

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA
E CHIRURGIA**

Dipartimento di Neuroscienze

Direttore: Prof. Edoardo Stellini

UOC di Neurochirurgia Pediatrica e Funzionale

Direttore: Prof. Luca Denaro

TESI DI LAUREA

**UTILIZZO DELLA 18F-FDG PET/MRI IBRIDA
NELL'ITER PRE-CHIRURGICO DEI PAZIENTI
CON EPILESSIA FOCALE STRUTTURALE**

Relatore: Prof. Andrea Landi

Correlatrice: Dott.ssa Giulia Melinda Furlanis

Laureanda: Cecilia Brioni

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

1	RIASSUNTO.....	1
2	ABSTRACT	3
3	INTRODUZIONE.....	5
3.1	Epilessia.....	5
3.1.1	Definizione.....	5
3.1.2	Epidemiologia	6
3.1.3	Classificazione	7
3.1.4	Eziologia	10
3.1.5	Fisiopatologia.....	12
3.1.6	Diagnosi	14
3.1.7	Trattamento	16
3.2	Epilessia farmaco-resistente.....	18
3.2.1	Definizione.....	18
3.2.2	Epidemiologia	19
3.2.3	Fisiopatologia e meccanismi di farmacoresistenza	19
3.2.4	Trattamento	20
3.3	Chirurgia nell'epilessia del lobo temporale.....	23
3.3.1	Epilessia del lobo temporale	23
3.3.2	Condizioni suscettibili di trattamento chirurgico.....	25
3.3.3	Indagini pre-operatorie.....	30
3.3.4	Intervento chirurgico	40
3.3.5	<i>Outcome</i> chirurgico	45
3.4	PET/MRI ibrida	45
4	SCOPO DELLO STUDIO.....	50
5	MATERIALI E METODI.....	51
5.1	Revisione narrativa della letteratura	51
5.1.1	Ricerca della letteratura.....	51

5.1.2	Selezione degli articoli	51
5.1.3	Estrazione e sintesi dei dati	52
5.1.4	Analisi statistica.....	52
5.2	Studio retrospettivo	52
5.2.1	Tipologia di studio.....	52
5.2.2	Popolazione di studio	53
5.2.3	Raccolta dei dati	53
5.2.4	PET/MRI ibrida	54
5.2.5	Tipologia di intervento chirurgico	55
5.2.6	<i>Outcome</i> di interesse.....	55
5.2.7	Analisi statistica.....	58
6	RISULTATI.....	59
6.1	Revisione narrativa della letteratura.....	59
6.1.1	Selezione della letteratura.....	59
6.1.2	Caratteristiche della popolazione degli studi.....	60
6.1.3	<i>Outcome</i> post-operatorio	62
6.2	Studio retrospettivo	64
6.2.1	Caratteristiche del campione	64
6.2.2	<i>Outcome</i> clinico-epilettologico post-chirurgico	78
7	DISCUSSIONE.....	81
8	CONCLUSIONI	88
9	BIBLIOGRAFIA	89

1 RIASSUNTO

Presupposti dello studio: L'epilessia è un disturbo neurologico che colpisce circa l'1% della popolazione e, nonostante siano disponibili numerosi farmaci anticrisi, circa il 30% dei pazienti è farmaco-resistente. Attualmente, la chirurgia resettiva della zona epilettogena è il trattamento più efficace per l'epilessia farmaco-resistente in pazienti adeguatamente selezionati. La sua prognosi dipende dalle corrette individuazione e resezione della zona epilettogena. A tal fine, nell'iter pre-chirurgico è raccomandata l'esecuzione dell'imaging multiparametrico, poiché il riscontro di una lesione nell'integrazione tra la RM e la PET con 18F-FDG conferisce una miglior prognosi funzionale. La 18F-FDG PET/MRI ibrida è una tecnologia di recente introduzione che consente l'acquisizione simultanea delle immagini morfologiche, fornite dalla RM, e delle immagini metaboliche, ottenute dalla PET. Vista la scarsa disponibilità di tale tecnologia, il suo valore aggiunto nell'iter pre-operatorio della chirurgia dell'epilessia rispetto all'utilizzo della PET-TAC tradizionale con co-registrazione alla risonanza magnetica non è ancora stato stabilito.

Scopo dello studio: L'obiettivo del presente studio consiste nell'indagare i possibili vantaggi dell'utilizzo della 18F-FDG PET/MRI ibrida nell'iter pre-operatorio della chirurgia dell'epilessia del lobo temporale, al fine di comprendere se l'introduzione di tale tecnica, ipotizzando sensibilità e specificità aggiuntive nell'identificazione della zona epilettogena, possa condurre all'ottenimento di un miglior *outcome* post-operatorio, ovvero ad un miglior controllo delle crisi.

Materiali e metodi: È stata condotta una revisione sistematica della letteratura in merito all'*outcome* post-operatorio di pazienti sottoposti a chirurgia resettiva per il trattamento dell'epilessia temporale e valutati nell'iter pre-operatorio mediante la tecnologia 18F-FDG PET/MRI ibrida. In parallelo, è stato condotto uno studio retrospettivo presso l'U.O.C. di Neurochirurgia Pediatrica e Funzionale dell'Azienda Ospedale-Università di Padova, finalizzato alla valutazione dell'*imaging* pre-operatorio ottenuto mediante la 18F-FDG PET/MRI ibrida, posto

in correlazione con l'*outcome* clinico ed elettroencefalografico dei pazienti sottoposti a lobectomia temporale anteriore dal 2019 al 2023.

Risultati: Nella revisione sistematica della letteratura sono stati inclusi 7 studi retrospettivi, per un totale di 266 pazienti affetti da epilessia del lobo temporale. Si è osservato un *outcome* favorevole nel 72% dei pazienti. Lo studio retrospettivo è stato eseguito su una popolazione di 10 pazienti affetti da epilessia focale strutturale del lobo temporale. Si è osservato un *outcome* favorevole nel 78% dei pazienti. In aggiunta, si sono riscontrati un significativo ipometabolismo delle aree epilettogene e/o displastiche nel 90% dei casi e un'estensione della zona epilettogena rispetto a quanto rilevato mediante la RM nel'89% dei casi.

