging, mentre in 4 casi (8.5%) la RM encefalo è risultata negativa.

I pazienti con RM encefalo positiva presentavano: una singola lesione-sclerosi dell'ippocampo esclusa- (17 pazienti), sclerosi dell'ippocampo isolata (11 pazienti), double pathology (11 pazienti), un'asimmetria dei poli temporali (un paziente), un encefalocele (un paziente), una sclerosi dell'ippocampo associata a leucomalacia bilaterale (un paziente), una sclerosi dell'ippocampo associata a poroencefalia (un paziente). I 17 pazienti con singola lesione presentavano in 9 casi un tumore di basso grado (DNET/ganglioglioma), in 6 casi una displasia focale corticale, in un caso un angioma cavernoso ed in un caso una cisti aracnoidea.

In seguito a revisione anatomo-patologica dei preparati istologici, in 14 pazienti (29.8%) è stata rilevata una sclerosi ippocampale isolata, in 7 pazienti (14.9%) è stata individuata la presenza contemporanea di una sclerosi dell'ippocampo e di una displasia architetturale (FCD IIIa), in 5 pazienti (10.7%) una malformazione cerebrale, in 4 pazienti (8.5%) una patologia tumorale di basso grado, in 4 pazienti (8.5%) una displasia focale corticale di tipo I, in 3 pazienti (6.4%) la presenza contemporanea di un tumore di basso grado e di una displasia architetturale (FCD IIIb), in 2 pazienti (4.2%) la presenza contemporanea di due lesioni, escludendo la sclerosi dell'ippocampo (double pathology) (dati anatomo-patologici riportati secondo la classificazione di Blümcke et al., 2011).

In otto pazienti (17%) l'esame istologico è risultato negativo per la presenza di lesioni. In quattro di questi pazienti anche la RM encefalo è risultata negativa; nei restanti 4 pazienti alla neuroimmagine

venivano descritte le seguenti alterazioni: in due pazienti displasia focale corticale, in un paziente ipoplasia e blurring del polo temporale ed in un paziente asimmetria dei poli temporali.

Il 50% dei pazienti con assenza di lesioni all'esame istologico (4 su 8 pazienti) ha presentato un outcome post-chirurgico non favorevole.

Tutti i pazienti con sclerosi dell'ippocampo, isolata o in associazione con una displasia architetturale, (21 pazienti in totale) hanno avuto un outcome favorevole (tutti i pazienti hanno avuto un outcome di classe I). Considerando i 10 pazienti con tumore di basso grado isolato (5 pazienti) o in associazione a una displasia architetturale (3 pazienti) o a una displasia di Taylor (2 pazienti), il 70% ha avuto un outcome post-chirurgico favorevole.

Confrontando i pazienti con sclerosi dell'ippocampo con il resto della popolazione presa in esame rispetto all'outcome postchirurgico abbiamo trovato una correlazione statisticamente significativa tra la presenza della sclerosi dell'ippocampo e la risposta alla terapia chirurgica ($p=0.0087$).

L'associazione tra l'assenza di lesioni all'esame istologico e l'outcome post-chirurgico è risultata ai limiti della significatività statistica ($p=0.052$).

Prendendo in considerazione i pazienti con sclerosi dell'ippocampo, isolata o in associazione con una displasia architetturale -21 pazienti in totale- abbiamo osservato in 14 pazienti un appiattimento del tracciato quale pattern critico iniziale, in 9 pazienti associato ad un pattern critico successivo di frequenza theta (tutti pazienti con outcome post-chirurgico favorevole -19.1% dei pazienti totali, 21% dei pazienti con pattern critico iniziale valutabile).

La tabella 3 descrive i reperti di neuroimmagine e anatomo-patologici di ogni paziente e riporta i dati secondo la classificazione di Blümcke.

5. Semeiologia critica

Considerando l'analisi delle manifestazioni soggettive e di quelle obiettivabili durante la crisi epilettica, abbiamo osservato:

- l'aura in 32 pazienti (68.1%), nella maggior parte dei casi descritta come sensazione epigastrica ascendente (23 pazienti, 71.8% dei pazienti con aura e 48.9% dei pazienti totali);
- gli automatismi oro-alimentari in 41 pazienti (87.2%);
- gli automatismi gestuali in 24 pazienti (51.1%), dei quali in 17 casi (70.8% dei pazienti con automatismi gestuali, 36.2% dei pazienti totali) omolaterali alla zona epilettogena;
- la distonia agli arti in 23 pazienti (48.9%), in tutti i casi controlaterale alla zona epilettogena;
- la deviazione del capo e/o dello sguardo è stata rilevata in 36 pazienti (76.6%), nella maggior parte dei casi omolateralmente alla zona epilettogena (21 pazienti, 58.3% dei pazienti con deviazione del capo e/o dello sguardo, 44.7% dei pazienti totali);

La presenza contemporanea di almeno 4 dei seguenti 5 segni clinici: aura, distonia degli arti controlaterale, deviazione del capo e/o degli occhi omolaterale, automatismi gestuali omolaterali, automatismi oroalimentari, è stata riscontrata in 9 pazienti (19.1%). Otto pazienti hanno avuto un outcome post-chirurgico favorevole (88.8% dei pazienti).

La presenza di aura è stata riscontrata nell'80.9% dei pazienti con sclerosi dell'ippocampo isolata o associata a displasia architetturale (17 pazienti su 21 pazienti totali). Tali pazienti presentavano in 12 casi un appiattimento del tracciato quale pattern critico iniziale (25.5% dei pazienti totali, 28% dei pazienti con pattern critico iniziale valutabile e 70.6% dei pazienti con sclerosi dell'ippocampo e aura), associato in 8 casi ad un pattern critico successivo di frequenza theta (17.1% dei pazienti totali, 18.6% dei pazienti con pattern critico iniziale valutabile e 47.1% dei pazienti con sclerosi dell'ippocampo e aura).

L'associazione tra la presenza di aura e l'outcome post-chirurgico è risultata statisticamente non significativa ($p=0.33$).

La tabella 4 descrive tutti gli elementi clinici soggettivi ed oggettivi descritti ed osservati in ogni paziente.

6. Intervento chirurgico

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico limitato esclusivamente all'interno del lobo temporale. In 22 pazienti (46.8%) la zona epilettogena, e quindi la sede dell'intervento, era localizzata nel lobo temporale destro, mentre nei rimanenti 25 pazienti (53.2%) nel lobo temporale sinistro.

In due pazienti (4.2%) nell'immediato post-operatorio si sono verificate crisi epilettiche che hanno necessitato terapia con benzodiazepine e.v. All'outcome finale un paziente è stato considerato di classe I ed un paziente di classe III (secondo la classificazione di Engel).

Si è osservato un deficit del campo visivo (quadrantopsia laterale omonima) in seguito ad intervento chirurgico in 22 pazienti (46.8%).

In 9 pazienti (19.1%) si sono osservate complicanze post-operatorie che nella maggior parte dei casi (6 pazienti, 12.8%) sono state di natura emorragica, in due casi di natura ischemica (4.2%), in un caso embolia polmonare (2.1%). In questi pazienti l'eventuale deficit neurologico conseguente è stato transitorio, mentre in 2 pazienti (4.2%) è stato permanente (lieve emiparesi destra per complicanza ischemica, afasia espressiva per ematoma in cavità).

7. Outcome post-chirurgico

Tutti i pazienti hanno un follow up di almeno sei mesi. La durata media di follow up è stata 34.2 ± 20.6 mesi (range 6-78). L'outcome finale è stato soddisfacente (classe I secondo la classificazione di Engel) in 38 pazienti su 47 pazienti totali (80.8%). Di questi pazienti, 31 sono di classe Ia, 2 di classe Ib, 4 di classe Ic, 1 di classe Id. Negli altri 9 pazienti, in 2 casi è stato ottenuto un outcome di classe II ed in 7 casi un outcome di classe III (outcome valutato ed espresso secondo la classificazione di

Engel). Sei mesi dopo l'intervento chirurgico, trentasei pazienti (76.5%) sono di classe I; di questi pazienti tutti tranne uno (97.2%), hanno continuato ad avere un outcome favorevole anche al massimo follow up.

Un anno dopo l'intervento, 32 pazienti su 41 pazienti con follow up di almeno un anno (78%) sono di classe I.

Due anni dopo l'intervento, 25 pazienti su 31 pazienti con follow up di almeno due anni (80.6%) sono di classe I.

Dopo tre anni, 16 pazienti su 21 pazienti con follow up di almeno tre anni (76.2%) sono di classe I.

Dopo quattro anni, 12 pazienti su 15 pazienti con follow up di almeno quattro anni (80%) sono di classe I.

In 22 pazienti (46.8%) è stato possibile ridurre la terapia antiepilettica, mentre la sospensione completa è stata raggiunta in 5 pazienti (10.6%). Nei rimanenti pazienti la terapia antiepilettica è ancora in atto.

Nei controlli post-operatori di neuroimmagine non si è osservata recidiva/residuo nel caso di lesioni tumorali in nessun paziente.

Il grafico 1 riporta l'outcome post-chirurgico ai vari time-point di valutazione.

DISCUSSIONE

1. Analisi EEG critico

L'obiettivo principale di questa tesi è stato analizzare e descrivere i pattern EEG critici di una popolazione selezionata di pazienti con epilessia del lobo temporale, partendo dall'analisi ispettiva dei tracciati, senza ricercare necessariamente solo ciò che è descritto in letteratura, nel tentativo di comprendere e definire l'importanza dell'attività rapida di basso voltaggio quale pattern critico principale, iniziale e con maggior valore localizzatorio anche dell'EEG di superficie.

L'attività rapida di basso voltaggio è stata individuata quale pattern critico iniziale nel 21.5% dei pazienti totali (23.2% se consideriamo solo i pazienti con pattern critico iniziale valutabile). Considerando globalmente l'attività rapida di basso voltaggio, l'appiattimento del tracciato e l'attività rapida (come pattern EEG critici iniziali differenti, ma espressione di una stessa attività critica sottostante, visibile nell'EEG di scalpo in tre modalità simili, ma diverse tra loro), abbiamo osservato tali pattern nel 74.4% dei pazienti totali. Tale percentuale aumenta a 81.4% considerando solo i pazienti con pattern critico iniziale adeguatamente valutabile.

Questo significa che, seppur con differenti modalità di espressione rispetto alle registrazioni EEG di profondità, è possibile ritrovare anche nell'analisi dell'EEG di superficie l'attività rapida come principale segno EEG localizzatorio della scarica critica. Tale pattern precede di alcuni secondi il pattern critico successivo di propagazione della scarica.

Il fatto che solo nell'8.5% dei pazienti non sia stato possibile individuare adeguatamente il pattern critico iniziale per la presenza di artefatti, è un ulteriore elemento che non giustifica il fatto che, in particolare in una forma di epilessia così conosciuta e studiata oltre che così diffusa, non sia preso in considerazione il possibile ruolo localizzatorio dell'attività rapida.

Questo perché è ancora oggi opinione comune che l'attività rapida non possa essere osservata chiaramente in registrazioni EEG di superficie per il limite intrinseco e non eliminabile della metodica che disperde per sua natura il segnale proveniente dalle strutture cerebrali, specie se profonde, o per la presenza di artefatti muscolari non eliminabili né controllabili durante la crisi. In realtà le conoscenze attuali in ambito epilettologico indicano l'importanza dell'attività rapida come segno neurofisiologico

direttamente corrispondente alla zona epilettogena. Sulla base delle registrazioni con elettrodi intracerebrali è stato possibile definire e studiare la distribuzione spaziale e temporale del segnale EEG e individuare “facilmente” come pattern EEG l’attività rapida. E’ oggi quindi dimostrato che le oscillazioni ad alta frequenza (attività rapida) evidenziabili nelle registrazioni EEG di profondità si verificano nei pazienti con epilessia focale durante il sonno e soprattutto all’inizio della crisi (Fisher et al., 1992; Bragin et al., 2002; Jirsch et al., 2006; Urrestarazu et al., 2007; Bagshaw et al., 2009; Khosravani et al., 2009). E’ stata inoltre dimostrata su modelli animali l’epilettogenesi di tale attività (Bragin et al., 2004; De Curtis et al., 2009), oltre alla sua stretta correlazione con la localizzazione della zona epilettogena (Bragin et al., 2004, Jacobs et al., 2008; De Curtis et al., 2009; Cosandier-Riméle et al., 2012). Inoltre alcuni autori hanno sottolineato il fatto che l’attività rapida ha un maggior potere localizzatore rispetto alle punte o ad altre anomalie epilettiformi e soprattutto che non dipende necessariamente dalla patologia sottostante (Jacobs et al., 2008; Jacobs et al., 2009). E’ stata poi riportata in alcuni studi la correlazione tra la presenza di tale attività e la sua rimozione in seguito a terapia chirurgica dell’epilessia (rispetto alle “più comuni” anomalie epilettiformi) e l’outcome post-chirurgico (Jacobs et al., 2010). La sua patogenesi non è ancora ben conosciuta, ma alcune ipotesi prevedono il coinvolgimento di circuiti neuronali che provocano una forte e sostenuta sincronizzazione neuronale che a sua volta causa l’inizio della scarica critica (Bragin et al., 2004; Engel et al., 2009; Ogren et al., 2009).

Sulla base dell’esperienza di oltre 15 anni nella StereoEEG del Centro per la Chirurgia dell’Epilessia “Claudio Munari”, è ormai conosciuto e stabilito con certezza il ruolo dell’attività rapida ed anche nella refertazione delle VideoEEG viene posta una particolare attenzione nella individuazione di tale pattern, considerato a tutti gli effetti il pattern critico con maggiore valore localizzatore.

Nella revisione della letteratura riguardante il pattern EEG critico nell’epilessia del lobo temporale abbiamo trovato lavori più o meno recenti focalizzati sulla descrizione solo dell’attività theta o delta ritmica (Risinger et al., 1989; Walczak et al., 1992; Ebner et al., 1995; Ebersole et al., 1996; Pacia et al., 1997; Vossler et al., 1998; Tatum et al., 2008; Jung et al., 2009; Jan et al., 2010).

Nella popolazione presa in esame, un'attività theta ad andamento ritmico è stata individuata nel 63.8% dei pazienti ed un'attività delta ad andamento ritmico nel 21.3% dei pazienti. Tuttavia tali pattern sono stati individuati alcuni secondi dopo l'inizio della crisi epilettica, quindi considerati come pattern critico successivo di propagazione della scarica. Tale aspetto non è da sottovalutare non solo dal punto di vista localizzatorio, ma anche dal punto di vista della semeiologia critica. Dal punto di vista localizzatorio, perché in alcuni casi si ha una rapida propagazione controlaterale o diffusa della scarica (19.1% dei nostri pazienti) e quindi perdendo il "vero inizio" si perde in questi casi anche la possibilità di una corretta localizzazione spaziale; dal punto di vista semeiologico perché è noto che il segno/sintomo clinico con maggior valore localizzatorio è il primo in ordine cronologico (mentre gli altri sono espressione della propagazione della scarica critica), pertanto nella "sincronizzazione" clinica ed elettrofisiologica alla base della VideoEEG, vengono probabilmente persi in molti casi alcuni dati clinici semeiologici importanti (sia ai fini localizzatori sia ai fini di conoscenza sindromica).

Un altro elemento da considerare è il fatto che il 71.1% dei pazienti con outcome post-chirurgico favorevole ha avuto come pattern critico iniziale l'appiattimento del tracciato o una evidente attività rapida di basso voltaggio o un'attività rapida. Questo dato va ovviamente interpretato nell'ambito di una casistica numericamente piccola, tuttavia ci permette quantomeno di stabilire una tendenza positiva dell'outcome post-chirurgico nei pazienti in cui la zona epilettogena è stata individuata basandosi su tale pattern, in concordanza, seppur nella estrema diversità delle metodiche, con quanto riportato in letteratura per la attività rapida registrata in StereoEEG (Jacobs et al., 2010; Akiyama T et al., 2011; Modur et al., 2011).

2. Analisi EEG intercritico

Nell'analisi dell'EEG intercritico, la presenza di anomalie puntute, associate o meno ad anomalie lente, sia in sonno che in veglia è stata riscontrata nel 66.6% dei pazienti con outcome non favorevole. E' comunque vero che tali anomalie intercritiche sono state molto frequenti (68.1% dei pazienti anomalie puntute in veglia e 74.5% dei pazienti anomalie puntute in sonno) e quindi molto presenti anche nei pazienti con outcome favorevole. La localizzazione bilaterale o diffusa è stata riscontrata nel

44.4% dei pazienti con outcome non favorevole, non influenzando quindi in maniera determinante la migliore o peggiore risposta alla terapia chirurgica, contrariamente a quanto riportato in letteratura (Schulz et al., 2000; Jan et al., 2010; Remì et al., 2011). Del resto l'epilessia del lobo temporale è caratterizzata dalla presenza di anomalie intercritiche, più abbondanti e talora diffuse in sonno. Quindi tale aspetto, tranne quando ci possano essere dubbi diagnostici, ci sembra abbastanza ininfluenza ai fini di una caratterizzazione specifica dei pattern EEG dell'epilessia temporale.

3. Dati neuropatologici

Considerando i dati neuropatologici, la lesione più frequentemente riportata nei nostri pazienti è stata la sclerosi ippocampale singolarmente (nel 29.8% dei pazienti) o in associazione con una displasia architetturale (14.9%). In misura minore abbiamo riscontrato la presenza di tumori di basso grado - DNET o ganglioglioma – singolarmente (8.5%) o in associazione con una displasia architetturale (6.4%) o con una displasia di Taylor - double pathology – (4.2%). Il dato forse non del tutto sorprendente, ma sicuramente molto evidente, è che tutti i pazienti con sclerosi dell'ippocampo isolata o associata a una displasia architetturale hanno avuto un outcome favorevole dopo l'intervento chirurgico. La presenza dell'altra lesione più frequente che abbiamo trovato - tumore di basso grado isolato o in associazione – ha avuto un outcome favorevole nel 70% dei pazienti. I dati della letteratura indicano sicuramente una ottima risposta alla terapia chirurgica dell'epilessia dei pazienti con sclerosi dell'ippocampo, anche se le percentuali riportate non sono così elevate (McIntosh et al., 2001; McJanszky J et al., 2005; Aull-Watschinger et al., 2008; Uijl et al., 2008).

L'assenza di lesioni all'esame istologico è invece un associato ad un outcome post-chirurgico non favorevole nel 50% dei pazienti. Anche questo dato è in accordo con quanto riportato in letteratura (Sylaja et al., 2004; Uijl et al., 2008).

4. Semeiologia critica

Un altro aspetto che ci è sembrato molto interessante valutare è la semeiologia critica.

Il primo dato da discutere è la presenza nella maggior parte dei pazienti (68.1%) di una manifestazione critica soggettiva (aura). Questi pazienti ci hanno descritto nel 71.8% dei casi una sensazione epigastrica ascendente. Questo correla con il fatto che la sclerosi ippocampale è stata la lesione maggiormente riscontrata, anche se non tutti i pazienti con sclerosi ippocampale hanno riferito aura (80.9%), e con il fatto che pur essendo presente anche in altre forme di epilessia (Foldvary-Schaefer et al., 2011; Bisulli et al., 2012), tuttavia l'aura è un elemento clinico assai caratteristico dell'epilessia temporale (Binder et al., 2009).

L'altro dato interessante è la presenza di alcuni altri segni clinici come la distonia agli arti nel 48.9% dei pazienti, ma in tutti i pazienti controlaterale alla zona epilettogena, e la presenza di automatismi gestuali e deviazione del capo e/o degli occhi omolateralmente alla zona epilettogena (rispettivamente nel 36.2% e nel 58.3% dei pazienti). La presenza di automatismi oroalimentari è stata riportata nell'87.2% dei pazienti.

Pur non presentando alcun segno clinico sopra riportato un valore localizzatorio quando considerato singolarmente, tuttavia se valutati nel loro insieme, tali aspetti clinici contribuiscono sicuramente a caratterizzare l'epilessia come temporale e a localizzarne anche il lato.