Conclusioni: I risultati dello studio retrospettivo condotto sono concordi con quanto riportato in letteratura. La 18F-FDG PET/MRI ibrida è uno strumento che potrebbe essere integrato nella diagnostica di *routine* dei programmi di chirurgia dell'epilessia per ottimizzare la selezione dei pazienti e l'*outcome* clinico. Il presente studio retrospettivo presenta alcuni limiti che possono influenzare la replicabilità dei risultati ottenuti, quali la natura retrospettiva e la ridotta dimensione del campione. Si sottolineano la necessità di eseguire studi prospettici e multicentrici con maggiore numerosità campionaria e l'utilità della valutazione dei pazienti affetti da epilessia extra-temporale e dell'integrazione con uno quantitativo, oltre che qualitativo, dei dati metabolici forniti dalla 18F-FDG PET/MRI ibrida.

2 ABSTRACT

Background: Epilepsy is a neurological disorder that affects approximately 1% of the population. Despite the availability of many anti-seizure medications, about 30% of patients are drug-resistant. Currently, resective surgery of the epileptogenic zone is the most effective treatment for drug-resistant epilepsy in appropriately selected patients. The prognosis of this procedure depends on the accurate identification and resection of the epileptogenic zone. To this end, multiparametric imaging is recommended in the pre-surgical workflow, as the detection of a lesion through the integration of MRI and 18F-FDG PET correlates with better functional outcome. The hybrid 18F-FDG PET/MRI is a recently introduced technology that allows for the simultaneous acquisition of morphological images provided by MRI and metabolic data obtained with PET. Given the limited availability of this technology, its added value in the pre-operative workflow for epilepsy surgery compared to the traditional PET-CT with MRI co-registration has not been established yet.

Objective: The aim of the present study is to investigate the advantages of using hybrid 18F-FDG PET/MRI in the pre-operative evaluation for epilepsy surgery. The study seeks to determine whether the introduction of this technique, assuming additional sensitivity and specificity in identifying the epileptogenic zone, could lead to improved post-operative outcomes, specifically better seizure control.

Materials and methods: A systematic literature review was conducted on the post-operative outcomes of patients who underwent resective surgery for the treatment of temporal lobe epilepsy, evaluated in the pre-operative phase with hybrid 18F-FDG PET/MRI technology. Concurrently, a retrospective study was performed at the Pediatric and Functional Neurosurgery Unit of the Padova University Hospital, aimed at evaluating pre-operative imaging obtained with hybrid 18F-FDG PET/MRI. This imaging was correlated with the clinical and electroencephalographic outcomes of patients who underwent anterior temporal lobectomy from 2019 to 2023.

Results: The systematic literature review included seven retrospective studies, encompassing a total of 266 patients with temporal lobe epilepsy. A favorable outcome was observed in 72% of these patients. The retrospective study was conducted on a cohort of 10 patients with structural focal epilepsy of the temporal lobe. A favorable outcome was observed in 78% of these patients. Additionally, significant hypometabolism of epileptogenic and/or dysplastic areas was detected in 90% of cases, and an extension of the epileptogenic zone compared to MRI alone was noted in 89% of cases.

Conclusions: The results of the retrospective study are consistent with the findings reported in the literature. Hybrid 18F-FDG PET/MRI is a tool that could be integrated into the routine diagnostics of epilepsy surgery programs to optimize patient selection and clinical outcomes. This retrospective study has certain limitations that may affect the reproducibility of the results, such as its retrospective nature and the small sample size. The need for larger prospective and multicentric studies is emphasized, along with the utility of evaluating patients with extra-temporal epilepsy and conducting quantitative as well as qualitative analyses of the metabolic data provided by hybrid 18F-FDG PET/MRI.

3 INTRODUZIONE

3.1 Epilessia

3.1.1 Definizione

Nel 2005, l'*International League Against Epilepsy* (ILAE) aveva definito concettualmente l'epilessia come un disturbo cerebrale caratterizzato da una persistente predisposizione a sviluppare crisi epilettiche e dalle conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali di questa condizione. La definizione di epilessia richiede il verificarsi di almeno una crisi epilettica, la quale consiste nell'occorrenza transitoria di segni e/o sintomi dovuti a una attività neuronale anomala, eccessiva o sincronizzata a livello cerebrale¹. Nonostante tale definizione concettuale continui ad essere utile, essa non riflette in maniera puntuale alcune delle condizioni considerate comunque dai clinici come epilessia. Ad esempio, vi sono pazienti che hanno un'unica crisi non provocata dopo lesioni strutturali cerebrali remote, come ictus, infezioni del sistema nervoso centrale e traumi, che presentano un elevato rischio di una seconda crisi epilettica non provocata, il quale è paragonabile al rischio di ulteriori crisi conseguente a due crisi non provocate². Inoltre, vi sono forme reattive di epilessia, come quella fotosensibile, che potrebbero non rientrare nella definizione concettuale di epilessia, in quanto provocate da determinati fattori. Infine, tale definizione concettuale non consente di considerare risolta l'epilessia³. Dunque, al fine di rendere concordanti la concezione che gli epilettologi hanno dell'epilessia e la definizione della stessa, nel 2014 l'ILAE ha formulato una definizione clinico-pratica, la quale afferma che l'epilessia è una malattia cerebrale definita da una delle seguenti condizioni:

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

Il termine “non provocato” implica l’assenza di un fattore reversibile o temporaneo che abbassi la soglia epilettogena del paziente e che produca una crisi epilettica nello stesso momento. Si tratta di un termine impreciso, in quanto non si può essere sicuri del fatto che non sia effettivamente presente un fattore provocante; inoltre, l’identificazione di un fattore provocante non contrasta necessariamente con la presenza di un’anomalia epilettogena durevole.

L’epilessia è considerata risolta nei soggetti che avevano una sindrome epilettica età-dipendente, ma che hanno poi superato il limite di età applicabile o in quelli che sono rimasti liberi da crisi per almeno 10 anni, in assenza di terapia antiepilettica negli ultimi 5 anni. Si noti come il termine “risoluzione” non sia equiparabile ai termini “remissione” o “guarigione”, i quali implicherebbero un rischio di crisi future non superiore a quello della popolazione non affetta da epilessia. La scelta dei limiti temporali per la risoluzione dell’epilessia si basa su alcune evidenze, secondo le quali le recidive di malattia si verificano soprattutto nel breve termine; si stima che il rischio di ulteriori crisi dopo 10 anni di assenza sia inferiore al 6%².

3.1.2 Epidemiologia

L’epilessia colpisce oltre 70 milioni di persone in tutto il mondo, dato che la rende una delle malattie cerebrali più comuni⁴. L’incidenza e la prevalenza dell’epilessia differiscono sulla base di fattori demografici, tra i quali si annoverano età, genere, etnia e status socioeconomico⁵. L’incidenza dell’epilessia è costante nei paesi ad alto reddito, pari a circa 50 (con un *range* che varia da 40 a 70) casi su 100.000 persone all’anno. Essa è distribuita secondo un andamento bimodale, con un picco nei bambini di età inferiore ad 1 anno e un secondo picco negli adulti di età superiore ai 50 anni; in particolare, in questi ultimi l’incidenza aumenta con l’età. L’incidenza è più elevata nei paesi a basso reddito, superando gli 80-100 casi su 100.000 persone all’anno. La prevalenza dell’epilessia è globalmente compresa tra 4 e 12 casi su 1000 persone⁴. Nei paesi sviluppati la prevalenza dell’epilessia aumenta con l’aumentare dell’età, mentre nei paesi in via di sviluppo essa raggiunge un picco nell’adolescenza e nei giovani adulti⁵. Il *Global Burden of Epilepsy Report* ha stimato che nel 2016 vi sono stati oltre 125.000 decessi associati all’epilessia; si sottolinea come l’81% di questi sia avvenuto nei paesi a basso reddito^{6,7}.

3.1.3 Classificazione

Per fare diagnosi di epilessia, attualmente si fa riferimento alla classificazione redatta nel 2017 dall'ILAE, la quale è organizzata secondo tre livelli in successione, ovvero: tipo di crisi, tipo di epilessia e sindrome epilettica. Tale classificazione prevede inoltre che per ogni fase debba essere considerata anche l'eziologia, in quanto essa comporta spesso importanti implicazioni terapeutiche⁸.

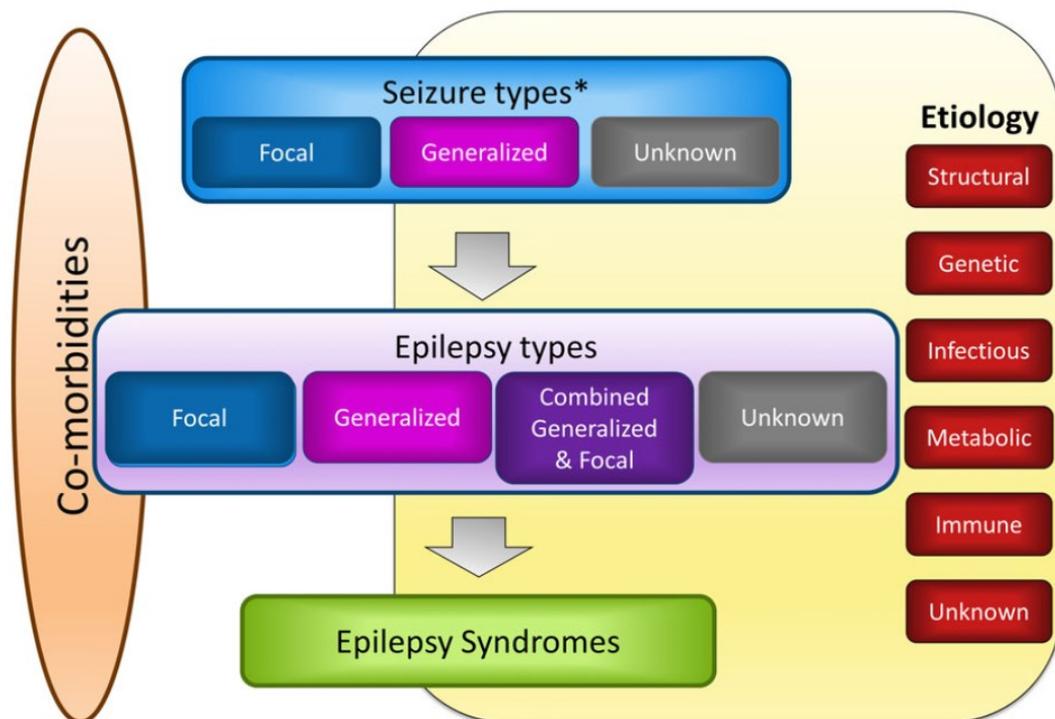


Figura 1: Classificazione delle epilessie (ILAE, 2017⁸)

3.1.3.1 Tipo di crisi

La classificazione odierna del tipo di crisi si basa sul lavoro effettuato nel 1981 da una commissione dell'ILAE guidata da Dreifuss e Penry. Tuttavia, nel 2017 l'ILAE ha redatto una revisione interpretativa di tale classificazione, fornendo ulteriori dati per distinguere le diverse tipologie di crisi⁹. Innanzitutto, nella definizione del tipo di crisi si presume che il medico abbia già effettuato una diagnosi definitiva di crisi epilettica⁸; il primo compito consiste quindi nel determinare se un evento abbia le caratteristiche di una crisi e fare diagnosi differenziale tra l'epilessia e le condizioni con cui può essere confusa, quali sincope, iperventilazione nel contesto degli attacchi di panico e crisi psicogene non epilettiche (PNES)¹⁰.