Nove pazienti (19.1%) hanno avuto la presenza contemporanea di almeno 4 dei 5 segni clinici sopra riportati, confermando indirettamente che un attento studio della semeiologia critica è sicuramente utile, e in alcuni casi anche sufficiente, a completare il quadro diagnostico. Inoltre nell'88.8% di questi pazienti l'outcome è stato favorevole, indicando una possibile associazione tra la presenza di questi segni clinici ed la risposta alla terapia chirurgica.

5. Outcome post-chirurgico

Come descritto dai dati della letteratura, anche lo studio dell'outcome post-chirurgico nella nostra popolazione conferma l'elevata percentuale di successo della terapia chirurgica nelle epilessie temporali. L'outcome finale è stato soddisfacente (classe I secondo la classificazione di Engel) nell'80.8% dei pazienti, in accordo con le percentuali riportate in letteratura (McIntosh et al., 2001; McJanszky J et al., 2005; Aull-Watschinger et al., 2008; Uijl et al., 2008; Tassi et al., 2009).

Già dopo i primi sei mesi, è possibile inoltre avere un'indicazione importante sulla risposta successiva alla terapia chirurgica in quanto il 97.2% dei pazienti con outcome favorevole a sei mesi di follow up, lo mantiene anche successivamente.

Gli elementi clinici associati ad un miglior outcome sono stati la presenza di un appiattimento del tracciato o di un'attività rapida di basso voltaggio o un'attività rapida come pattern EEG critici iniziali, la presenza di sclerosi ippocampale isolata o in associazione, la presenza di aura. Il 70.6% dei pazienti con sclerosi ippocampale e aura presentava come pattern critico iniziale un appiattimento del tracciato.

CONCLUSIONI

Pur con i limiti di una popolazione relativamente piccola, al termine di questo lavoro possiamo affermare e sostenere l'esistenza come pattern critico nell'epilessia temporale principalmente dell'attività rapida che anzi abbiamo visto assumere un ruolo importante anche dal punto di vista quantitativo. Tale attività, quindi va sempre tenuta presente e ricercata, soprattutto in considerazione del fatto che, talora, valutare la propagazione della scarica critica in ottica localizzatoria, può essere fuorviante. Inoltre ciò può indurre a trascurare alcuni segni clinici iniziali che possono contribuire in maniera determinante alla definizione e localizzazione dell'epilessia.

Contrariamente a quanto descritto in letteratura in nessun paziente si è potuto evidenziare una attività lenta ritmica come pattern iniziale delle scariche critiche.

Del resto, le epilessie temporali costituiscono un capitolo importante dell'epilettologia che, continua ad essere ancora lontano dalla conclusione. Infatti anche se oggi in alcuni casi selezionati e in seguito a valutazione di esperti in ambito epilettologico e chirurgico, è possibile arrivare alla chirurgia senza la valutazione neurofisiologica, tuttavia è ancora auspicabile l'individuazione di segni e sintomi clinici veramente patognomonic e la definizione di pattern EEG critici ben definiti ed ampiamente accettati e, soprattutto, ricercati.

TABELLE E GRAFICI

Tab. 1 Caratteristiche cliniche dei pazienti ed outcome finale

ID	Sesso	Dominanza	Antecedenti	CF	Periodo Libero	Durata epi	Età	Freq crisi	nAEDs	AEDs	Outcome finale
1	Maschio	Destrimane	G	no	No	47	57	15	3	PHT; CBZ; GBP	Ia
2	Femmina	Destrimane	no	no	No	14	16	30	2	LEV; CLB; VPA	III
3	Maschio	Destrimane	no	no	No	11	30	60	2	CBZ; TPM	III
4	Maschio	Indeterminabile	no	no	No	1	2	60	1	GVG	Ia
5	Maschio	Mancino	G	no	No	8	9	2	2	CBZ; CLB	Ia
6	Maschio	Destrimane	no, cromo	no	No	6	9	8	2	CBZ; LTG	III
7	Maschio	Mancino	no	si	18 anni	19	38	12	3	PB; CLB; OXC	Ic
8	Femmina	Destrimane	PN	no	20 anni	40	41	5	2	CBZ; LTG	Ia
9	Maschio	Destrimane	no	no	No	36	38	4	2	PRM; TPM	Ic
10	Maschio	Mancino	PN, cromo	no	No	1	7	15	2	LEV; TPM	Ia
11	Maschio	Ambidestro	PN	no	No	18	37	10	2	CBZ; CLB	Ic
12	Maschio	Mancino	PN	no	No	14	25	25	1	OXC	Ic
13	Maschio	Destrimane	PD	no	No	41	45	8	2	LEV; TPM	Ia
14	Maschio	Destrimane	no	si	11 anni	26	43	2	2	GVG; CBZ	Id
15	Maschio	Destrimane	no	no	No	27	53	3	2	CBZ; PB	Ia
16	Maschio	Destrimane	G	no	No	9	11	30	2	OXC; PB	Ia
17	Maschio	Mancino	no	no	No	28	42	5	3	PRM; LEV; OXC	III
18	Femmina	Destrimane	no	no	No	32	37	4	2	PRM; CBZ	Ib
19	Maschio	Destrimane	no	no	No	11	32	2	2	OXC; LTG	Ia
20	Maschio	Destrimane	no	no	No	37	51	8	2	PB; CBZ	II
21	Femmina	Mancino	no	si	7 anni	8	19	30	1	LEV	Ia
22	Femmina	Mancino	G	no	No	5	6	60	3	PB; OXC; ZNS	Ia
23	Maschio	Destrimane	no	no	No	42	50	8	2	GVG; CBZ	Ia
24	Femmina	Destrimane	G	si	19 anni	26	46	2	2	CBZ; PGB	Ia
25	Maschio	Destrimane	no	no	No	23	40	2	2	LEV; CBZ	Ia
26	Femmina	Destrimane	no	si	No	44	45	60	3	PB; LEV; LTG	Ib

ID	Sesso	Dominanza	Antecedenti	CF	Periodo Libero	Durata epi	Età	Freq crisi	nAEDs	AEDs	Outcome finale
27	Maschio	Destrimane	coma post TC	No	No	33	54	3	2	PB; CBZ	Ia
28	Maschio	Destrimane	PD	no	No	31	52	2	2	OXC; PB	Ia
29	Maschio	Destrimane	no	no	No	13	27	2	4	LTG; TPM; ZNS; CNZ	Ia
30	Femmina	Destrimane	no	no	9 anni	22	22	30	2	OXC; CNZ	Ia
31	Femmina	Destrimane	no	no	No	20	41	2	2	LEV; CBZ	II
32	Femmina	Destrimane	G	no	3 anni	30	31	3	4	CBZ; LEV; DZP;TPM	Ia
33	Femmina	Destrimane	G	si	19 mesi	17	19	15	3	OXC; PRM; CLB	Ia
34	Maschio	Destrimane	no	no	No	8	45	3	2	LEV; TPM	Ia
35	Femmina	Destrimane	PD	no	No	23	31	10	2	LEV; CBZ	Ia
36	Maschio	Destrimane	G+PN	si	10 anni	4	14	30	2	LTG; PRM	Ia
37	Maschio	Mancino	no	si	18 anni	14	32	5	2	LEV; PHT	Ia
38	Maschio	Destrimane	G	no	No	38	55	20	3	CBZ; LEV; PB	III
39	Femmina	Destrimane	G	si	6 anni	13	20	4	3	ZNS; OXC; CLB	Ia
40	Maschio	Destrimane	PN	no	No	6	19	5	3	LEV; OXC; LCS	Ia
41	Femmina	Destrimane	TC	no	No	34	37	30	2	LEV; DZP	Ia
42	Maschio	Destrimane	TC	no	No	22	26	30	2	LEV; OXC	Ia
43	Maschio	Destrimane	G	no	8 anni	24	28	2	1	LEV	Ia
44	Maschio	Ambidestro	no	no	No	13	14	30	1	LTG	III
45	Maschio	Destrimane	no	no	No	25	32	3	1	CBZ	Ia
46	Maschio	Destrimane	G	no	No	13	17	5	1	CBZ	Ia
47	Femmina	Destrimane	no	no	No	30	46	15	3	LEV; ZNS; PB	III

Tab. 1: Caratteristiche cliniche dei pazienti ed outcome finale: sono riportati i dati relativi al sesso, alla dominanza emisferica, alla presenza di antecedenti di rilievo (G: gentilizio positivo; PN: sofferenza perinatale; PD: parto distocico; TC: trauma cranico; Cromo: genetica positiva), alla presenza o meno di convulsioni febbrili di ogni singolo paziente. Inoltre abbiamo riportato la durata di epilessia, l'età, la frequenza crisi, il numero e i farmaci antiepilettici (AEDs) relativi al momento dell'intervento chirurgico (PHT: fenitoina; CBZ: carbamazepina; GBP: gabapentin; LEV: levetiracetam; CLB; clobazam; VPA: acido valproico; TPM: topiramato; GVG: vigabatrin; LTG: lamotrigina; PB: fenobarbital; OXC: oxcarbazepina; ZNS: zonisamide; PRM: primidone; CNZ: clonazepam; LCS: lacosamide; DZP: diazepam; PGB: pregabalin)

Tab. 2 EEG

ID	EEG INTERCRITICO-VEGLIA				EEG INTERCRITICO-SONNO				EEG CRITICO			
	Asimmetria rdf	AL	Localizz	AP	Localizz	AL	Localizz	AP	Localizz	Pattern iniziale	Pattern successivo	Localizz
1	si	si	T sin	si	T ant sin	si	T sin	si	T sin	non visibile	P ritmiche	T sin
2	si	si	T sin	si	T sin/bilat	si	T sin	si	Diffuse	AR	AR	Diffusa
3	no	si	T dx	si	T ant dx/bilat	ND	ND	ND	ND	ARBV	delta	T dx
4	no	no	-	no	-	si	T sin	no	-	ARBV	delta	T sin
5	si	si	T sin	si	T sin/bilat	no	-	si	Tsin/bilat	appiattimento	theta	Tsin
6	no	si	TPO dx	no	-	si	TPO dx	si	T ant dx	appiattimento	P ritmiche	TPO dx
7	si	si	T ant sin	no	-	si	T ant sin	si	T sin	rda diffusa	theta	T sin
8	no	si	T ant sin	si	T ant sin	si	T ant sin	si	T ant sin	riduz OL	delta -> theta	T ant sin
9	no	si	T ant sin	si	T ant sin	si	T ant sin	si	T ant sin	non visibile	theta -> delta	T ant sin
10	no	no	-	si	T sin	no	-	si	T sin	appiattimento	theta	T ant sin
11	si	si	T ant dx	no	-	si	T ant dx	si	T ant dx	ARBV	theta	T ant dx
12	no	si	T ant dx	no	-	si	T ant dx	si	T ant dx	appiattimento	theta	T ant dx
13	no	si	T sin	no	-	si	T sin	si	T sin	appiattimento	theta	T sin
14	no	si	T dx	si	T dx/T sin	si	T post dx	si	T dx/T sin	ARBV	delta -> theta	T dx -> T sin
15	no	si	T sin	no	-	si	T ant sin	si	T ant sin	appiattimento	theta	T ant sin
16	no	no	-	si	T ant dx	no	-	no	-	non visibile	delta	T dx
17	no	si	T bilat	si	T bilat	no	-	no	-	appiattimento	theta	T ant sin -> T dx
18	no	no	-	no	-	si	T ant sin	si	T ant sin	appiattimento	P ritmiche -> theta	T ant sin
19	no	no	-	no	-	no	-	no	-	ARBV	delta	T ant dx
20	no	no	-	no	-	no	-	si	T sin -> T dx	appiattimento	theta	T sin -> T dx
21	no	no	-	no	-	si	T ant dx	si	T ant dx	riduz OL	theta	T ant dx
22	si	si	T sin -> T dx	si	T sin -> T dx	si	T sin	si	T sin -> T dx -> bilat	ARBV	delta	T ant sin -> T dx
23	no	si	T ant dx	si	T ant dx	no	-	si	T ant dx	appiattimento	theta	T ant dx -> T sin

	EEG INTERCRITICO-VEGLIA				EEG INTERCRITICO-SONNO				EEG CRITICO			
ID	Asimmetria rdf	AL	Localizz	AP	Localizz	AL	Localizz	AP	Localizz	Pattern iniziale	Pattern successivo	Localizz
24	no	si	T ant dx	Si	T ant dx	no	-	si	T ant dx	appiattimento	P ritmiche	T ant dx
25	no	no	-	Si	T ant sin	no	-	si	T ant sin	appiattimento	theta	T ant sin
26	no	no	-	No	-	no	-	si	T sin	rda diffusa	theta	T ant sin
27	no	no	-	No	-	si	T ant dx	no	-	ARBV	theta	T dx
29	No	si	T ant dx	Si	T ant dx	si	T ant dx	si	T ant dx	ARBV	theta	T ant dx
30	No	si	T dx	Si	PO diffuse	si	T dx	no	-	rda diffusa	theta	T dx
31	Si	si	T sin	No	-	si	T sin	no	-	appiattimento	theta	T sin
32	No	si	T sin	Si	T sin	no	-	si	T ant sin	appiattimento	theta	T ant sin
33	No	si	T ant sin	Si	T ant sin	si	T ant sin	si	T ant sin	appiattimento	delta	T ant sin ->T dx
34	Si	si	T ant sin	Si	T ant sin	no	-	si	T sin	appiattimento	theta	T ant sin
35	Si	si	T ant dx	Si	T dx	no	-	no	-	appiattimento	P ritmiche	T dx
36	No	si	T ant sin	Si	T ant sin	no	-	si	T sin	ARBV	delta	T sin
37	Si	no	-	No	-	no	-	no	-	appiattimento	theta	T ant dx
38	No	si	T sin <T dx	Si	T sin > T dx	no	-	si	T sin > T dx	appiattimento	theta	T sin
39	No	no	-	No	-	no	-	no	-	riduz OL	theta	T ant dx
40	No	si	T ant dx	Si	T ant dx	si	T ant dx	si	T ant dx	non visibile	delta -> theta	T dx
41	No	no	-	No	-	no	-	si	T dx	appiattimento	theta	TC dx -> T sin
42	No	si	T ant sin	Si	T ant sin	no	-	si	T ant sin	appiattimento	theta	T sin -> FT sin
43	No	si	T ant sin	Si	T ant sin	no	-	si	T ant sin	rda diffusa	theta -> delta	T ant sin
44	No	si	T dx ->T sin	Si	T dx> T sin	si	T dx -> T sin	si	T dx -> T sin	PP	theta -> delta	T dx
45	Si	si	T dx	Si	T dx	no	-	no	-	appiattimento	theta -> P ritmiche	T ant dx
46	Si	si	T ant sin	Si	T ant sin	si	T sin	si	T ant sin	AR	theta	T ant sin
47	No	no		Si	T ant sin	no	-	si	T ant sin> T ant dx	ARBV	P ritmiche	T ant sin -> T ant dx

Tab. 2 EEG: sono riportate le caratteristiche EEG di ogni paziente. In particolare abbiamo studiato:

- i) EEG intercritico in veglia: eventuale presenza di asimmetria del ritmo di fondo (rdf), presenza o meno di anomalie lente (AL) e/o di anomalie puntute (AP), con la relativa localizzazione
- ii) EEG intercritico in sonno: presenza o meno di anomalie lente e/o di anomalie puntute e la loro relativa localizzazione
- iii) EEG critico: pattern critico iniziale e successivo, con la relativa localizzazione

T: temporale; TPO: temporo-parieto-occipitale; FT: fronto-temporale; TC: temporo-centrale; ant: anteriore; post: posteriore; dx: destra; sin: sinistra; bilat: bilaterale

ARBV: attività rapida di basso voltaggio; AR: attività rapida; P/PP/PO: punte/polipunte/punta-onda; Rda: reazione di arresto; Riduz OL: riduzione onde lente

Tab. 3 Caratteristiche neuroradiologiche ed anatomopatologiche

ID	Neuroradiologia	Anat patol Gen	Anat patol Spec	Class Blümcke et al. 2011	Outcome finale
1	DNET + ipoplasia e blurring polo	Malf	Amartoma	Malf	Ia
2	FCD+MTS	Malf	Amartoma	Malf	III
3	Negativa	Cripto	Cripto	Cripto	III
4	FCD	Malf Tum	DCF (Archi) Amartoma	DCF IIIb	Ia
5	Ganglioglioma	Malf Tum	DCF (EctSB) Ganglio	DCF IIIb	Ia
6	FCD	Cripto	Cripto	Cripto	III
7	MTS	MTS	MTS	MTS	Ic
8	MTS	MTS	MTS	MTS	Ia
9	MTS + blurring polo	MTS	MTS	MTS	Ic
10	MTS + leucomalacia post	MTS	MTS	MTS	Ia
11	Cisti aracnoidea	Malf	EteroLam	Malf	Ic
12	FCD	Malf	DCF (Archi)	DCF I	Ic
13	MTS	MTS	MTS	MTS	Ia
14	FCD	Tum	Ganglio	Tum	Id
15	MTS	MTS	MTS	MTS	Ia
16	Double pathology	MTS	MTS	MTS	Ia
17	DNET	Tum	DNET	Tum	III
18	MTS	MTS	MTS	MTS	Ib
19	DNET	Malf Tum	DCF (Taylor) Ganglio	Double pathology	Ia
20	Positiva	Malf Flog	DCF (CitoArchi) Cic	Malf	II
21	MTS	MTS	MTS	MTS	Ia
22	Double pathology	Malf	DCF (CitoArchi)	DCF I	Ia
23	MTS	MTS	MTS	MTS	Ia
24	Double pathology	MTS Malf	MTS DCF (Archi)	DCF IIIa	Ia

ID	Neuroradiologia	Anat patol Gen	Anat patol Spec	Class Blümcke et al. 2011	Outcome finale
25	MTS	MTS	MTS	MTS	Ia
26	Double pathology	MTS Malf	MTS DCF (EctSB)	DCF IIIa	Ib
27	Negativa	Cripto	Cripto	Cripto	Ia
28	Angioma cavernoso	Malf	Cavernoma	Malf	Ia
29	Ganglioglioma/DNET	Tum	DNT	Tum	Ia
30	Ganglioglioma/DNET	Malf	DCF (Archi)	DCF I	Ia
31	Ipoplasia+blurring polo	Cripto	Cripto	Cripto	II
32	MTS+displasia polo	MTS Malf	MTS DCF (Archi)	DCF IIIa	Ia
33	Double pathology	MTS Malf	MTS DCF (Archi)	DCF IIIa	Ia
34	Polo T dx > sx	Cripto	Cripto	Cripto	Ia
35	Lesione T dx (già operata)	MTS Malf	MTS DCF (Archi)	DCF IIIa	Ia
36	Ganglioglioma T polare	Malf Tum	DCF (Taylor) Ganglio	Double pathology	Ia
37	MTS	MTS Malf	MTS DCF (Archi)	DCF IIIa	Ia
38	Lesione T sx operata	Tum	Colesteatoma	Tum	III
39	MTS dx	MTS	MTS	MTS	Ia
40	Encefalocele	Malf	DCF (Archi)	DCF I	Ia
41	Poroencefalia + MTS	MTS	MTS	MTS	Ia
42	Ipoplasia polo + blurring	MTS Malf	MTS DCF (Archi)	DCF IIIa	Ia
43	Negativa	Cripto	Cripto	Cripto	Ia
44	Negativa	Cripto	Cripto	Cripto	III
45	MTS	MTS	MTS	MTS	Ia
46	FCD	Cripto	Cripto	Cripto	Ia
47	Ganglioglioma/DNET	Malf Tum	DCF(Archi) Xanto	DCF IIIb	III

Tab. 3 Caratteristiche neuroradiologiche ed anatomopatologiche: DNET: tumore disembrioneuroepiteliale; MTS: sclerosi temporale-mesiale; FCD: displasia focale corticale; Tum: tumore; Malf: malformazione