Successivamente, si procede con la classificazione del tipo di crisi. Osservando le manifestazioni iniziali, si stabilisce se l'esordio della crisi sia focale o generalizzato. Tuttavia, nel caso in cui il principio della crisi risulti confuso o passi inosservato, l'esordio è da considerarsi sconosciuto⁹. Una crisi epilettica viene definita “focale” quando origina a partire da reti neuronali a localizzazione limitata ad un singolo emisfero, strutture sottocorticali comprese; nelle crisi epilettiche focali l'esordio è sempre coerente, seguito da *pattern* preferenziali di propagazione della scarica. Al contrario, una crisi epilettica si dice “generalizzata” quando ha origine rapida a partire da reti distribuite bilateralmente, le quali possono coinvolgere strutture corticali e sottocorticali, ma non necessariamente l'intera corteccia; l'esordio e la lateralizzazione delle crisi successive non sono coerenti con le precedenti¹¹.

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version ¹

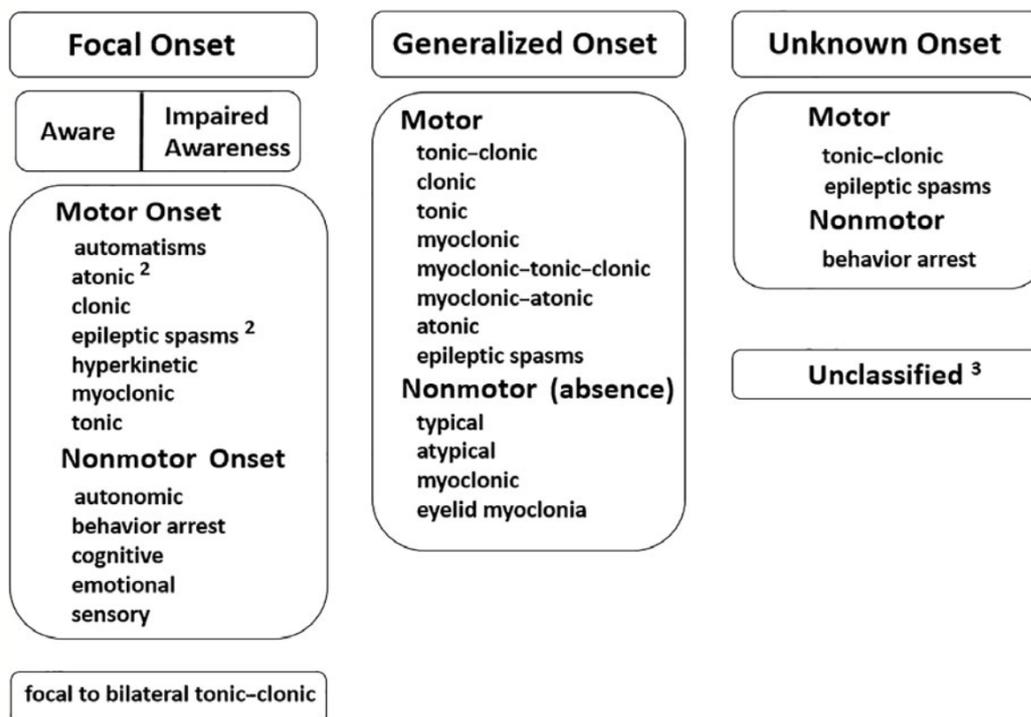


Figura 2: Classificazione operativa ampliata dei tipi di crisi (ILAE, 2017 ⁹)

Le crisi focali sono ulteriormente suddivise in base al livello di consapevolezza, in crisi a consapevolezza mantenuta e crisi a consapevolezza compromessa, e in base ai sintomi d'esordio, in crisi ad esordio motorio e non. La crisi focale con consapevolezza integra corrisponde alla precedentemente definita “crisi parziale semplice”, mentre la crisi focale con consapevolezza compromessa alla “crisi

parziale complessa”. Tali crisi possono essere poi caratterizzate in base al sintomo di esordio motorio o non motorio. Le crisi generalizzate si distinguono in crisi motorie e non, anche dette crisi di assenza, sulla base del sintomo di esordio. Le manifestazioni possono essere asimmetriche, rendendo difficile la diagnosi differenziale con le crisi focali che hanno multiple manifestazioni cliniche, correlate ad una rapida diffusione attraverso i *networks* cerebrali. Le crisi ad esordio sconosciuto non sono una tipologia di crisi a sé stante, quanto piuttosto crisi non classificabili per un’insufficiente conoscenza delle stesse⁹.

3.1.3.2 Tipo di epilessia

Il secondo livello della classificazione prevede che sia stabilito il tipo di epilessia, assumendo che il paziente abbia già una diagnosi di epilessia in base alla definizione dell’ILAE del 2014, mediante la valutazione della clinica del paziente e dei rilievi elettroencefalografici. L’epilessia può essere di tre tipi:

1. Epilessia generalizzata: tipicamente, si riscontrano anomalie punta-onda all’EEG e il paziente può presentare diverse tipologie di crisi, tra cui crisi di assenza, miocloniche, atoniche, toniche o tonico-cloniche;
2. Epilessia focale: tale tipologia include disturbi unifocali e multifocali, così come le crisi che coinvolgono un solo emisfero. Si riscontrano tipicamente scariche epilettiformi focali all’EEG intercritico, ma la diagnosi si basa sempre sulla clinica del paziente, il quale può presentare crisi focali consapevoli, crisi focali con consapevolezza compromessa, crisi focali motorie, crisi focali non motorie o crisi tonico-cloniche da focali a bilaterali;
3. Epilessia generalizzata e focale combinata: nel caso in cui si abbiano crisi sia focali sia generalizzate.

Si potrebbe considerare come quarta tipologia di epilessia quella composta dalle epilessie di tipo sconosciuto, dove rientrano i casi in cui si comprende che il paziente sia affetto da epilessia, ma in cui non si è in grado di determinarne il tipo⁸.

3.1.3.3 Sindrome epilettica

Il terzo livello nella classificazione dell’epilessia consiste nella diagnosi di sindrome epilettica, la quale è data dall’associazione di caratteristiche che comprendono il tipo di crisi, le anomalie all’EEG e i reperti dell’*imaging*. Spesso,

una sindrome epilettica presenta delle caratteristiche età-dipendenti, quali età di esordio, eventuale età di remissione, fattori scatenanti le crisi, variazioni circadiane e, talvolta, prognosi. Inoltre, ad essa possono anche essere associate implicazioni eziologiche, diagnostiche e terapeutiche, nonostante non vi sia una correlazione univoca tra sindrome epilettica e diagnosi eziologica specifica⁸. Nel 2021 l'ILAE ha descritto e classificato le sindromi epilettiche ad esordio in età neonatale, in età infantile e in età variabile¹²⁻¹⁴.

3.1.4 Eziologia

L'identificazione dell'eziologia dell'epilessia di un paziente è fondamentale per la diagnosi, ma anche per la prognosi e per il trattamento. Per tale motivo, nella classificazione dell'ILAE del 2017 le possibili eziologie sono state suddivise in sei gruppi: l'eziologia può essere strutturale, genetica, infettiva, metabolica, immunitaria o sconosciuta⁸. Tali categorie non sono mutualmente esclusive.

3.1.4.1 Eziologia strutturale

L'eziologia strutturale è stabilita qualora vi siano anomalie visibili al *neuroimaging* che, in modo concorde rispetto a quanto riscontrato alla valutazione elettroclinica, siano ritenute una possibile causa di insorgenza dell'epilessia. Le eziologie strutturali possono essere sia acquisite, quali ictus, traumi e infezioni, sia genetiche, come le malformazioni dello sviluppo corticale. Nonostante queste ultime abbiano una base genetica, l'anomalia strutturale che ne risulta è il vero determinante dell'epilessia. L'identificazione della lesione strutturale richiede una valutazione mediante risonanza magnetica (MRI)⁸. Tuttavia, la diagnosi definitiva prevede l'esecuzione di un esame istopatologico, svolto in seguito alla chirurgia resettiva. Oltre ad aiutare a determinare la prognosi e la tipologia di trattamento, il riscontro di un'anomalia strutturale consente il riconoscimento precoce dei possibili pazienti candidabili alla chirurgia in caso di mancata risposta alla terapia farmacologica. In particolare, le lesioni strutturali che vengono spesso resecate durante il trattamento chirurgico dell'epilessia focale possono essere suddivise in sei categorie principali, ovvero: sclerosi ippocampale, tumori cerebrali, malformazioni dello sviluppo corticale, malformazioni vascolari, cicatrici gliali (incluse le lesioni causate da ictus e traumi cerebrali) e infiammazione cerebrale¹⁵.

3.1.4.2 *Eziologia genetica*

L'eziologia dell'epilessia è genetica qualora si pensi che la malattia derivi direttamente da una mutazione genetica nota o presunta, nel caso in cui le crisi epilettiche che ne conseguono siano un sintomo centrale. Vi è estrema eterogeneità all'interno delle epilessie ad eziologia genetica e, nella maggior parte dei casi, i geni mutati non sono ancora conosciuti. L'utilizzo della genetica molecolare ha portato all'identificazione di mutazioni patogenetiche in un gran numero di geni; tali mutazioni si riscontrano nel 30-50% dei neonati con gravi encefalopatie epilettiche e dello sviluppo⁸. Anche qualora venga identificata come principale un'eziologia acquisita, si è osservato che i fattori genetici contribuiscono a determinare l'espressione fenotipica di alcune forme di epilessia¹⁶. L'identificazione di un'eziologia genetica comporta implicazioni cliniche, prognostiche e terapeutiche; inoltre, implica la necessità di informare il paziente in merito al rischio di trasmissione familiare e alle opzioni riguardo la diagnosi prenatale. È importante considerare che la scoperta di una specifica mutazione patogenetica consente di adattare la strategia terapeutica¹⁵.

3.1.4.3 *Eziologia infettiva*

Le infezioni del sistema nervoso centrale (SNC) sono la causa più comune di epilessia a livello mondiale⁸; il rischio di crisi conseguenti a infezioni del SNC è infatti compreso tra il 6,8% e l'8,3% nei paesi sviluppati, mentre è molto più elevato nei paesi a basso reddito¹⁷. Le principali infezioni del SNC che determinano la comparsa di epilessia sono: neurocisticercosi, tubercolosi, HIV, malaria cerebrale, panencefalite subacuta sclerosante, toxoplasmosi cerebrale e infezioni congenite, come virus Zika e citomegalovirus (CMV)⁸. La prevenzione delle infezioni del SNC e l'eradicazione delle infezioni parassitarie sono importanti obiettivi volti a ridurre l'incidenza dell'epilessia, soprattutto nei paesi in via di sviluppo¹⁷.

3.1.4.4 *Eziologia metabolica*

Il concetto di eziologia metabolica prevede che l'epilessia derivi direttamente da un disturbo metabolico noto o presunto, per il quale le crisi siano un sintomo centrale. Si ha quindi un difetto metabolico che causa manifestazioni e alterazioni sistemiche, come la porfiria, le amminoacidopatie o le crisi dipendenti dalla

piridossina¹⁵. L'identificazione dell'eziologia metabolica è importante perché può favorire l'impiego di terapie specifiche e può potenzialmente prevenire la compromissione cognitiva⁸.