Tab. 4 Semeiologia critica

ID	Aura	Avvisa	Distonia	Deviaz capo	Deviaz occhi	Staring	AOA	AG	Rdc	Altro	Afasia post-critica	Crisi SG
1	epig	no	CL	OL	CL/OL	no	si	no	si	no	si	rare
2	no	no	no	no	no	no	no	no	si	spasmi simmetrici	no	no
3	ill uditive	si	CL	no	no	si	si	OL	si	no	no	rare
4	no	no	CL	OL	no	si	si	no	si	pallido; sudorazione	no	no
5	no	no	no	OL	OL	si	si	OL	si	no	no	no
6	no	no	CL	CL/OL	OL	si	no	no	si	clonie emilato sx; paralisi post critica	no	no
7	psic + nausea + tachicardia	si	CL	no	OL	si	si	no	si	no	no	no
8	no	no	no	CL	CL	si	si	bilat	si	no	si	rare
9	no	no	no	OL	no	si	si	OL	si	no	si	rare
10	olf	no	no	CL	no	si	si	no	no	conati di vomito	no	esordio
11	psic	no	no	OL	no	no	si	OL (a volte bilat)	si	vocalizzo; pallido	si	rare
12	no	no	no	OL	no	no	si	no	si	tachicardia; luci colorate in alto a sx	no	esordio
13	epig	si	CL	OL	no	si	si	no	si	no	si	rare
14	psic	no	CL	OL	OL	si	si	OL	si	no	si	no
15	epig	no	no	OL	OL	si	si	no	si	flushing	si	no
16	epig nausea	no	no	CL	CL	no	si	no	dubbia	tosse	no	rare
17	cefalico	no	no	OL	OL	no	si	OL	si	no	no	no
18	deja-vu / deja-vecu	no	no	OL	OL	no	si	bilat	si	flushing	si	rare
19	psic/epig	no	CL	no	CL	no	si	bilat	si	no	no	esordio
20	epig	no	CL	no	no	si	no	OL	si	vocalizzi	si	no
21	ill uditive	si	no	no	no	si	si	OL/bilat	si	flushing; scialorrea	no	no
22	no	no	no	OL	CL	no	no	no	si	stertor; vomito	no	no

ID	Aura	Avvisa	Distonia	Deviaz capo	Deviaz occhi	Staring	AOA	AG	Rdc	Altro	Afasia post-critica	Crisi SG
23	psic	si	CL	OL	OL	si	no	no	si	flushing; scialorrea; ipotonia posturale	no	no
24	epig	no	CL	OL	OL	si	si	OL	si	flushing; suono gutturale	no	rare
25	psic/epig	si	CL	no	OL	si	no	no	si	flushing	si	rare
26	epig	si	CL	OL	OL	no	si	OL	si	flushing	si	rare
27	psic/epig	si	no	no	no	si	si	OL	si	pallido	no	rare
28	no	no	no	no	no	si	si	OL	no	pallido; suoni gutturali; disinibiz postcrisi	no	no
29	ill visive	no	CL	no	no	si	si	no	si	scialorrea; sputo; tosse	no	rare
30	epig	no	CL	CL	CL	no	si	no	si	scialorrea; clonie mento	no	rare
31	no	no	no	CL	no	si	si	no	si	flushing	no	rare
32	indefinita	si	CL	CL	CL	si	si	no	si	no	si	rare
33	no	no	CL	OL	OL	si	si	OL	si	no	no	rare
34	epig	no	no	CL	no	no	si	CL	si	vomito; cacosmia	no	no
35	epig/psic	si	CL	no	CL	si	si	OL	si	disgeusia; scialorrea; caduta a terra; tosse; disartria; sputo	no	no
36	no	no	CL	OL->CL	OL	si	si	OL -> bilat	si	pallore	si	no
37	epig	si	no	no	no	si	si	no	si	necessità di bere	no	rare
38	no	no	no	no	no	no	si	OL	si	flushing	si	no
39	epig	no	no	no	no	si	si	bilat	si	sospiri	no	no
40	epig	no	CL	OL	CL	si	si	CL	si	no	no	esordio
41	epig	no	CL	CL	no	no	si	OL	si	no	no	no
42	no	no	no	OL	no	si	si	no	dubbia	no	no	esordio
43	epig+psic	no	no	CL	no	no	si	no	si	no	si	rare
44	epig + ill udit	si	CL	no	CL	no	si	no	si	flushing	no	no
45	epig	si	CL	OL	OL	si	si	no	no	pallido; vomito	no	no
46	epig	no	no	CL	no	si	si	no	no	flushing	si	no
47	no	no	no	no	no	si	si	bilat	si	no	si	no

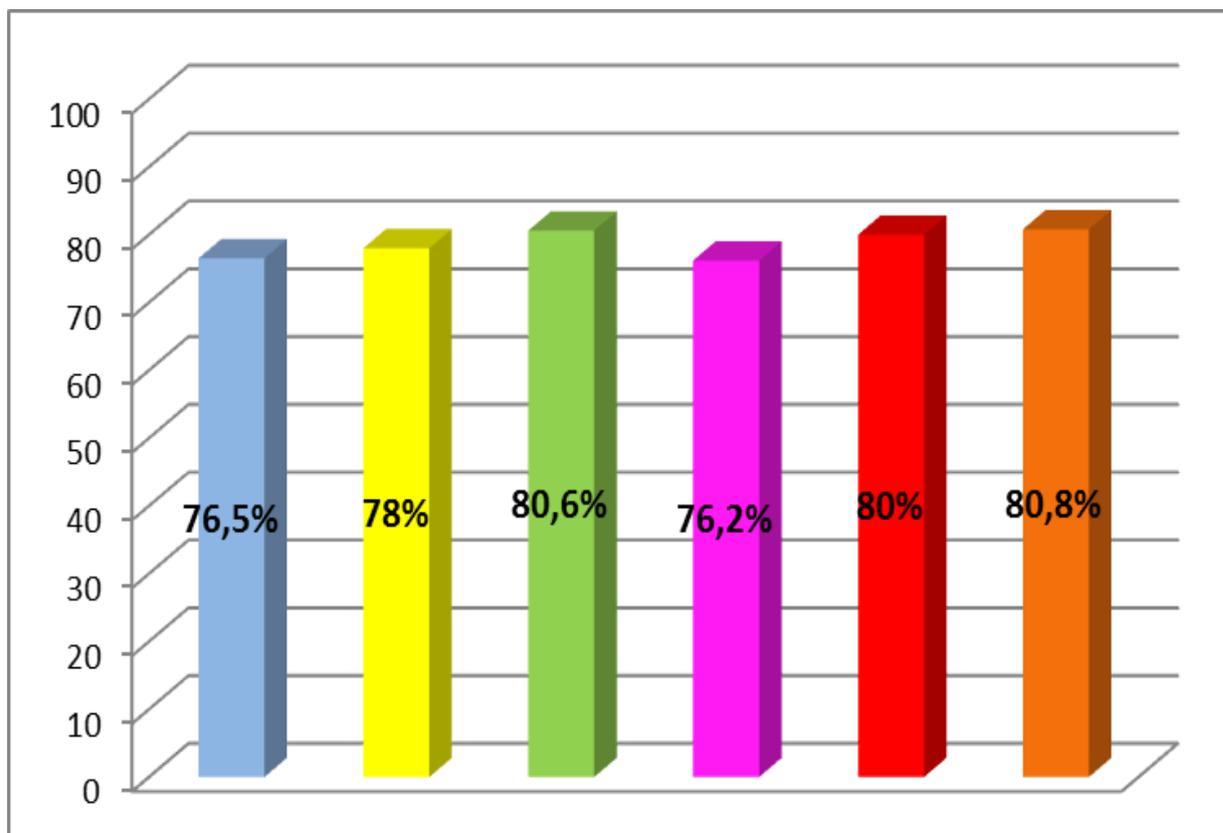
Tab.4 Semeiologia critica

AOA: automatismi oroalimentari; AG: automatismi gestuali; Rdc: rottura del contatto;

OL: omolaterale/CL: controlaterale/bilat: bilaterale

Crisi SG: crisi secondariamente generalizzate

Grafico 1 Outcome post-chirurgico



Abbiamo riportato la percentuale dei pazienti guariti sei mesi (azzurro), un anno (giallo), due anni (verde), tre anni (viola), quattro anni (rosso) dopo l'intervento chirurgico ed al massimo follow up (arancione)

ICONOGRAFIA EEG

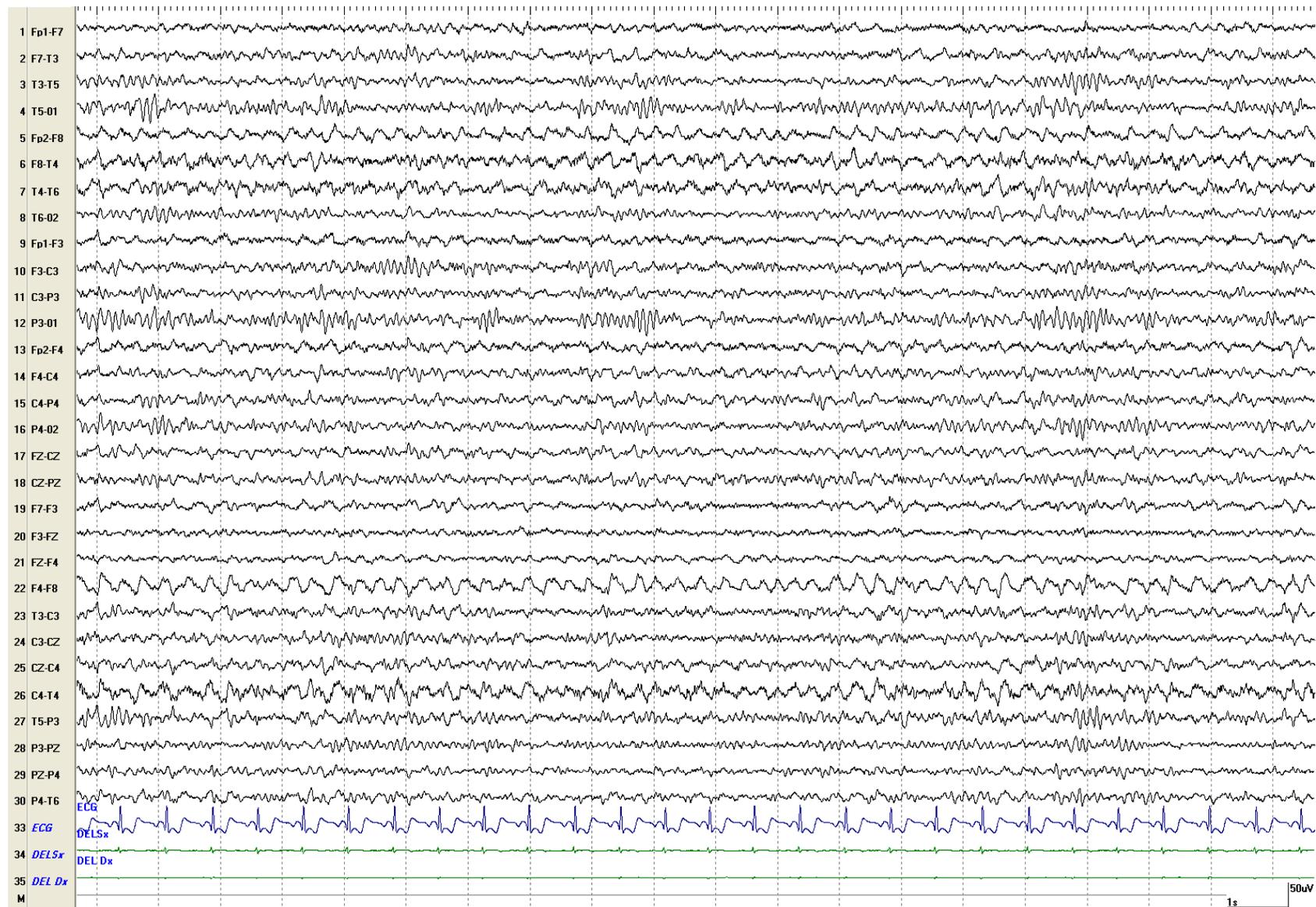


Figura 1 Asimmetria del ritmo di fondo, meglio organizzato a sinistra

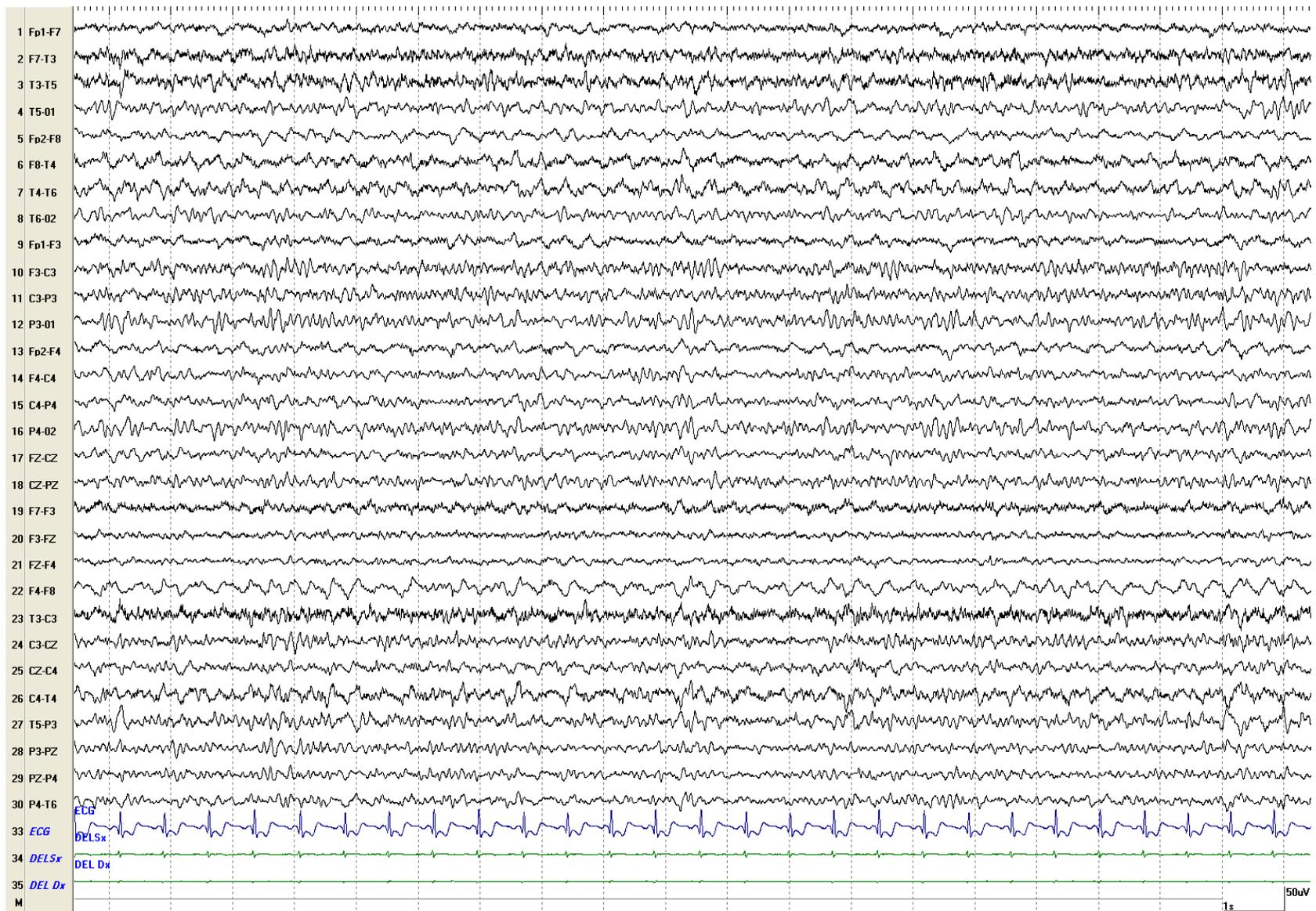


Figura 2 Onde lente temporali destre



Figura 3 Ponte-onda temporali anteriori sinistre durante iperpernea



Figura 4 Punta-onda lenta temporale anteriore destra

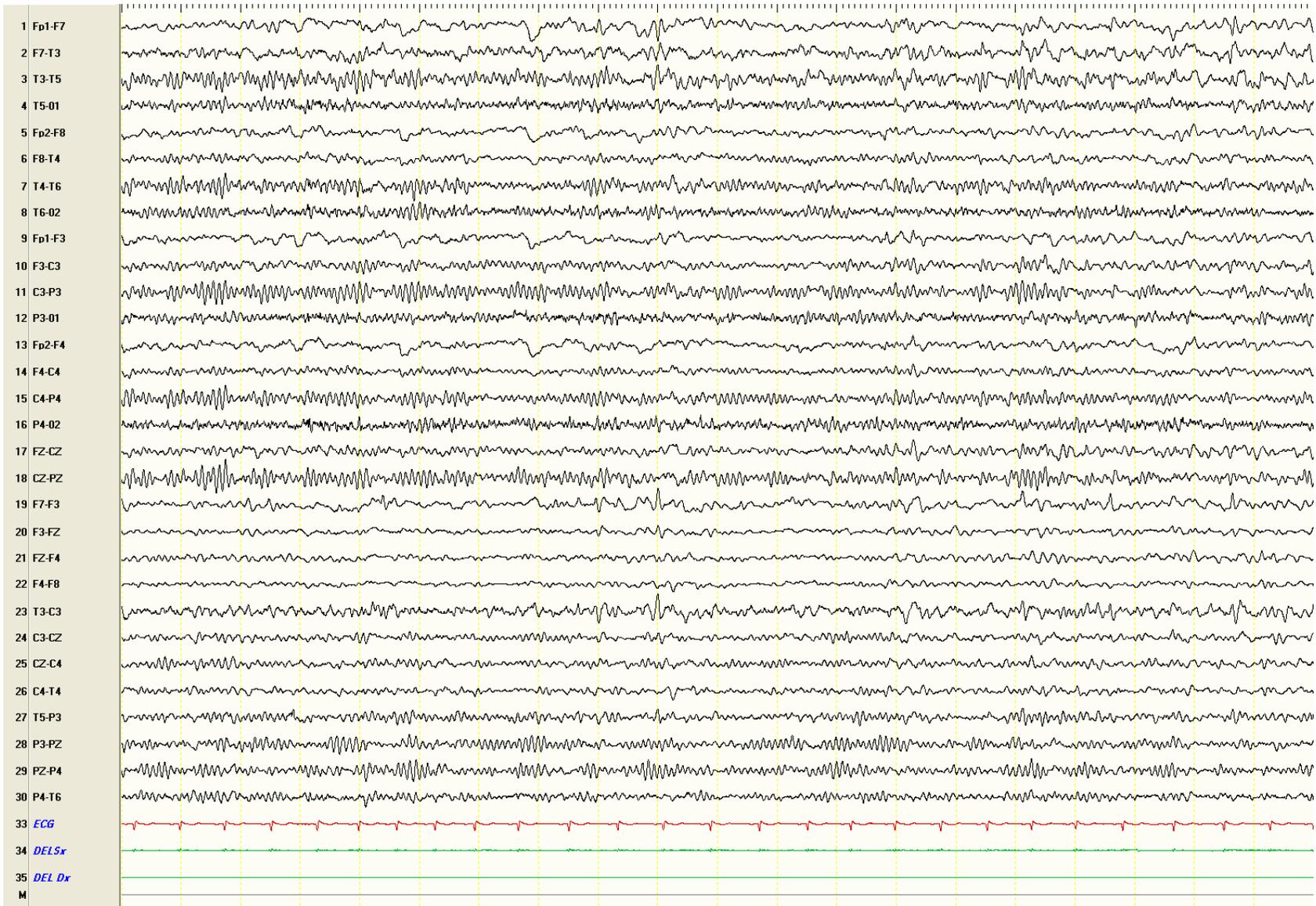


Figura 5 Onde lente e punte lente temporali anteriori sinistre

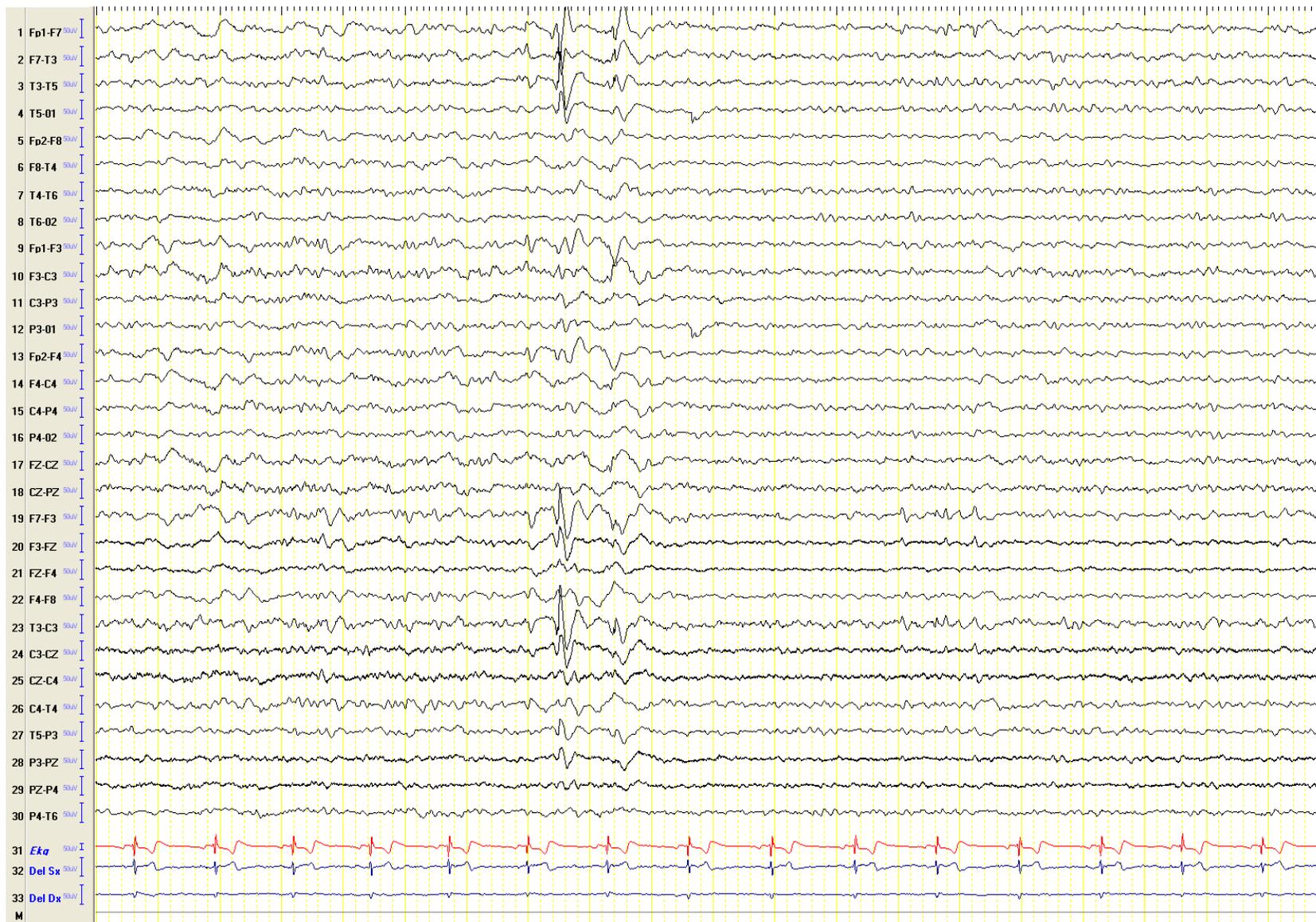


Figura 6 Punta lente in sonno, temporali anteriori sinistre



Figura 7 Ponte-onda temporali anteriori sinistre in sonno (stesso paziente della figura precedente, diversa morfologia)



Figura 8 Punta-onda subcontinue fronto-temporali sinistre in sonno

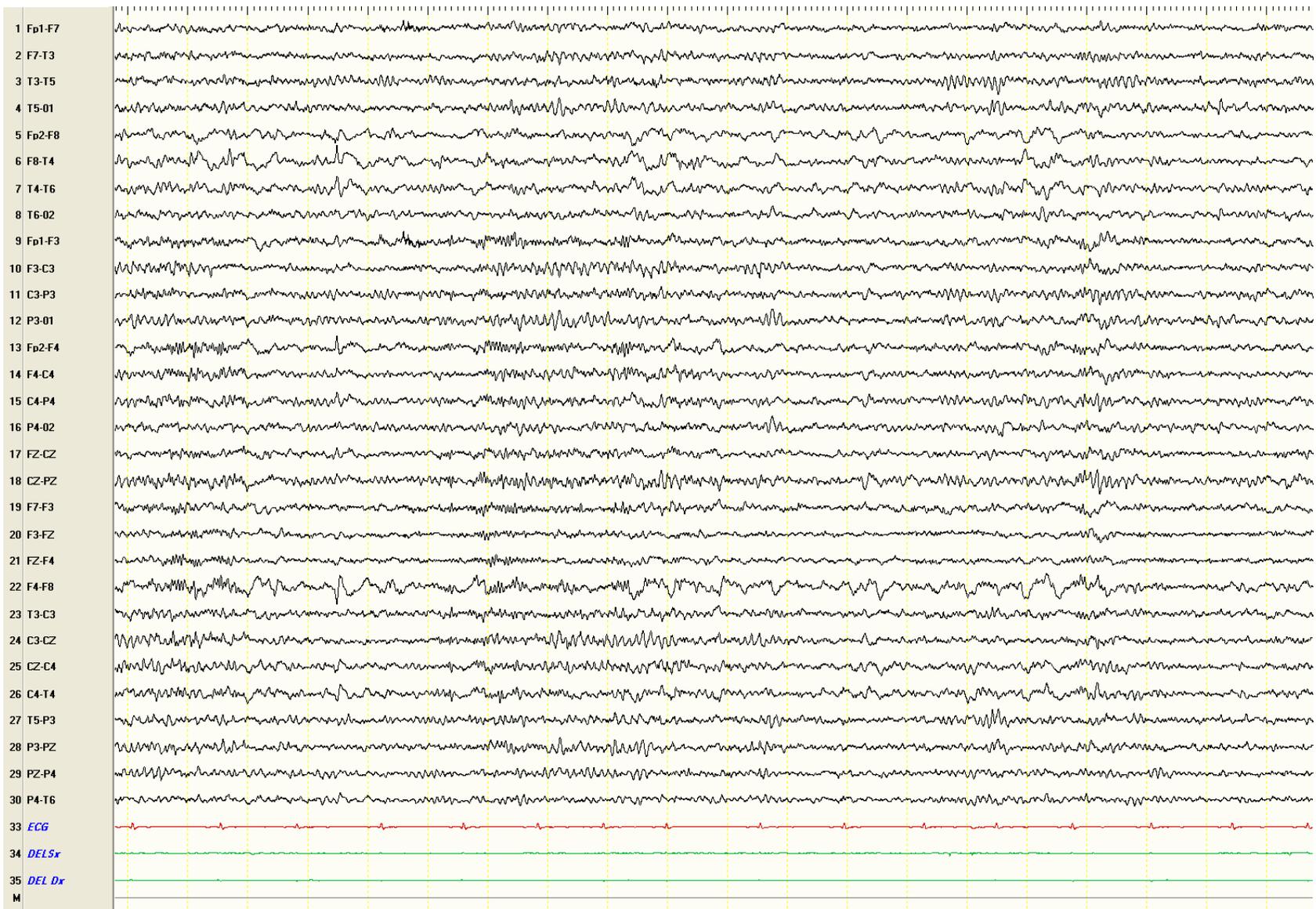


Figura 9 Onde lente e punta-onda temporali destre in sonnolenza

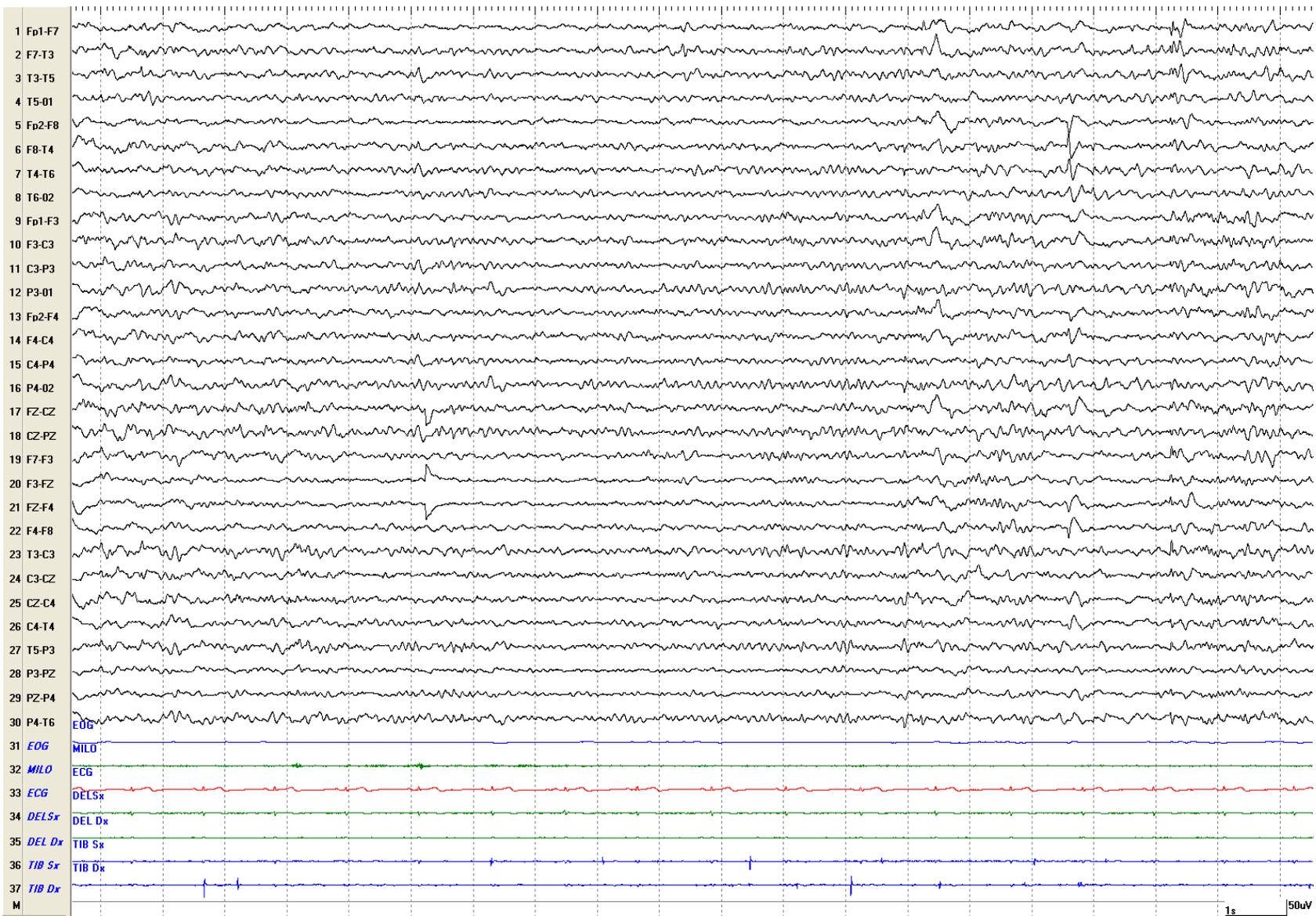


Figura 10 Ponte-onda temporali destre e sinistre asincrone in sonno

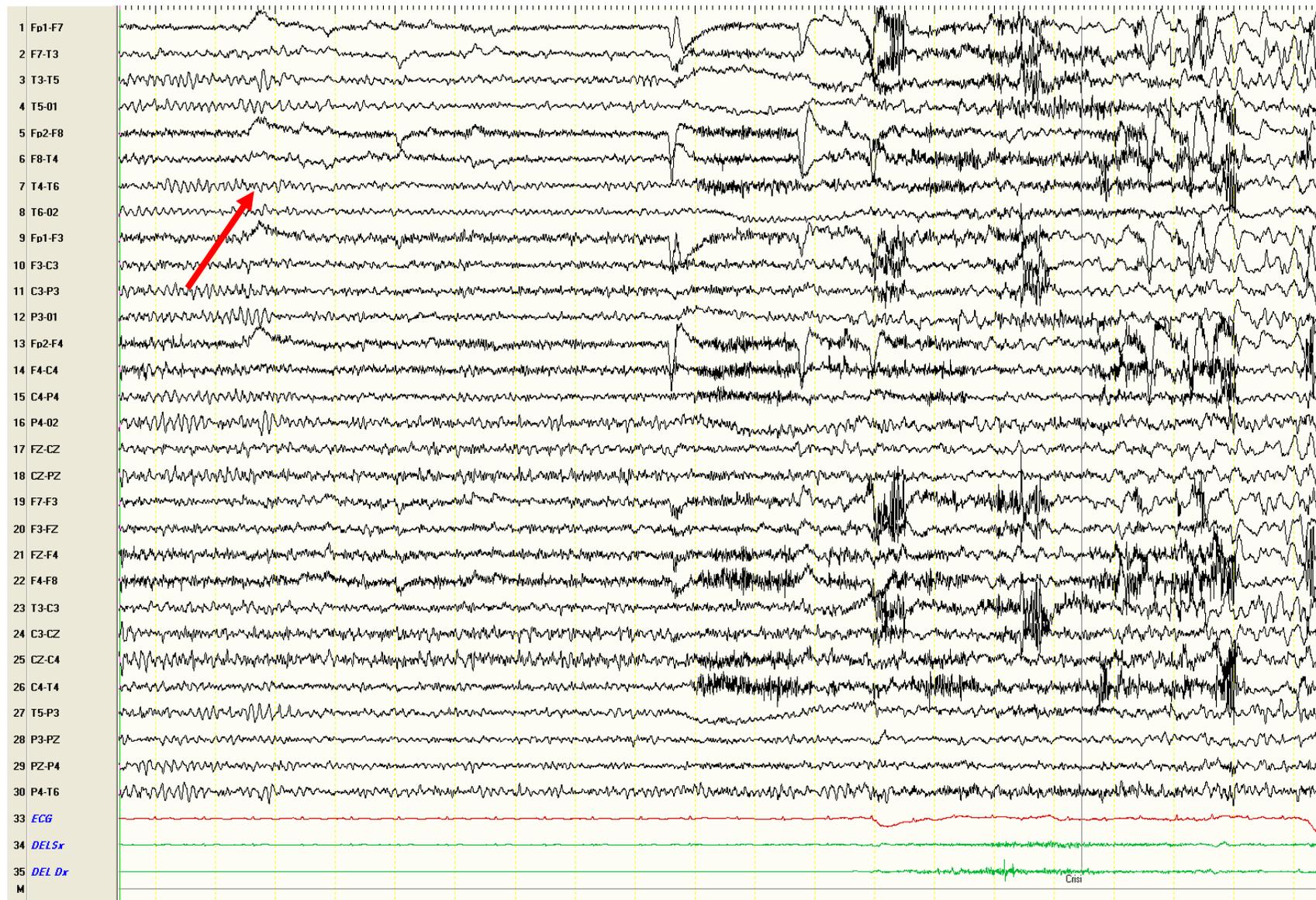


Figura 11 Pattern EEG critico iniziale: reazione d'arresto bilaterale seguita da un pattern critico successivo delta e poi theta ritmico temporale sinistro (figura 12)

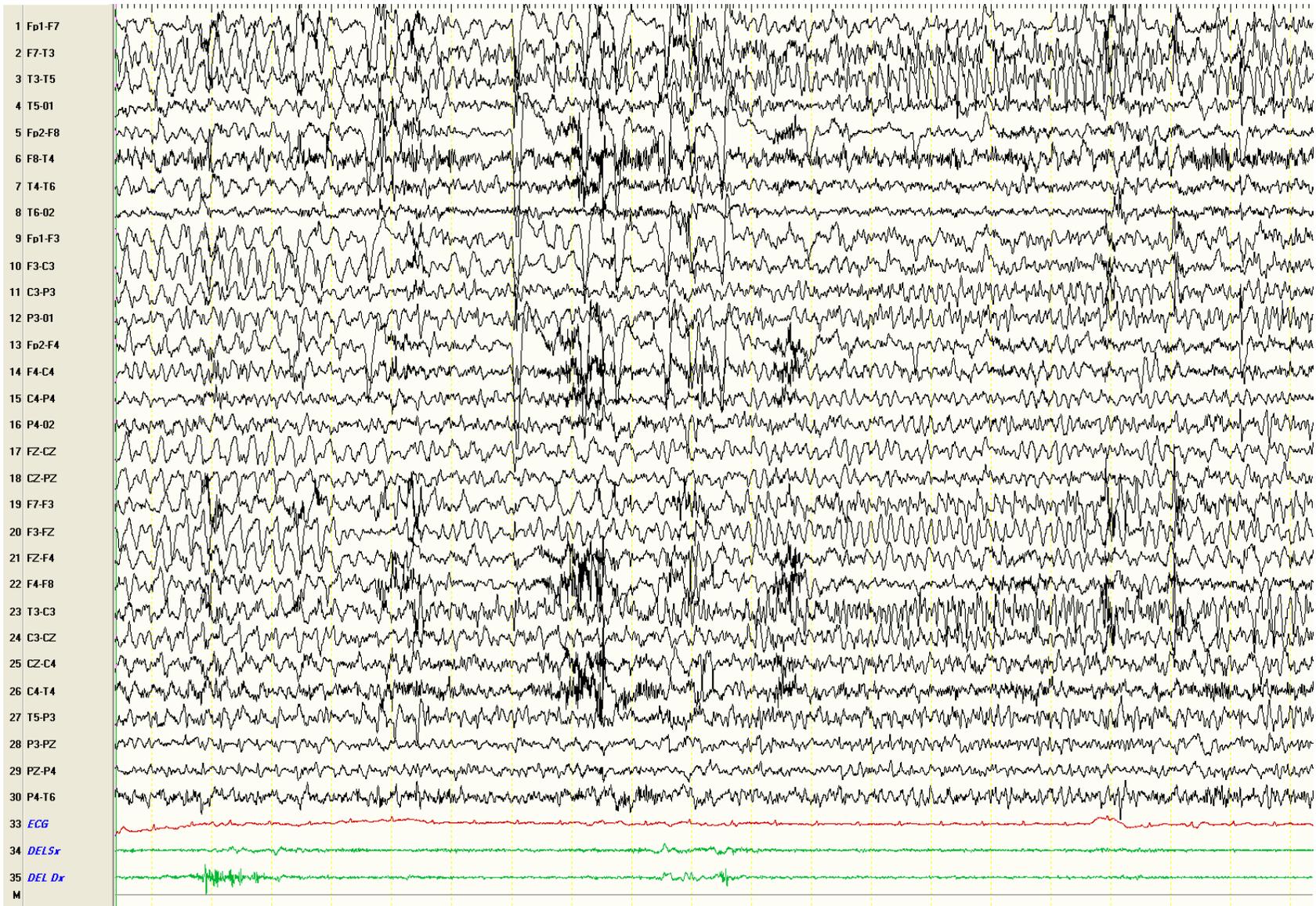


Figura 12 Pattern EEG critico successivo: delta e poi theta ritmico temporale sinistro