3.1.4.5 *Eziologia autoimmune*

L'eziologia dell'epilessia è autoimmune se essa deriva direttamente da una patologia immunitaria, in cui le crisi sono il sintomo centrale del disturbo; è fortemente indicativo il riscontro al *neuroimaging* di un'inflammazione del SNC mediata dall'autoimmunità. Vi sono sempre più evidenze del fatto che il sistema immunitario innato svolga un ruolo importante nello sviluppo e nel mantenimento dell'epilessia in molte patologie, compresa la sclerosi ippocampale e la displasia corticale focale. Le malattie autoimmuni, intese come disordini dell'immunità adattativa, colpiscono raramente il SNC, probabilmente a causa del privilegio immunologico dello stesso. Nonostante ciò, alcune di esse hanno un'associazione riconosciuta con l'epilessia, quali lupus eritematoso sistemico, sarcoidosi, malattia celiaca, sindrome di Behçet ed encefalopatia di Hashimoto. Non è ancora chiaro quali siano i meccanismi fisiopatologici che correlino tali patologie all'epilessia¹⁵. Il riconoscimento delle cause autoimmuni è in aumento; come per le altre eziologie, l'eziologia autoimmune deve essere identificata per le importanti implicazioni terapeutiche, le quali prevedono l'utilizzo di farmaci immunoterapici mirati⁸.

3.1.4.6 *Eziologia sconosciuta*

L'eziologia è sconosciuta quando la causa dell'epilessia non è ancora nota; come intuibile, la quota di pazienti con un'epilessia ad eziologia sconosciuta varia considerevolmente nelle diverse regioni del mondo, a seconda dell'accesso alle risorse diagnostiche⁸.

3.1.5 Fisiopatologia

La corteccia cerebrale è composta da neuroni eccitatori glutammatergici, neuroni inibitori GABAergici e interneuroni, i quali possono avere funzioni eccitatorie o inibitorie, per un totale di circa 30 miliardi di neuroni. La maggior parte della popolazione neuronale è costituita dai neuroni eccitatori. Al contrario, i neuroni inibitori GABAergici sono circa il 25%, ma ciò suggerisce il fatto che ognuno di

essi regoli più neuroni eccitatori. Gli interneuroni inibitori costituiscono circa il 20% della popolazione neuronale; similmente a quanto accade per i neuroni inibitori GABAergici, è stato osservato che una perdita o una compromissione delle funzioni degli interneuroni inibitori può condurre ad epilettogenesi¹⁸. Cambiamenti nella stimolazione elettrica sono anche mediati dall'attività degli ioni extracellulari e dei neuromodulatori; è stato osservato che le cellule gliali giocano un ruolo importante nella regolazione dell'ambiente extracellulare, soprattutto controllando le concentrazioni di potassio e glutammato¹⁹. Tra le diverse tipologie di cellule gliali, è importante tenere in considerazione la funzione degli astrociti, i quali prendono parte alla sinapsi tripartita e sono in grado di rilevare e di rispondere ai livelli di GABA e glutammato, ovvero, rispettivamente, i principali neurotrasmettitori inibitori ed eccitatori del SNC²⁰.

Al fine di ottenere una funzione cerebrale normale, vi deve essere un equilibrio tra gli stimoli eccitatori e inibitori; la perturbazione di tale equilibrio può infatti portare all'insorgenza di crisi epilettiche. All'inizio dello sviluppo del SNC le connessioni sinaptiche eccitatorie sono prominenti e vengono seguite solo successivamente dall'instaurarsi dell'attività inibitoria; da un lato, tale maturazione differenziale promuove la plasticità sinaptica, ma dall'altro costituisce anche una finestra per lo sviluppo di un'aumentata attività epilettica. Deficienze o ritardi nel reclutamento dei neuroni inibitori possono favorire lo sviluppo di epilessia¹⁸. Tuttavia, anche un aumento aberrante dell'inibizione può costituire una condizione pro-epilettogena in alcune circostanze, come nel caso delle crisi di assenza. Le crisi epilettiche derivano quindi da un *pattern* anomalo di attività neuronale, caratterizzato da eccessiva sincronia e scarica ad alta frequenza dei neuroni coinvolti²¹. L'epilettogenesi è il processo di conversione di un cervello non epilettico in un cervello in grado di generare crisi epilettiche spontanee e ricorrenti. Nelle epilessie generalizzate le reti epilettogene sono ampiamente distribuite, coinvolgendo bilateralmente le strutture talamocorticali⁴, mentre nelle epilessie focali sono coinvolti i circuiti neuronali di un emisfero, comunemente limbici o neocorticali²².

L'epilessia è un disturbo dei *networks* cerebrali, reti complesse formate da un insieme di regioni interconnesse che danno complessivamente origine a funzioni macroscopiche. All'interno dei *networks*, gli *hub* sono delle regioni cerebrali con

un elevato numero di connessioni, essenziali per mantenere la stabilità e la corretta funzione di rete. Tali *hub* possono essere particolarmente suscettibili all'epilessia: è stato infatti dimostrato che essi fungono da contribuenti alle crisi epilettiche e sono responsabili delle alterazioni strutturali correlate all'epilessia stessa. La connessione tra diverse regioni cerebrali mediata dai *networks* rende conto dell'individualizzazione della diffusione delle crisi nei diversi pazienti; essa può quindi essere studiata per comprendere la prognosi e il miglior trattamento²³.

3.1.6 Diagnosi

La diagnosi di epilessia è complessa, in quanto nessuna caratteristica clinica è strettamente specifica per l'epilessia ed essa è una malattia polimorfa, poiché ha molte presentazioni e altrettanti imitatori. La chiave per il sospetto iniziale e per la diagnosi consiste nella storia dettagliata dell'evento, accompagnata, se possibile, da una testimonianza affidabile, in quanto la conferma del fatto che si sia verificata o meno una crisi epilettica è basata sulla combinazione di sintomi e segni⁴. Mediante l'anamnesi si devono indagare le modalità con cui la crisi si è instaurata, ovvero la posizione, l'attività, la situazione (veglia o sonno), i fattori predisponenti, le circostanze (con attenzione alle condizioni scatenanti, quali privazione di sonno, fotostimolazione o assunzione di sostanze), i prodromi, eventuali sintomi intercorrenti o comorbidità, le patologie pregresse e la familiarità²⁴. Nel fare diagnosi di epilessia deve essere posta attenzione, in quanto le diagnosi errate sono comuni e potenzialmente dannose. Si è osservato che sono stati prescritti farmaci anticrisi (*antiseizure medications*, ASMs) al 96% dei pazienti a cui viene fatta diagnosi, tra i quali l'88% ha segnalato almeno un effetto collaterale e il 31% ha dovuto cambiare terapia. La diagnosi di epilessia influenza molti aspetti della vita di una persona e ha un forte impatto negativo sul funzionamento psicosociale. Una diagnosi errata espone inutilmente i pazienti alle conseguenze psicologiche e sociali della diagnosi stessa e agli effetti collaterali degli ASMs. È stato stimato che la diagnosi errata di epilessia potrebbe coinvolgere fino al 25% dei pazienti. La mancata consapevolezza di quali siano gli imitatori epilettici è una causa comune di errata diagnosi²⁵.