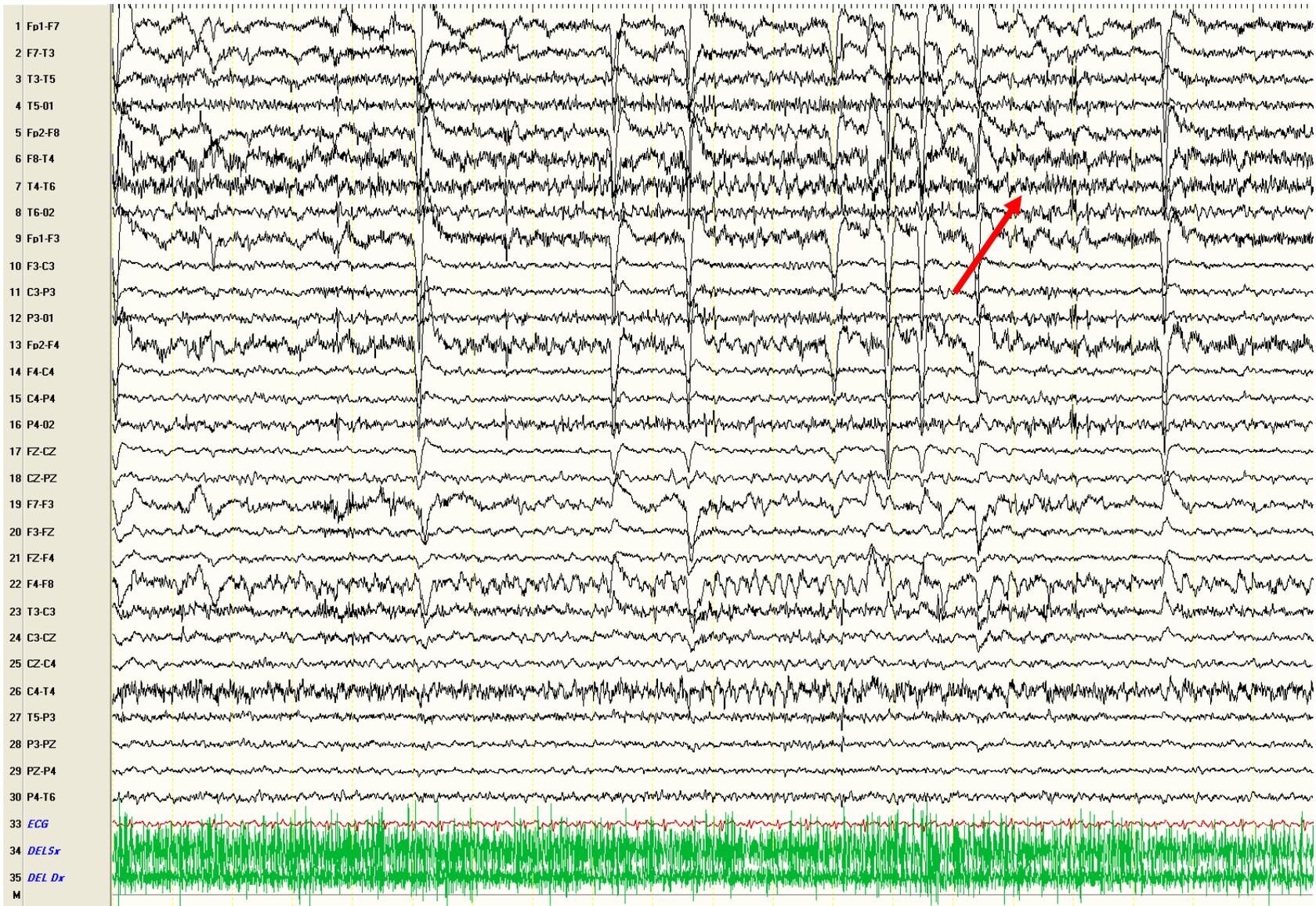


Figura 13 Pattern EEG critico iniziale: riduzione onde lente temporali destre



Figura 14 Pattern EEG critico iniziale: appiattimento temporale anteriore destro, seguito da theta ritmico temporale destro (figura 15 e 16)

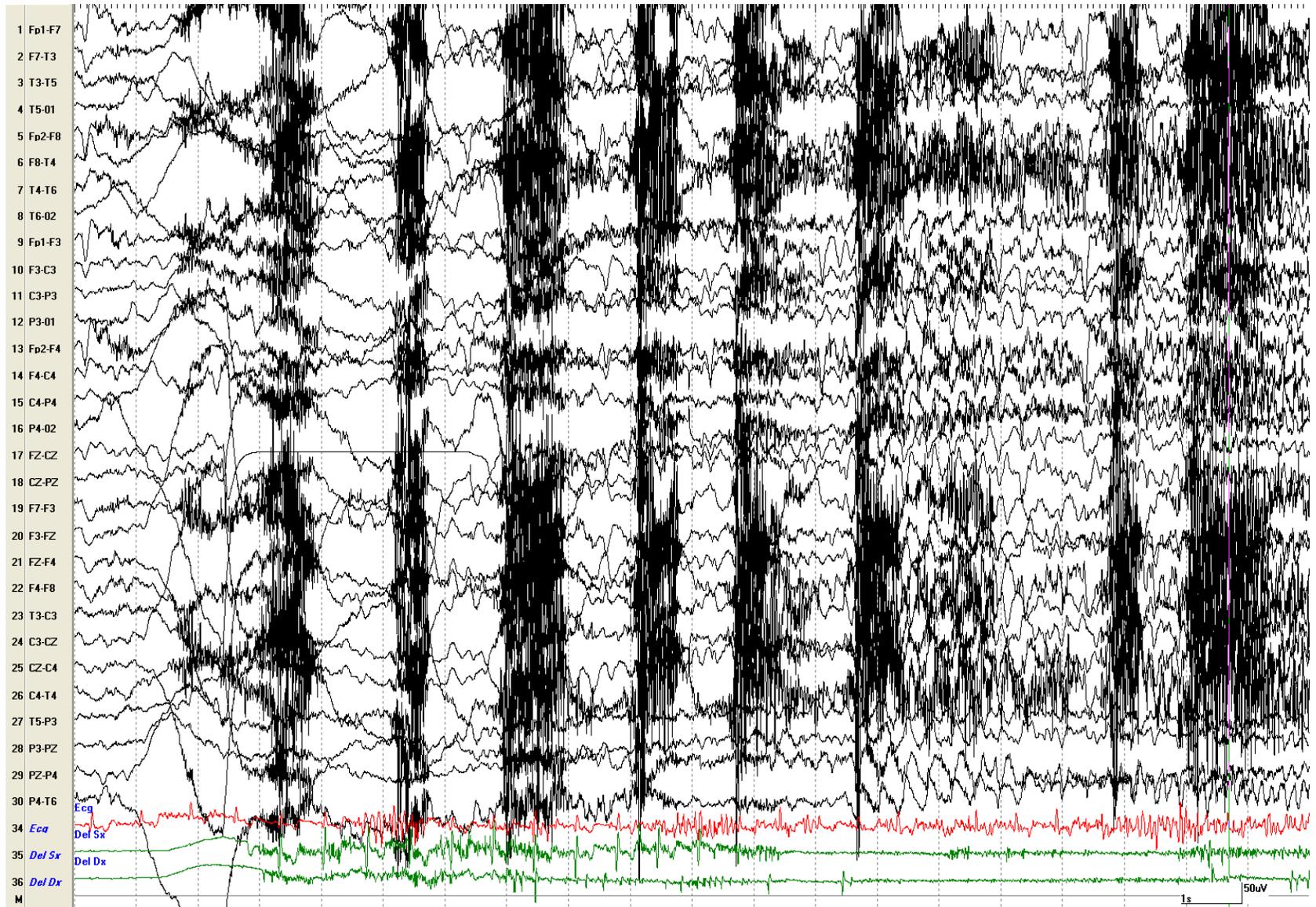


Figura 15 Pattern EEG critico successivo: theta temporale destro

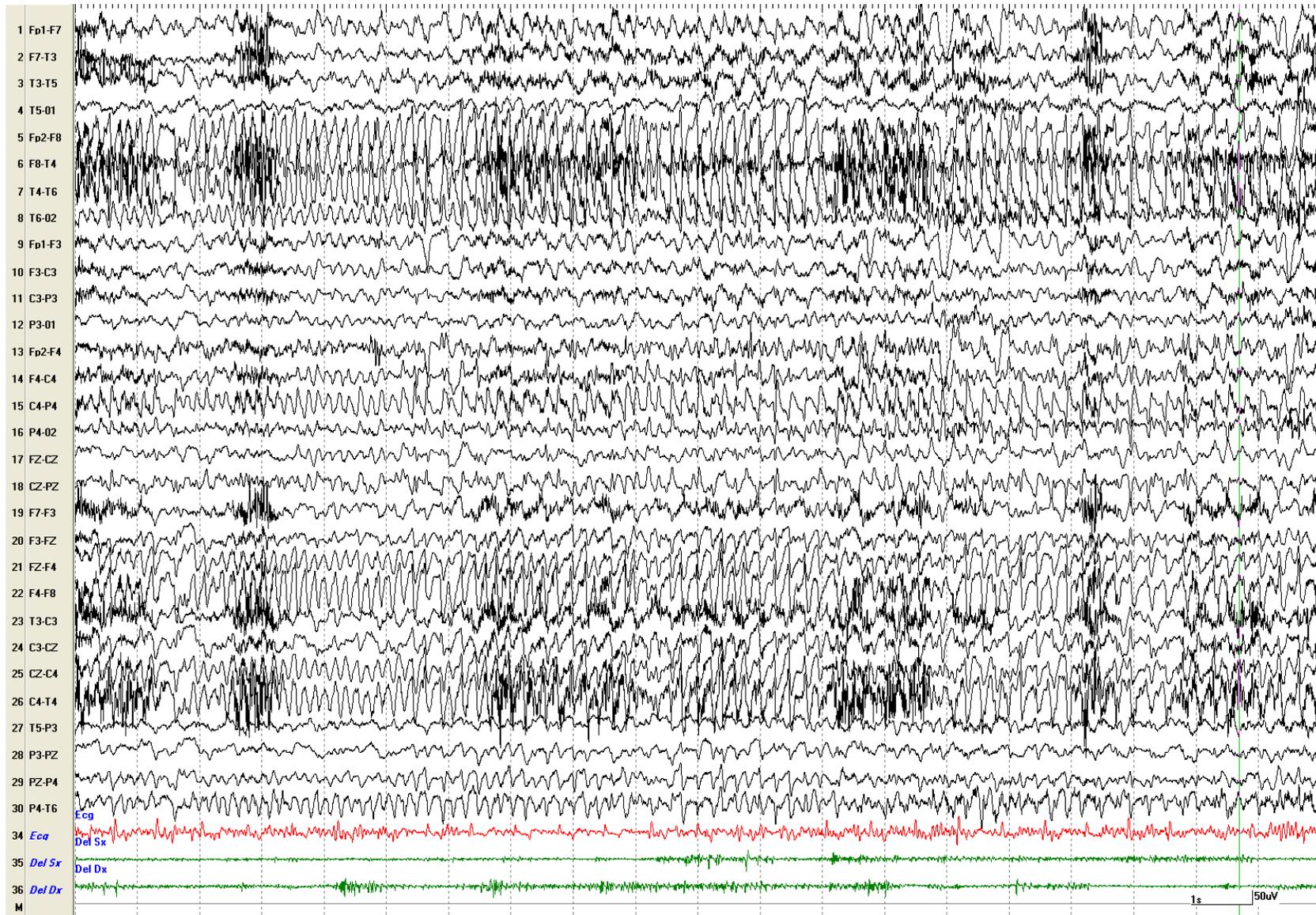


Figura 16 Pattern EEG critico successivo: theta ritmico temporale destro

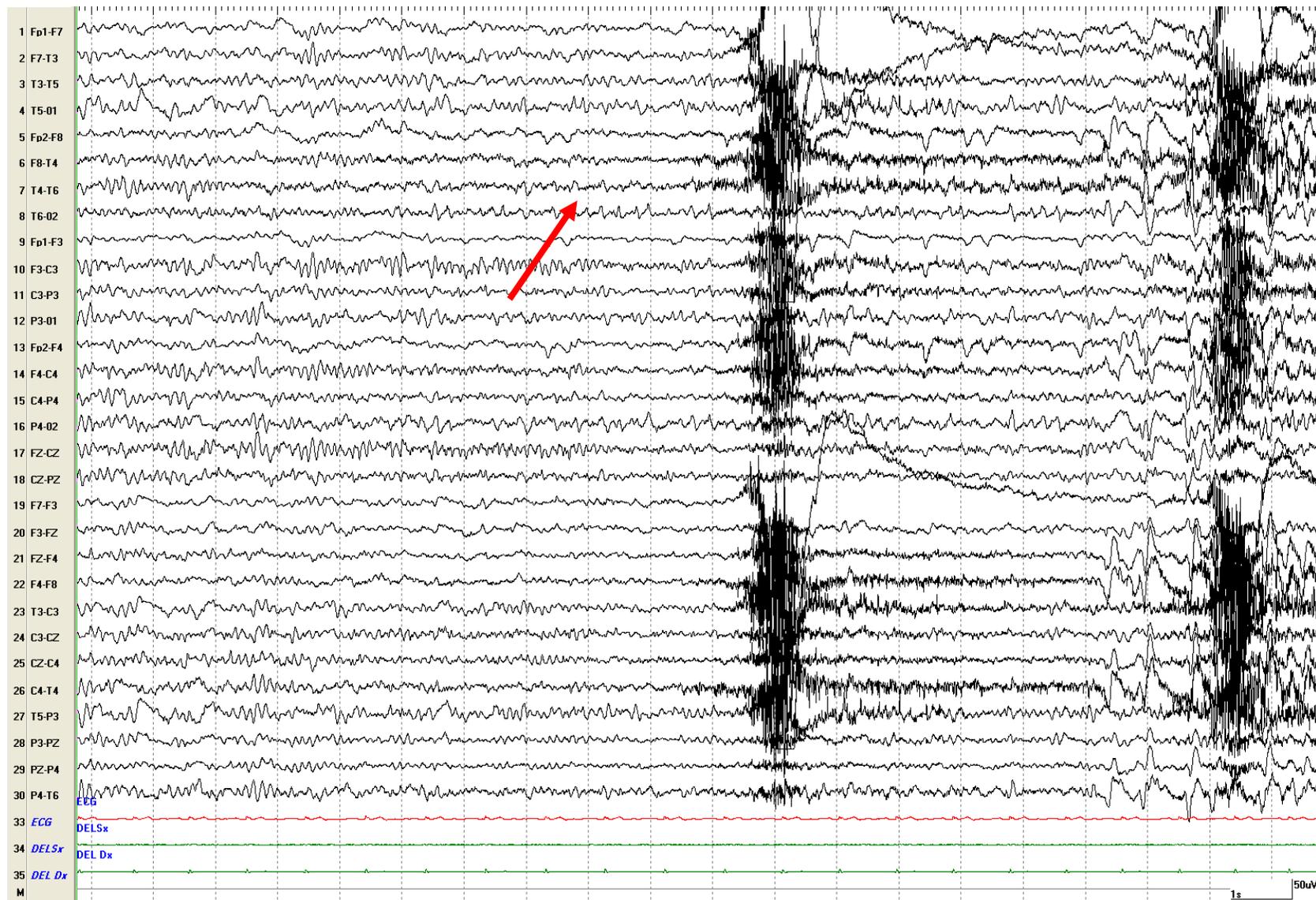


Figura 17 Pattern EEG critico iniziale: appiattimento temporale destro seguito da theta ritmico temporale destro (figura 18) con diffusione in temporale sinistro (figura 19) e fine della crisi in solo temporale sinistro (figura 20)

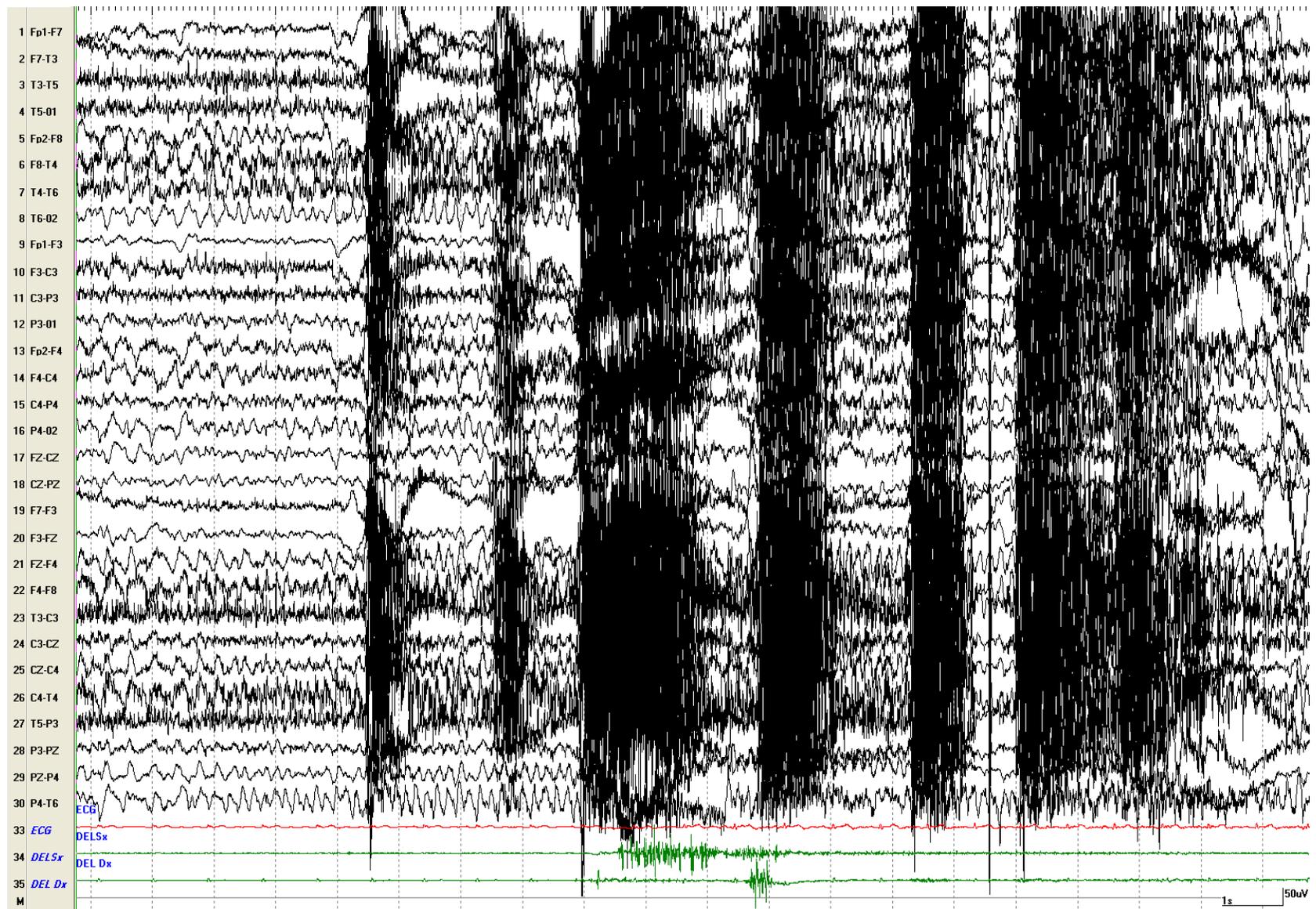


Figura 18 Pattern EEG critico successivo: theta ritmico temporale destro

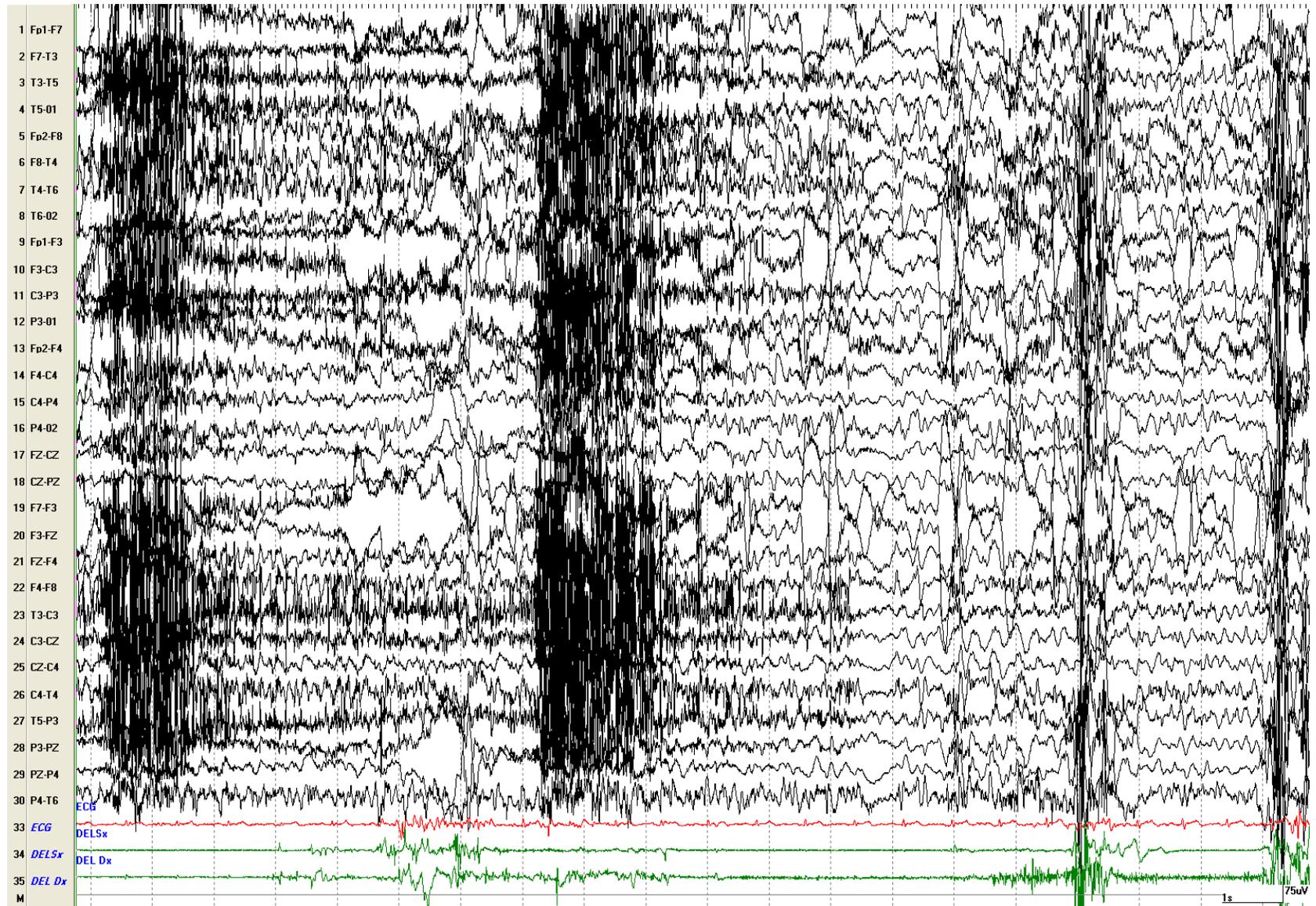


Figura 19 Pattern EEG critico successivo: theta ritmico temporale destro con diffusione in temporale sinistro

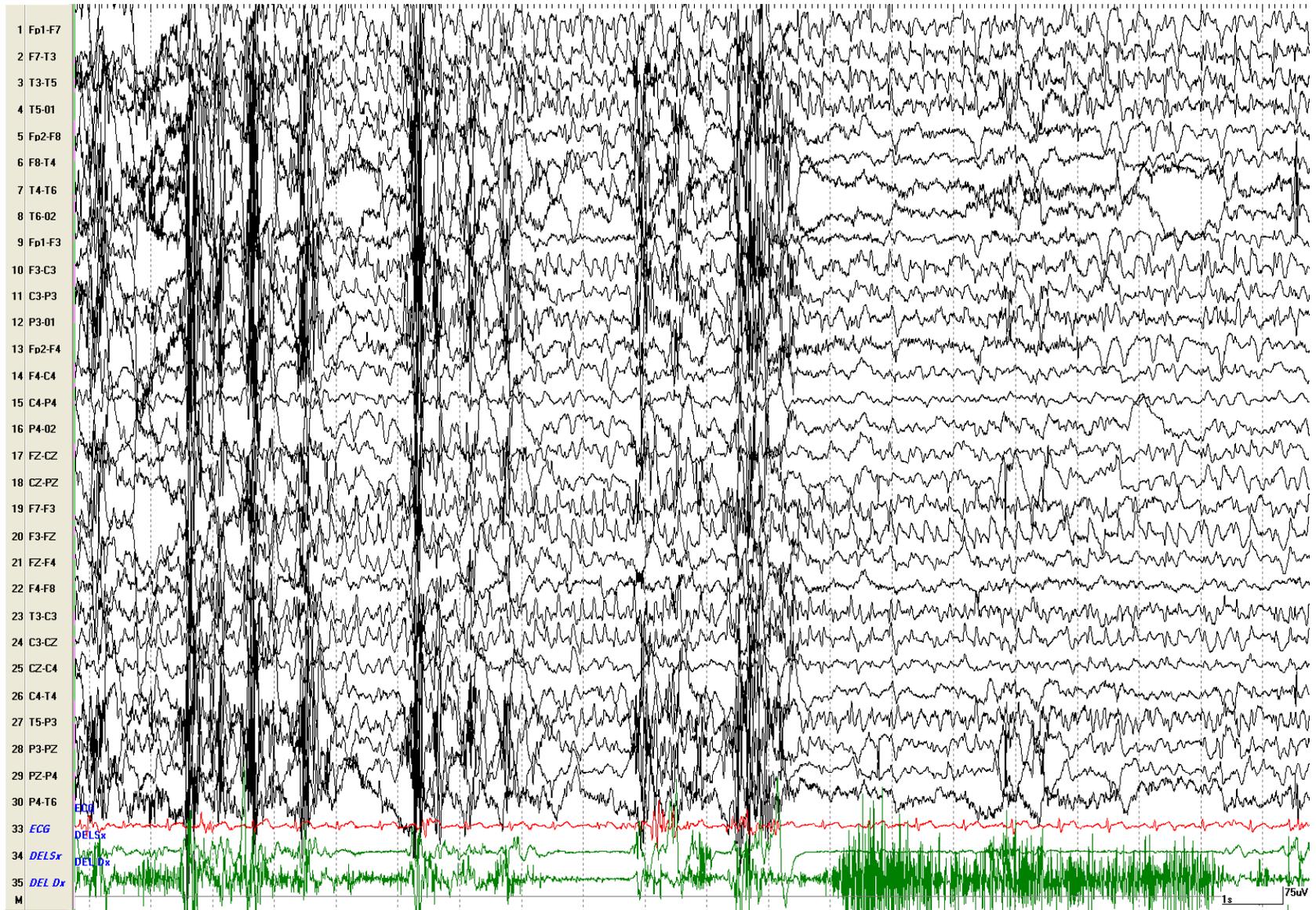


Figura 20 Pattern EEG critico successivo: fine della crisi con theta ritmico temporale sinistro

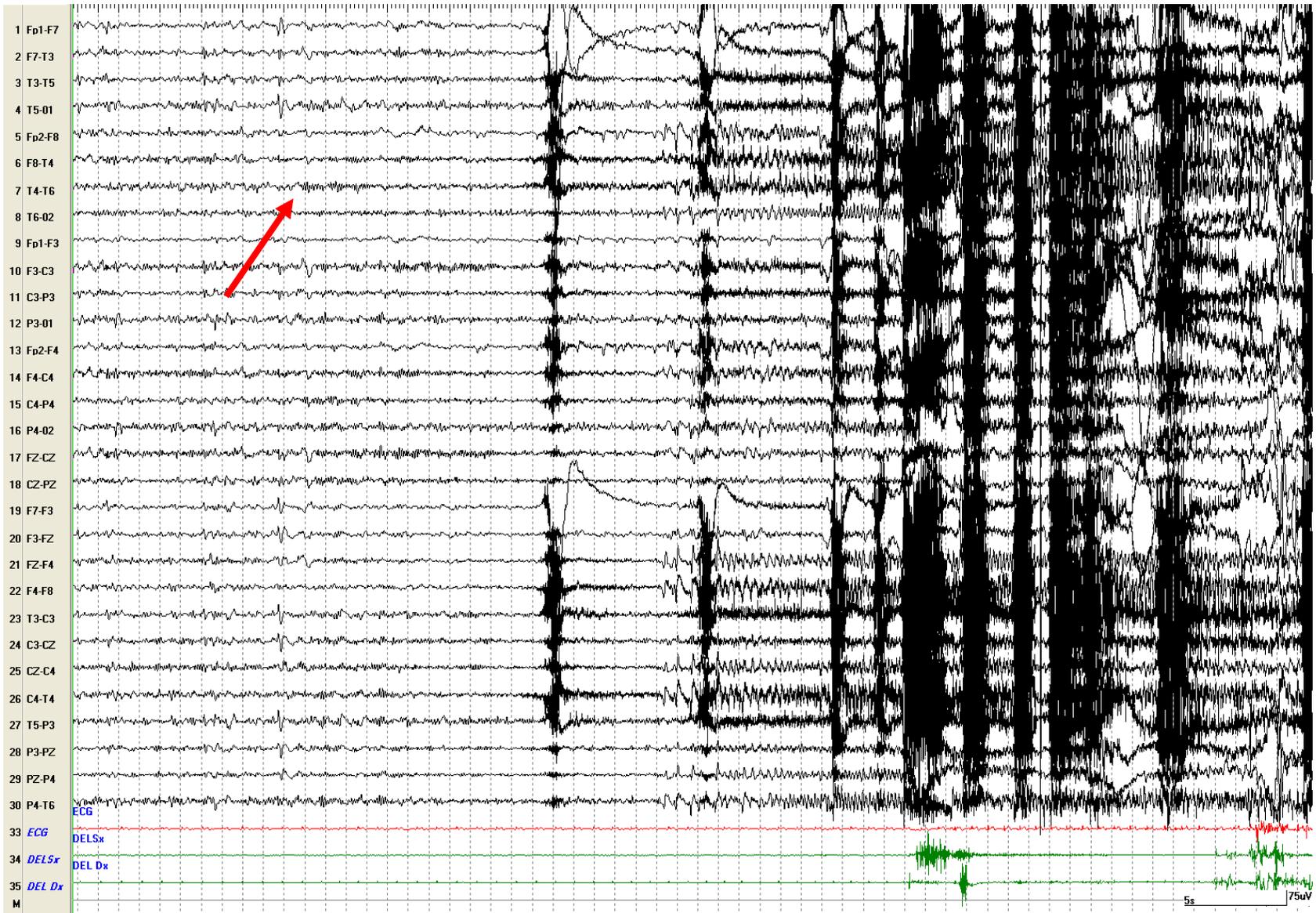


Figura 21 Crisi precedente 60 sec/pag (appiattimento temporale destro)

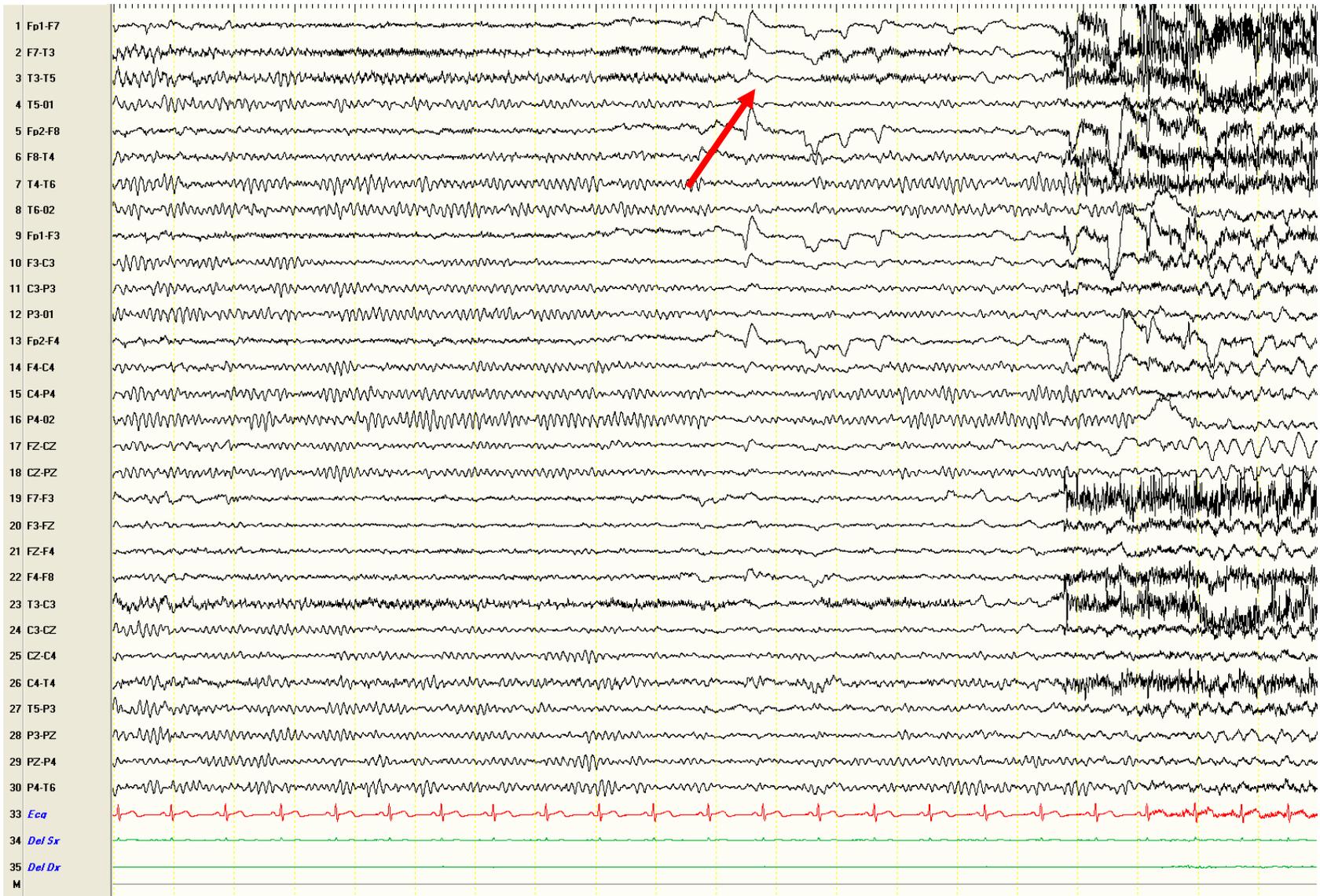


Figura 22 Pattern EEG critico iniziale: appiattimento temporale sinistro seguito da delta ritmico temporale sinistro (figura 23) e theta ritmico finale (figura 24)

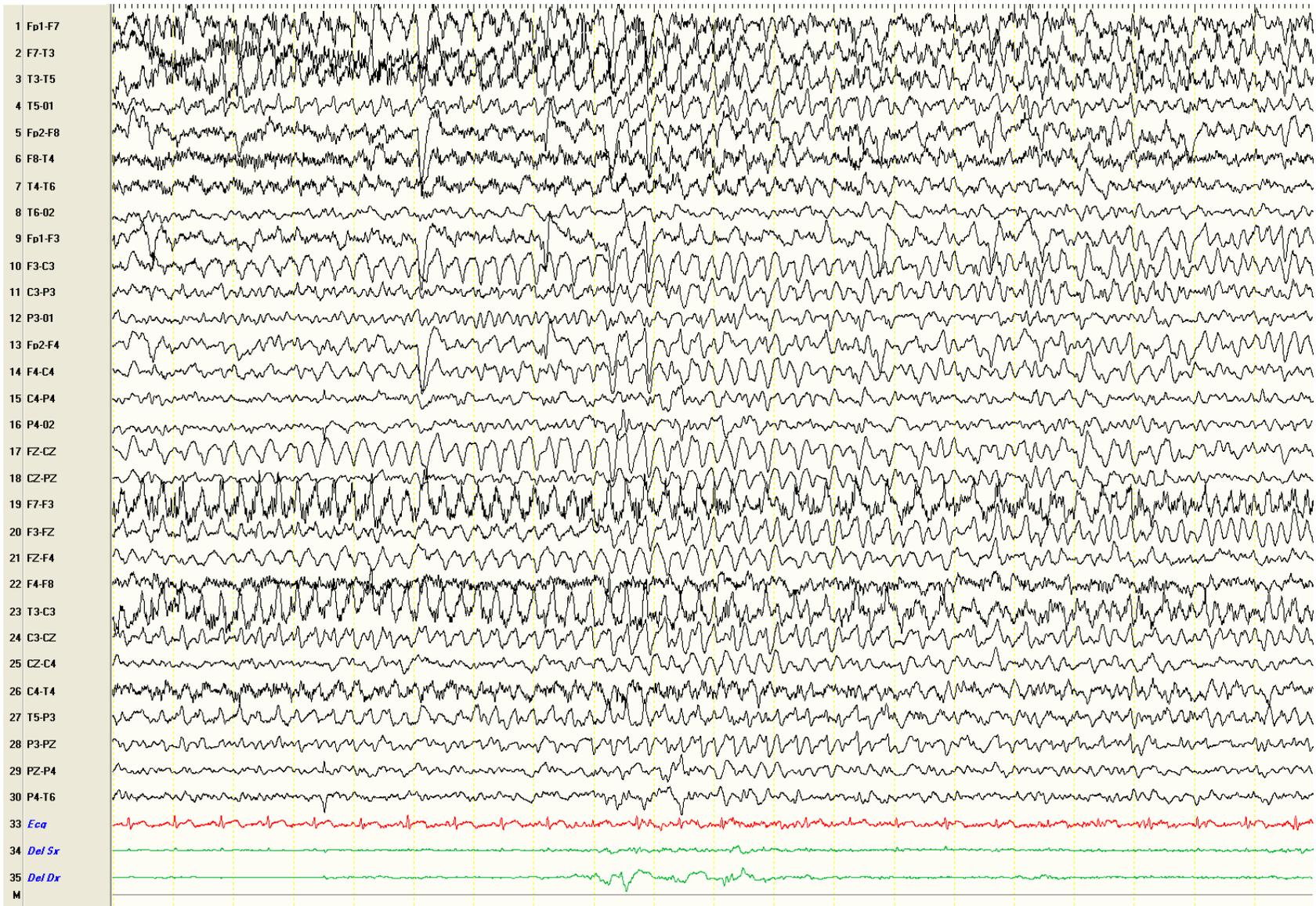


Figura 23 Pattern EEG critico successivo: delta ritmico temporale sinistro



Figura 24 Pattern EEG critico successivo: la crisi termina con un theta ritmico temporale sinistro

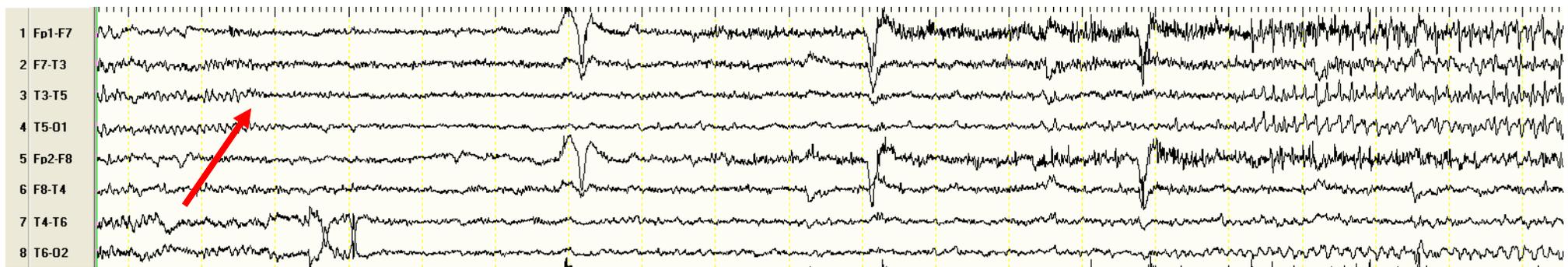


Figura 25 Pattern EEG critico iniziale: attività rapida di basso voltaggio temporale sinistra (solo derivazioni temporali)