Nella diagnosi differenziale della perdita transitoria di coscienza, i sintomi o segni che suggeriscono che il paziente abbia avuto una crisi epilettica sono il mordersi la lingua, il girare la testa da un lato durante la perdita di coscienza, il mancato riferimento da parte delle persone vicine di comportamenti anomali prima, durante o dopo la perdita di coscienza, la postura insolita, i movimenti bruschi e prolungati degli arti, la confusione dopo l'evento, il *déjà vu* prodromico o il *jamais vu*. Viceversa, i sintomi che dovrebbero far propendere il clinico per una diagnosi differente sono i prodromi che siano stati eliminati in altre occasioni sedendosi o sdraiandosi, la sudorazione prima dell'episodio, il pallore e il fatto che la crisi sembri essere scatenata dall'aver mantenuto per troppo tempo la posizione eretta²⁶. In seguito, è mandatoria l'esecuzione di un esame obiettivo generale e neurologico, eventualmente accompagnato dalla valutazione elettrocardiografica, soprattutto nel caso in cui il paziente sia adulto e abbia avuto una perdita transitoria di coscienza. Quest'ultima è finalizzata ad escludere le condizioni cardiache che potrebbero imitare una crisi epilettica. È inoltre importante assicurarsi che non vi siano delle alterazioni metaboliche, come l'ipoglicemia; tuttavia, gli esami ematochimici non vanno eseguiti di routine, ma solo in caso di sospetto di encefalopatia metabolica²⁴.

A questo punto, se l'anamnesi e l'esame obiettivo suggeriscono che si tratti di una crisi epilettica, è necessario eseguire un elettroencefalogramma (EEG) di routine, esame di primo livello che viene effettuato mentre il paziente è sveglio e in condizioni basali per almeno 20 minuti; esso andrebbe eseguito il prima possibile, idealmente entro 72 ore dalla crisi. L'EEG è un esame di fondamentale importanza, poiché supporta l'eventuale diagnosi e fornisce informazioni sul tipo di crisi o di sindrome epilettica; tuttavia, un EEG non anomalo non permette di escludere la diagnosi di epilessia. Durante l'esecuzione di tale EEG si può valutare se far eseguire al paziente delle manovre che potrebbero slatentizzare una crisi, quali iperventilazione, stimolazione luminosa e privazione di sonno. La sensibilità dell'EEG di routine è pari al 90% dopo i test di stimolazione: è quindi possibile che un paziente a cui è stata diagnosticata l'epilessia abbia comunque un EEG intercritico privo di anomalie²⁷. Oltre all'EEG di routine, possono essere eseguite altre tipologie di EEG, quale l'EEG prolungato (1-2 ore), l'EEG ambulatoriale (per 1-3 giorni, con o senza video) e il monitoraggio video-EEG (in regime

ambulatoriale o di ricovero ospedaliero, con durata variabile)²⁸. L'iter diagnostico prosegue poi con il *neuroimaging*: si esegue infatti una risonanza magnetica (RM) a tutti i pazienti a cui è stata diagnosticata l'epilessia, ad eccezione dei casi in cui si abbiano pazienti con epilessia generalizzata idiopatica o epilessia autolimitante con punte centrottemporali. Al contrario, la tomografia computerizzata (TC) è l'esame di elezione in acuto e viene eseguita nei pazienti non collaboranti o che hanno controindicazioni per l'esecuzione della RM.

3.1.7 Trattamento

Il trattamento dell'epilessia è finalizzato alla risoluzione e alla prevenzione delle crisi epilettiche, minimizzando gli effetti collaterali dei farmaci e agendo il più presto possibile nella storia clinica del paziente, al fine di evitare le comorbidità correlate alla cronicità della malattia. Innanzitutto, il trattamento dell'epilessia differisce in acuto, ovvero durante una crisi epilettica vera e propria, e in cronico; nel primo caso l'obiettivo della terapia è quello di raggiungere la risoluzione della crisi, mentre nel secondo ha la finalità di prevenire la ricorrenza delle crisi stesse.

Le benzodiazepine (BDZ) sono il trattamento di prima linea per la gestione in acuto delle crisi epilettiche, grazie alla loro efficacia, tollerabilità e rapidità d'azione. Tutte le benzodiazepine (clonazepam, diazepam, lorazepam e midazolam) agiscono come modulatori allosterici sul recettore GABA_A inibitorio, ma hanno proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche differenti, così come anche diverse vie di somministrazione (endovenosa, intramuscolare, rettale, intranasale)²⁹.

Per quanto riguarda la gestione in cronico dell'epilessia, il primo approccio è sempre di tipo farmacologico e prevede appunto la somministrazione dei farmaci anticrisi (ASMs). Ad oggi, il trattamento dell'epilessia è sintomatico, ovvero capace di ottenere il controllo delle crisi, ma privo di un potere antiepilettogeno; questo è anche il motivo per cui si utilizza il concetto di risoluzione della malattia, e non quello di guarigione. L'obiettivo della farmacoterapia è il raggiungimento di una risoluzione delle crisi, senza eventi avversi; è stato osservato che i pazienti affetti da epilessia generalizzata hanno probabilità più alte (64-82%) di raggiungere la libertà dalle crisi rispetto ai pazienti affetti da epilessia focale (25-70%)³⁰. La corretta classificazione del tipo di crisi e di sindrome epilettica è importante per la

selezione del farmaco, ma la scelta di quest'ultimo dipende anche dall'individuo, dalle comorbidità, dagli effetti avversi e dalle preferenze personali del paziente³¹.