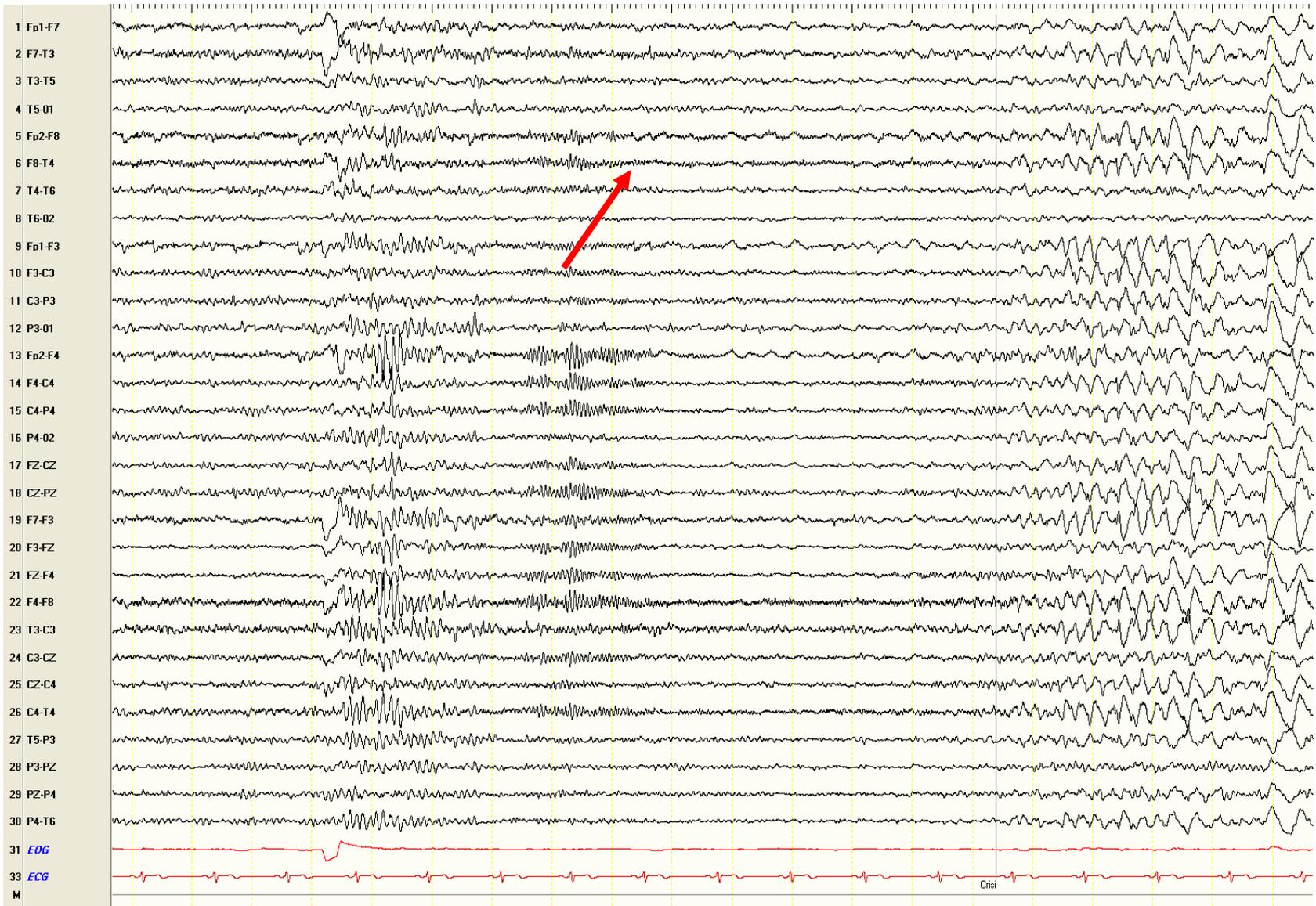


Figura 26 Pattern EEG critico iniziale: attività rapida di basso voltaggio temporale destra seguita da un pattern successivo theta ritmico

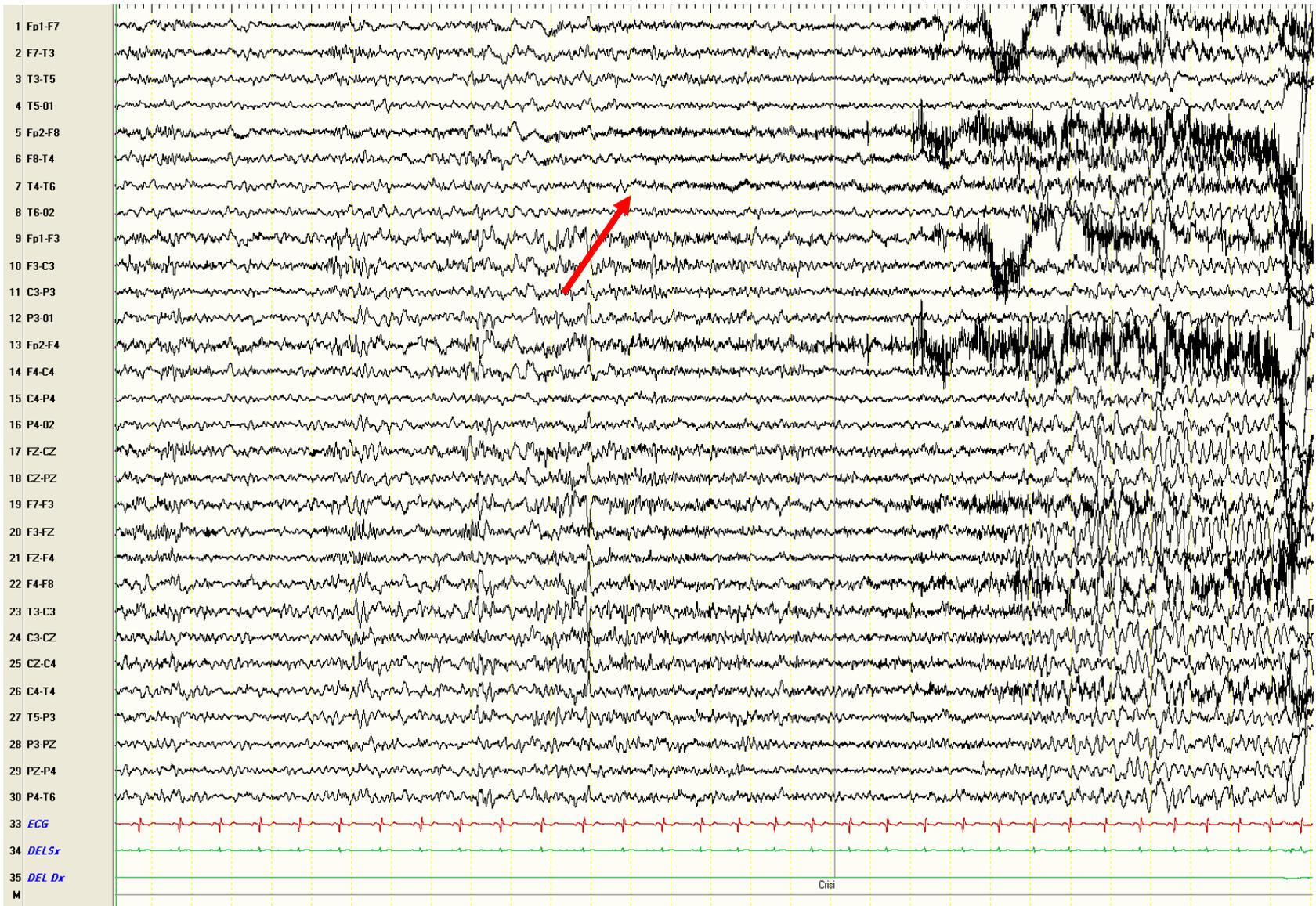


Figura 27 Pattern EEG critico iniziale: attività rapida di basso voltaggio temporale destra seguita da un pattern successivo theta ritmico

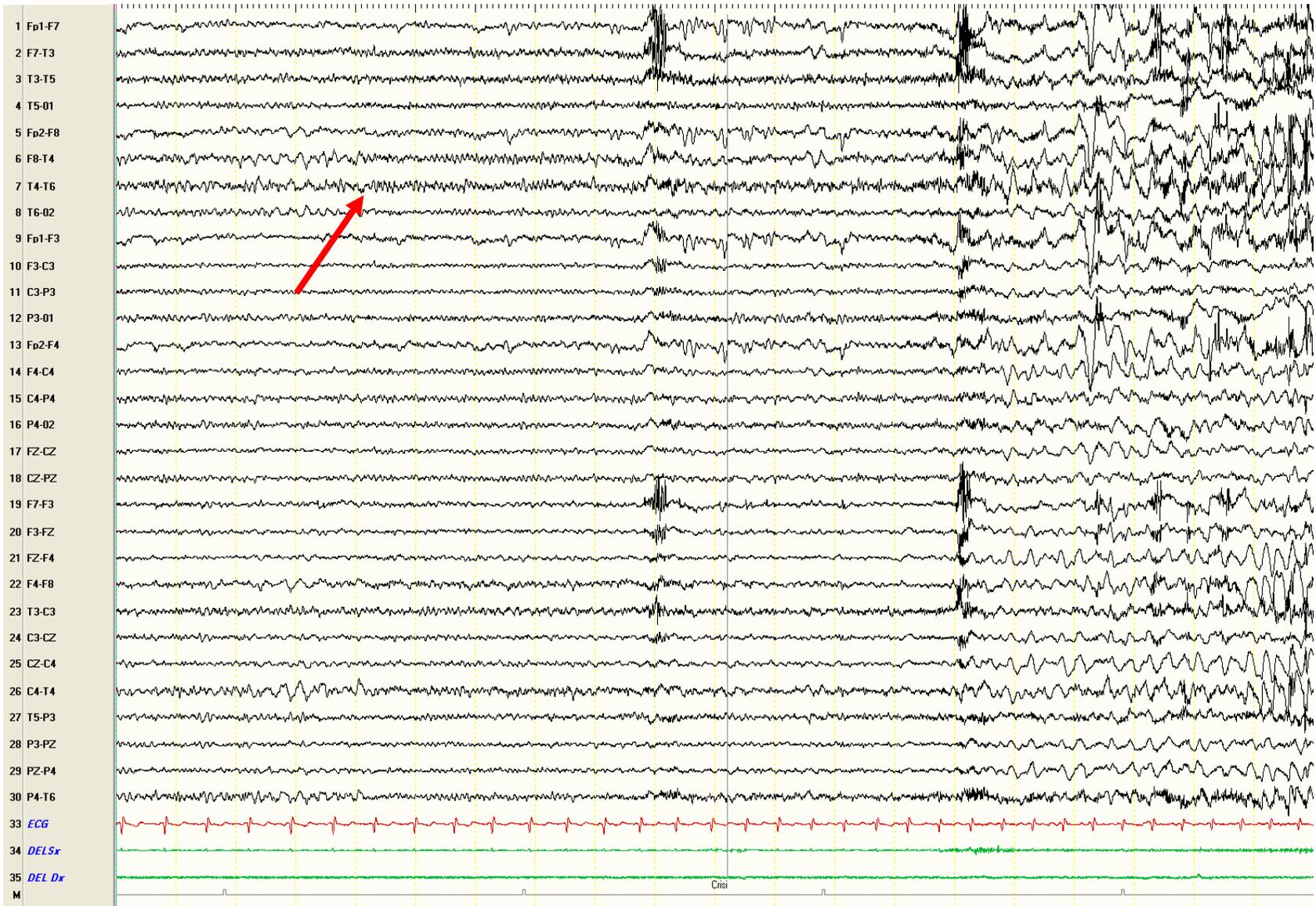


Figura 28 Pattern EEG critico iniziale: attività rapida temporale destra

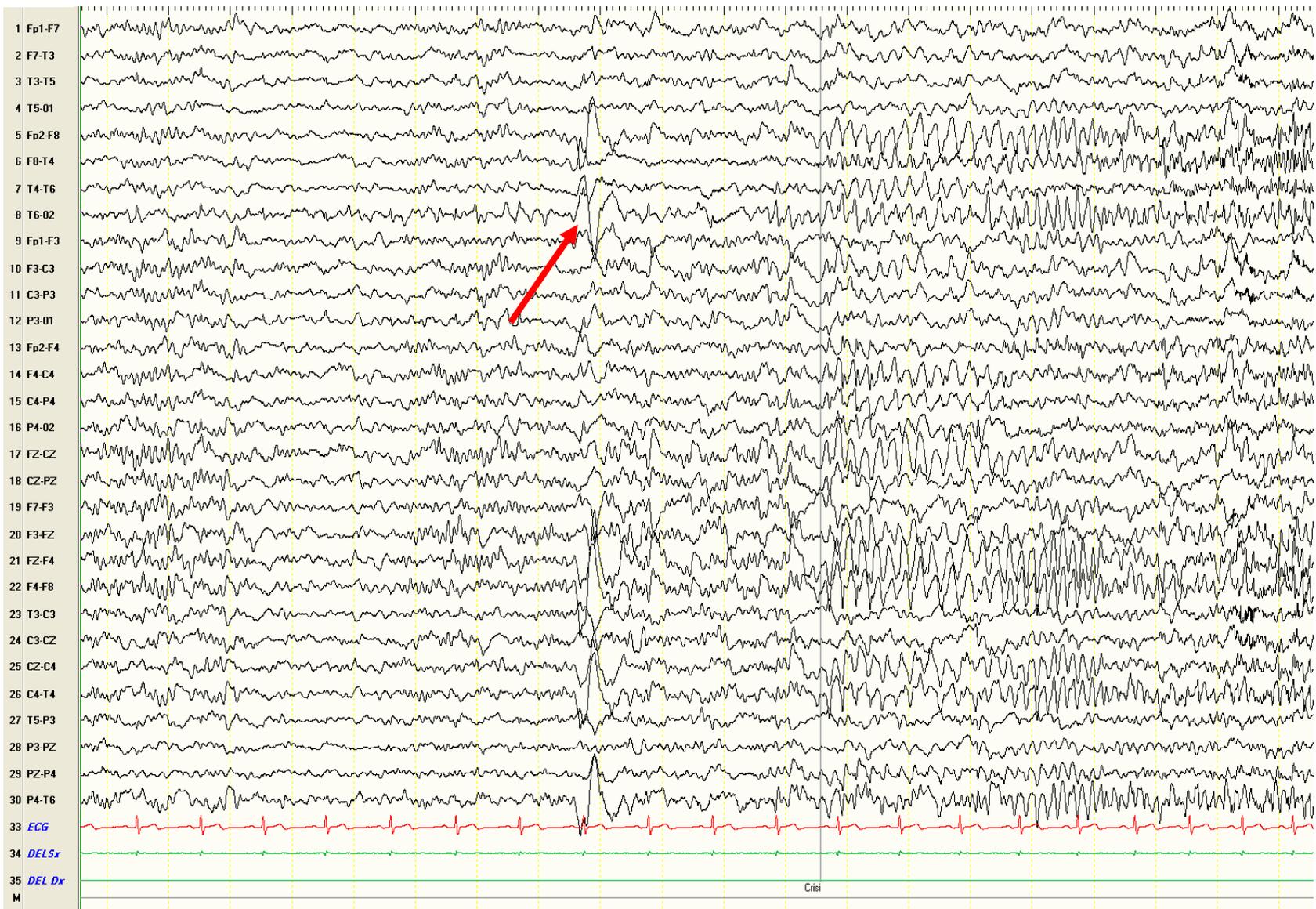


Figura 29 Pattern EEG critico iniziale: deflessione lenta seguita da appiattimento temporale destro e successivo theta ritmico

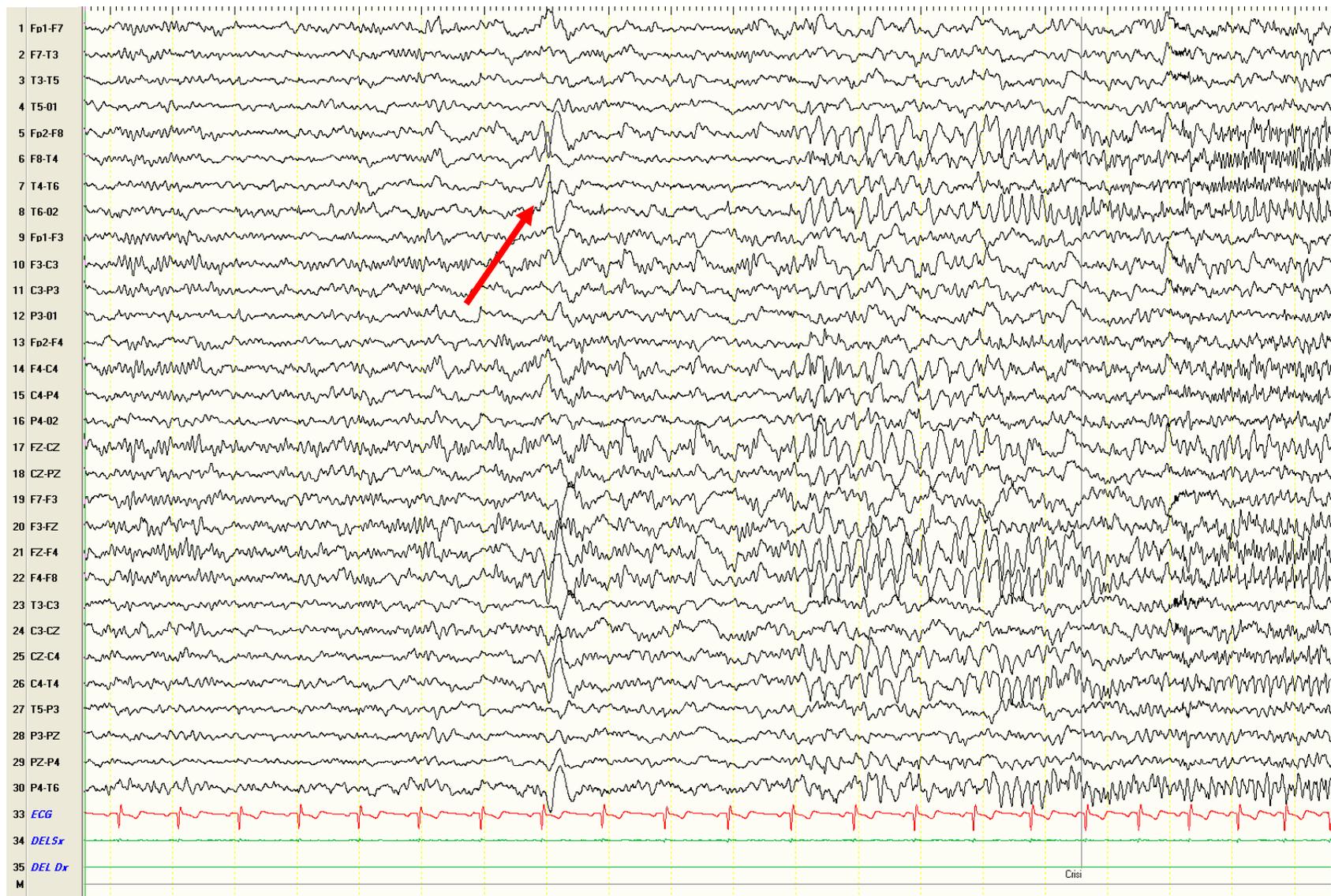


Figura 30 Altra crisi nello stesso paziente della figura precedente con identico pattern critico (deflessione lenta seguita da appiattimento temporale destro e successivo theta ritmico)

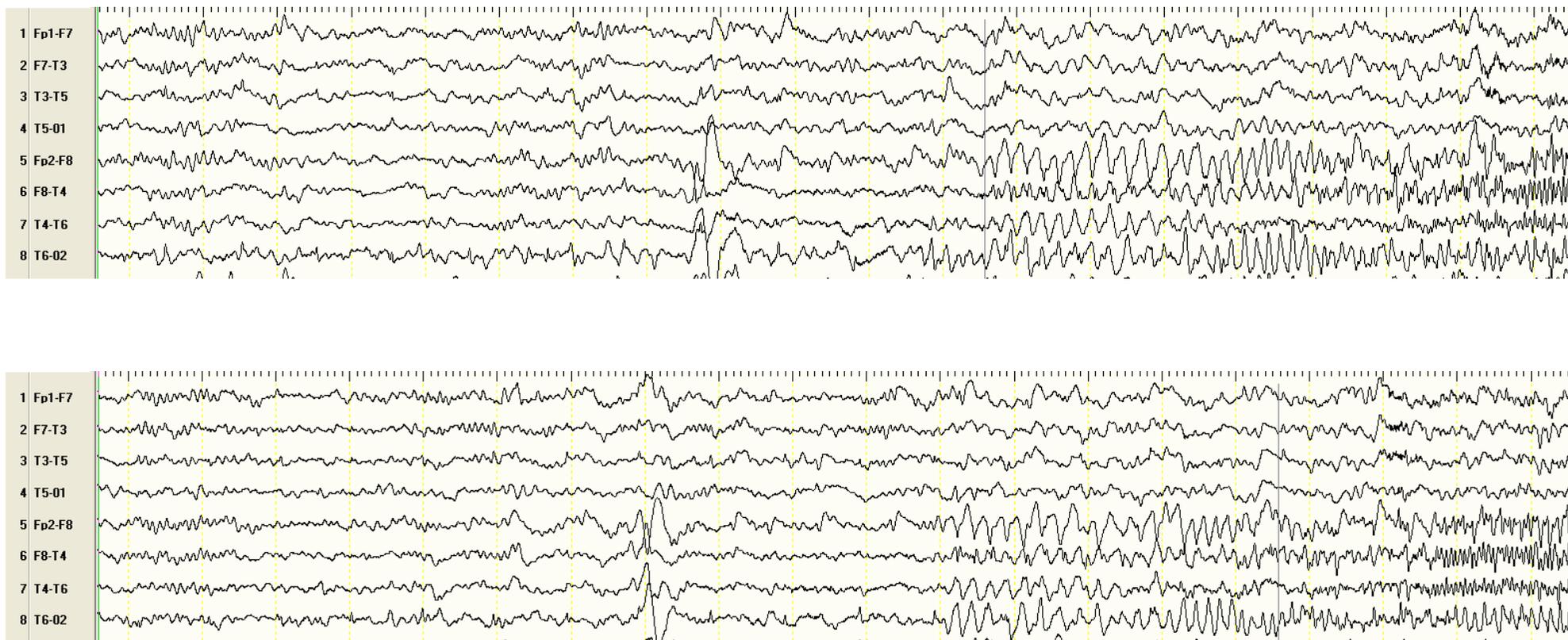


Figura 31 Pattern EEG critico iniziale: dettaglio di due crisi diverse (idem fig 29 e 30, presenti solo derivazioni temporali) di uno stesso paziente con identico pattern EEG critico (deflessione lenta seguita da appiattimento temporale destro e successivo theta ritmico)

BIBLIOGRAFIA

- Akiyama T, McCoy B, Go CY, Ochi A, Elliott IM, Akiyama M, Donner EJ, Weiss SK, Snead OC 3rd, Rutka JT, Drake JM, Otsubo H. Focal resection of fast ripples on extraoperative intracranial EEG improves seizure outcome in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2011 Oct; 52(10):1802-11
- Atalla N, Abou-Khalil B, Fakhoury T. The start-stop-start phenomenon in scalp-sphenoidal recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 98:9-13
- Aull-Watschinger S, Patarraia E, Czech T, Baumgartner C. Outcome predictors for surgical treatment of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2008 Aug; 49(8):1308-16
- Babb TL, Brown WJ. Pathological findings in epilepsy. In: Engel J Jr, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1987. p. 511–40
- Bagshaw AP, Jacobs J, LeVan P, Dubeau F, Gotman J. Effect of sleep stage on interictal high-frequency oscillations recorded from depth macroelectrodes in patients with focal epilepsy. *Epilepsia* 2009 Apr; 50(4):617-28
- Bartolomei F, Wendling F, Vignal JP, Kochen S, Bellanger JJ, Badier JM, Le Bouquin-Jeannes R, Chauvel P. Seizures of temporal lobe epilepsy: identification of subtypes by coherence analysis using stereo-electro-encephalography. *Clin Neurophysiol* 1999 Oct; 110(10):1741-54
- Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T, Alberti O, Siegel AM, Sure U. Cerebral cavernomas in the adult: review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients *Neurosurg Rev* 2002; 25: 1-53
- Binder DK, Garcia PA, Elangovan GK, Barbaro NM. Characteristics of auras in patients undergoing temporal lobectomy. *J Neurosurg* 2009 Dec; 111(6):1283-9
- Bisulli F, Vignatelli L, Naldi I, Pittau F, Provini F, Piazzini G, Stipa C, Leta C, Montagna P, Tinuper P. Diagnostic accuracy of a structured interview for nocturnal frontal lobe epilepsy (SINFLE): a proposal for developing diagnostic criteria *Sleep Med* 2012 Jan;13(1):81-7
- Blümcke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol* 2002; 12: 199-211
- Blümcke I, Wiestler O. Gangliogliomas: an intriguing tumor entity associated with focal epilepsies *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 575-584

- Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, Jacques TS, Avanzini G, Barkovich AJ, Battaglia G, Becker A, Cepeda C, Cendes F, Colombo N, Crino P, Cross JH, Delalande O, Dubeau F, Duncan J, Guerrini R, Kahane P, Mathern G, Najm I, Ozkara C, Raybaud C, Represa A, Roper SN, Salamon N, Schulze-Bonhage A, Tassi L, Vezzani A, Spreafico R. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011 Jan; 52(1):158-74
- Blume WT, Young GB, Lemieux JF. EEG morphology of partial epileptic seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 57:295-302
- Blume WT, Borghesi JL, Lemieux JF. Interictal indices of temporal lobe origin. *Ann Neurol* 1993; 34:703-9
- Bragin A, Wilson CL, Staba RJ, Reddick M, Fried I, Engel J Jr. Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) in the human epileptic brain: entorhinal cortex. *Ann Neurol* 2002 Oct; 52(4):407-15
- Bragin A, Wilson CL, Almajano J, Mody I, Engel J Jr. High-frequency oscillations after status epilepticus: epileptogenesis and seizure genesis. *Epilepsia* 2004 Sep; 45(9):1017-23
- Burgerman RS, Sperling MR, French JA, Saykin AJ, O'Connor MJ. Comparison of mesial versus neocortical onset temporal lobe seizures: neurodiagnostic findings and surgical outcome. *Epilepsia* 1995; 36:662-670
- Cascino GD. Video-EEG monitoring in adults. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 3:80-93
- Cendes F, Li LM, Watson C, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Is ictal recording mandatory in temporal lobe epilepsy? *Arch Neurol* 2000; 57:497-500
- Cosandier-Rimélé D, Bartolomei F, Merlet I, Chauvel P, Wendling F. Recording of fast activity at the onset of partial seizures: depth EEG vs scalp EEG *Neuroimage* 2012 Feb 15; 59(4):3474-87
- Cossu M, Cardinale F, Castana L, Citterio A, Francione S, Tassi L, Benabid AL, Lo Russo G. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy: a retrospective analysis of 215 procedures. *Neurosurgery* 2005 Oct; 57(4):706-18
- David O, Blauwblomme T, Job AS, Chabardès S, Hoffmann D, Minotti L, Kahane P. Imaging the seizure onset zone with stereo-electroencephalography. *Brain* 2011 Oct; 134(Pt 10):2898-911

- De Curtis M, Gnatkovsky V. Reevaluating the mechanisms of focal ictogenesis. The role of low-voltage fast activity. *Epilepsia* 2009; 50 (12): 2514-2525
- Del Curling O, Kelly DL, Elster AD, Craven TE. An analysis of the natural history of cavernous angiomas *J Neurosurg* 1991; 75: 702-708
- Di Gennaro G, Quarato PP, Onorati P, Colazza GB, Mari F, Grammaldo LG, Ciccarelli O, Meldolesi NG, Sebastiano F, Manfredi M, Esposito V. Localizing significance of temporal intermittent rhythmic delta activity (TIRDA) in drug-resistant focal epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003; 114:70-8
- Ebersole JS, Pacia SV. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns. *Epilepsia* 1996; 37(4):386-99
- Ebner A, Hoppe M. Noninvasive electroencephalography and mesial temporal sclerosis. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12: 23–31
- Engel J, Van Ness PC, Rasmussen TB Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J, ed. *Surgical treatment of epilepsies*. New York: Raven Press, 1993; 609-621
- Engel J. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996; 334:647–652
- Engel J, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B. Practice parameter:temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60:538–547
- Engel J, Bragin A, Staba R, Mody I. High-frequency oscillations: what is normal and what is not? *Epilepsia* 2009 Apr; 50(4):598-604
- Falconer MA Mesial temporal (Ammon's horn) sclerosis as a common cause of epilepsy: etiology, treatment and prevention *Lancet* 1974; 2: 767-770
- Fisher RS, Webber WR, Lesser RP, Arroyo S, Uematsu S. High-frequency EEG activity at the start of seizures. *J Clin Neurophysiol* 1992 Jul; 9(3):441-8
- Foldvary-Schaefer N, Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy Behav* 2011 Feb; 20(2):160-6. Review

- Gabor A, Ajmone-Marsan C. Co-existence of focal and bilateral diffuse paroxysmal discharges in epileptics: a clinical electrographic study. *Epilepsia* 1969; 10:453-72
- Gambardella A, Gotman J, Cendes F, Andermann F. Focal intermittent delta activity in patients with mesiotemporal atrophy: a reliable marker of the epileptogenic focus. *Epilepsia* 1995; 36:122-9
- Geyer JD, Bilir E, Faught RE, Kuzniecky R, Gilliam F. Significance of interictal temporal lobe delta activity for localization of the primary epileptogenic region. *Neurology* 1999; 52:202-5
- Ghougassian DF, D'Souza W, Cook MJ, O'Brien TJ. Evaluating the utility of inpatient video-EEG monitoring. *Epilepsia* 2004; 45:928-932
- Giulioni M, Gardella E, Rubboli G, Roncaroli F, Zucchelli M, Bernardi B, Tassinari CA, Calbucci F. Lesionectomy in epileptogenic gangliogliomas: seizure outcome and surgical results. *J Clin Neurosci* 2006; 13(5):529-35
- Gloor P *The temporal lobe and limbic system* New York 1997: Oxford University Press
- Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975 Mar; 16(1):1-66
- Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota *Mayo Clin Proc* 1996 71; 576-586
- Holmes MD, Dodrill CB, Wilensky AJ. Unilateral focal preponderance of interictal epileptiform discharges as a predictor of seizure origin. *Arch Neurol* 1996; 53:228-32
- Jacobs J, LeVan P, Chander R, Hall J, Dubeau F, Gotman J. Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain. *Epilepsia* 2008 Nov; 49(11):1893-907
- Jacobs J, Levan P, Châtillon CE, Olivier A, Dubeau F, Gotman J. High frequency oscillations in intracranial EEGs mark epileptogenicity rather than lesion type. *Brain* 2009 Apr; 132(Pt 4):1022-37
- Jacobs J, Zijlmans M, Zelmann R, Chatillon CE, Hall J, Olivier A, Dubeau F, Gotman J. High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2010 Feb; 67(2):209-20
- Jan MM, Sadler M, Rahey SR. Electroencephalographic features of temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2010; 37: 439-448

- Janszky J, Pannek HW, Janszky I, Schulz R, Behne F, Hoppe M, Ebner A. Failed surgery for temporal lobe epilepsy: predictors of long-term seizure-free course. *Epilepsy Res* 2005 Mar-Apr; 64(1-2):35-44
- Jirsch JD, Urrestarazu E, LeVan P, Olivier A, Dubeau F, Gotman J. High-frequency oscillations during human focal seizures. *Brain* 2006 Jun; 129(Pt 6):1593-608
- Jung K, Kang J, Kim JH, Im C, Kim KH, Jung H Spatiotemporospectral characteristics of scalp ictal EEG in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Research* 2009; 206-219
- Khosravani H, Mehrotra N, Rigby M, Hader WJ, Pinnegar CR, Pillay N, Wiebe S, Federico P. Spatial localization and time-dependent changes of electrographic high frequency oscillations in human temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2009 Apr; 50(4):605-16
- Koutroumanidis M, Martin-Miguel C, Hennessy MJ. Interictal temporal delta activity in temporal lobe epilepsy: correlations with pathology and outcome. *Epilepsia* 2004; 45(11):11351-67
- Kuzniecky R, Ho SS, Martin R. Temporal lobe developmental malformations and hippocampal sclerosis: epilepsy surgical outcome. *Neurology* 1999; 52: 479-484
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N England J Med* 2000; 342: 314-319
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshe´ SL , Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2009 Nov; 3: 1-9
- Lahl R, Villagran R, Teixeira W. *Neuropathology of focal epilepsies:an atlas*. Oxford: John Libbey, 2003
- Lee DH, Gao FQ, Rogers JM. MR in temporal lobe epilepsy: analysis with pathologic confirmation. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 9-27
- Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, Guye M, Biraben A, McGonigal A, Chauvel P, Bartolomei F. Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia* 2004 Dec; 45(12):1590-9
- Malow BA, Kushwaha R, Lin X. Relationship of interictal epileptiform discharges to sleep depth in partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 102:20-6

- McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia* 2001 Oct; 42(10):1288-307
- Modur PN, Zhang S, Vitaz TW. Ictal high-frequency oscillations in neocortical epilepsy: implications for seizure localization and surgical resection. *Epilepsia* 2011 Oct; 52(10):1792-801
- Munari C, Kahane P, Tassi L, Francione S, Hoffmann D, Lo Russo G, Benabid AL. Intracerebral low frequency electrical stimulation: a new tool for the definition of the "epileptogenic area"? *Acta Neurochir Wien* 1993; 58:181-185
- Munari C, Hoffman D, Francione S, Kahane P, Tassi L, Lo Russo G, Benabid AL. Stereo-electroencephalography methodology: advantages and limits. *Acta Neurol Scand* 1994 Suppl 152:56-67
- Nordli DR. Usefulness of Video-EEG monitoring. *Epilepsia* 2006; 47(suppl 1):26-30
- Ogren JA, Bragin A, Wilson CL, Hoftman GD, Lin JJ, Dutton RA, Fields TA, Toga AW, Thompson PM, Engel J Jr, Staba RJ. Three-dimensional hippocampal atrophy maps distinguish two common temporal lobe seizure-onset patterns. *Epilepsia* 2009 Jun; 50(6):1361-70
- Oxbury J, Polkey C, Duchowny M. Intractable focal epilepsy. London, Saunders eds. 2000
- Pacia SV, Ebersole JS. Intracranial EEG substrates of scalp ictal patterns from temporal lobe foci. *Epilepsia* 1997; 38, 642-654
- Palmieri A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, Jackson G, Lüders HO, Prayson R, Spreafico R, Vinters HV. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004; 62(6 Suppl3):S2-8
- Porter PJ, Willinsky RA, Harper W, Wallace MC. Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *J Neurosurg* 1997; 87: 190-197
- Quesney LF, Risinger MW, Shewmon DA. Extracranial EEG evaluation. In: Engel J, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. p. 173-95
- Rémi J, Vollmar C, de Marinis A, Heinlin J, Peraud A, Noachtar S. Congruence and discrepancy of interictal and ictal EEG with MRI lesions in focal epilepsies. *Neurology* 2011 Oct 4; 77(14):1383-90
- Risinger MW, Engel J, Van Ness PC, Henry TR, Crandall PH. Ictal localization of temporal lobe seizures with scalp/sphenoidal recordings. *Neurology* 1989 Oct; 39(10):1288-93

- Sadler RM, Blume WT. Significance of bisynchronous spike-waves in patients with temporal lobe spikes. *Epilepsia* 1989; 30: 143-6
- Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 126-31
- Schulz R, Lüders HO, Hoppe M, Tuxhorn I, May T, Ebner A. Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(5): 564-570
- Scott CA, Fish DR, Smith SJ, Free SL, Stevens JM, Thompson PJ, Duncan JS, Shorvon SD, Harkness WF. Presurgical evaluation of patients with epilepsy and normal MRI: role of scalp video-EEG telemetry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:69- 71
- Sperling MR, O'Connor MJ. Auras and subclinical seizures: characteristics and prognostic significance. *Ann Neurol* 1990; 28:320–8
- Sylaja PN, Radhakrishnan K, Kesavadas C, Sarma PS. Seizure outcome after anterior temporal lobectomy and its predictors in patients with apparent temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Epilepsia* 2004 Jul; 45(7):803-8
- Takahashi A, Hong SC, Seo DW. Frequent association of cortical dysplasia in dysembryoplasticneuroepithelial tumor treated by epilepsy surgery. *Surg Neurol* 2005; 64: 419-427
- Tao JX, Baldwin M, Ray A, Hawes-Ebersole S, Ebersole JS. The impact of cerebral source area and synchrony on recording scalp electroencephalography ictal patterns *Epilepsia* 2007; 48, 2167–2176
- Tao JX, Chen XJ, Baldwin M, Yung I, Rose S, Frim D, Ebersole SH, Ebersole JS. Interictal regional delta slowing is an EEG marker of epileptic network in temporal lobe epilepsy *Epilepsia* 2011; 52(3):467–476
- 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. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002; 125: 1719-1732
- Tassi L, Meroni A, Deleo F, Villani F, Mai R, Russo GL, Colombo N, Avanzini G, Falcone C, Bramerio M, Citterio A, Garbelli R, Spreafico R. Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients. *Epileptic Disord* 2009 Dec; 11(4):281-92

- Tatum WO, Benbadis SR, Hussain A, Al-Saadi S, Kaminski B, Heriaud LS, Vale FL. Ictal EEG remains the prominent predictor of seizure-free outcome after temporal lobectomy in epileptic patients with normal brain MRI. *Seizure* 2008; 17, 631—636
- Thom M, Sisodiya S, Najm I. Neuropathology of epilepsy Greenfield's Neuropathology, 8thedn. London: Hodder Arnold 2008; 833-888
- Thom M. Hippocampal sclerosis: progress since Sommer *Brain Pathol* 2009; 19: 565-572
- Uijl SG, Leijten FS, Arends JB, Parra J, van Huffelen AC, Moons KG. Prognosis after temporal lobe epilepsy surgery: the value of combining predictors. *Epilepsia* 2008 Aug; 49(8):1317-23
- Urbach H. MRI of long-term epilepsy-associated tumors *Semin Ultrasound CT MR* 2008; 29: 40-46
- Urrestarazu E, Chander R, Dubeau F, Gotman J. Interictal high-frequency oscillations (100-500 Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients. *Brain* 2007 Sep; 130(Pt 9):2354-66
- Velis D, Plouin P, Gotman J, Da Silva FL, and the members of the ILAE DMC Subcommittee on Neurophysiology. Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recordings in epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48:379-384
- Vossler DG, Abson Kraemer DL, Knowlton RC. Temporal ictal electroencephalographic frequency correlates with hippocampal atrophy and sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 43:756-62
- Walczak T, Radtke R, Lewis D. Accuracy and interobserver reliability of scalp ictal EEG. *Neurology* 1992; 42:2279-85
- Walczak TS. Neocortical lobe epilepsy: characterizing the syndrome. *Epilepsia* 1995; 36:6333-6357
- Wieser HG. Temporal lobe epilepsies. In Vinken and Bruyn.Meinardi H (ed.). *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 73 (29): The epilepsies, Part II. 2000; pp63-96
- WieserHG, Hajek M, Gooss A, Aguzzi A. Mesial temporal lobe epilepsy syndrome with hippocampal and amygdala sclerosis. In Oxbury JM, Polkey CE, Duchowny M (ed). *Intractable focal epilepsy*, 2000; pp 131-158. Saunders
- Wieser HG. ILAE Commission Report: mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis *Epilepsia* 2004; 45: 695-714

- Williamson PD, French JA, Thadani VM. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 1993; 34: 781-7
- Wolf HK, Wiestler OD. Surgical pathology of chronic epileptic seizure disorders. *Brain Pathol* 1993; 3: 371-80

RINGRAZIAMENTI

GRAZIE alla mia famiglia che c'è da sempre e sempre ci sarà

GRAZIE a tutte le persone che con sincera amicizia ed affetto ci sono state

GRAZIE a tutti quelli che hanno condiviso con me brevi o lunghi tratti di questo lungo viaggio che per la maggior parte del tempo ho trascorso presso la Clinica Neurologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana: grazie per tutto quello che mi hanno insegnato, per i momenti belli ed anche per i momenti più difficili che abbiamo trascorso insieme

GRAZIE al Prof. Gabriele Siciliano ed al Prof. Alfonso Iudice per avermi permesso di trascorrere l'ultima parte della Specializzazione presso il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari" dell'Ospedale Niguarda Ca' Granda

GRAZIE a tutti i componenti dell'equipe del Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari" dell'Ospedale Niguarda Ca' Granda che ho avuto la fortuna di conoscere e dai quali ho avuto la grande possibilità di imparare

GRAZIE alla Dott.ssa Laura Tassi per avermi fatto sentire "come a casa" fin dal primo giorno, per aver subito capito tutto quello che c'era da capire di me, per avermi dato l'enorme opportunità di imparare da lei e per avermi guidato e sostenuto non solo nel percorso della tesi, ma in tutto quello che ho fatto negli ultimi mesi, con incondizionata fiducia, tanta pazienza e grandissima disponibilità

GRAZIE alla Dott.ssa Chiara Pizzanelli per essere sempre stata con me in tutti questi anni, contribuendo in maniera fondamentale al mio percorso di crescita personale e professionale e per avermi insegnato che le cose non sono sempre come sono, ma come noi vogliamo che siano. Grazie Chiara perché senza di te questi anni non sarebbero stati così belli ed importanti