I farmaci anticrisi modulano i canali ionici voltaggio-dipendenti e potenziano la funzione dell'acido γ -aminobutirrico (GABA), mediante l'azione su recettori GABA_A, trasportatore del GABA1 e GABA transaminasi. I farmaci anticrisi interagiscono anche con gli elementi deputati a regolare il meccanismo di rilascio sinaptico e bloccano l'eccitazione sinaptica mediata dai recettori ionotropici del glutammato. Le interazioni con questi bersagli modificano le proprietà intrinseche di eccitabilità dei neuroni e alterano la neurotrasmissione rapida; ciò riduce la probabilità di insorgenza delle crisi, grazie all'alterazione delle proprietà di scarica dei neuroni e alla riduzione della sincronizzazione degli insiemi neuronali³².

Il farmaco anticrisi dovrebbe essere avviato in monoterapia a basso dosaggio, per poi mettere in atto una titolazione graduale, al fine di raggiungere il dosaggio massimo tollerato, nell'ottica di limitare gli effetti avversi³⁰. Poiché si è osservato che iniziare il trattamento dopo una sola crisi epilettica non altera la prognosi, è prassi attendere una ricorrenza. Tuttavia, nei pazienti per cui si stima un maggior rischio di recidiva si dovrebbe iniziare il farmaco il prima possibile⁴. È giustificato un trattamento farmacologico aggressivo e precoce in caso di epilessia nel bambino che comporti alterazioni dello sviluppo e cognitive³¹. Nonostante la disponibilità di un gran numero di farmaci anticrisi, soltanto alcuni di essi sono considerati di prima linea. Nel caso delle crisi focali, essi sono la carbamazepina, la lamotrigina e il levetiracetam; al contrario, nel caso delle crisi tonico-cloniche generalizzate, il valproato di sodio è attualmente indicato come farmaco di prima linea, mentre la lamotrigina e il levetiracetam sono da considerarsi come alternative³³. Ad oggi non vi è consenso in merito alle tempistiche dell'interruzione del trattamento, ma si stima che circa il 60-75% dei pazienti pediatrici e adulti con epilessia che sono stati liberi dalle crisi grazie al trattamento per un periodo di almeno 2-4 anni, rimanga libero dalle crisi anche dopo la sospensione dei farmaci anticrisi³¹.

Nonostante vi siano oltre 25 farmaci anticrisi, l'attuale trattamento è efficace solo nel 66% dei pazienti. Inoltre, esso è frequentemente associato ad effetti collaterali, tra i quali i più frequenti sono i sintomi neuropsichiatrici, come affaticamento,

instabilità e irritabilità. Dunque, circa il 30% dei pazienti non risponde ai farmaci anticrisi: tali casi refrattari potrebbero rientrare nella categoria dei pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente⁴.

3.2 Epilessia farmaco-resistente

3.2.1 Definizione

Nel 2010, l'ILAE ha fornito una definizione per l'epilessia farmaco-resistente (*drug-resistant epilepsy*, DRE): essa consiste nel fallimento della terapia con due farmaci anticrisi, che siano tollerati, appropriatamente scelti e correttamente somministrati (sia in mono- che in politerapia), nel raggiungere una libertà sostenuta dalle crisi³⁴. La libertà dalle crisi è da considerarsi come "sostenuta" quando vi è un'assenza di crisi per un periodo minimo di dodici mesi o per un periodo pari ad almeno tre volte il precedente periodo più lungo libero dalle crisi. La definizione pone enfasi sulla libertà dalle crisi poiché essa viene considerata come l'unico risultato significativo che consenta di ottenere un miglioramento della qualità di vita. Inoltre, la definizione di epilessia farmaco-resistente considera la somministrazione di due farmaci anticrisi poiché è noto che la probabilità che si ottenga una libertà dalle crisi con un terzo farmaco è estremamente bassa. Infatti, è stato osservato che si ottiene una libertà dalle crisi mediante l'utilizzo di un primo e di un secondo farmaco rispettivamente nel 44% e nel 9% dei pazienti, mentre essa si raggiunge solo nell'1% dei pazienti con l'aggiunta di un terzo farmaco³⁵. Per quanto concerne i pazienti pediatrici, non vi sono né una durata minima dell'epilessia né un'età minima per definire la malattia come farmaco-resistente; infatti, l'obiettivo del trattamento dell'epilessia in età pediatrica è anche quello di ridurre l'impatto che la malattia esercita sulle funzioni cognitive e comportamentali³⁶.

Nel fare diagnosi di DRE, è importante escludere le cause di pseudo-resistenza, quali: errata diagnosi di epilessia, inappropriata scelta di farmaci anticrisi per il tipo di epilessia del paziente, presenza di interazioni farmacologiche e scorretta aderenza alle modalità di assunzione del trattamento da parte del paziente, ovvero l'assunzione di una dose subottimale o con tempistiche diverse da quelle indicate³⁷.

3.2.2 Epidemiologia

L'epilessia farmaco-resistente (DRE) colpisce circa il 30-40% dei pazienti affetti da epilessia. Tale percentuale ha un impatto importante sulla gestione dei pazienti affetti, in quanto il mancato controllo delle crisi è associato ad una significativa riduzione della qualità di vita e ad una maggiore prevalenza di depressione e ansia. In aggiunta, i pazienti affetti sono anche a maggior rischio di eventi potenzialmente letali, derivati dal mancato controllo delle crisi, come squilibri elettrolitici, edema cerebrale, stato epilettrico refrattario, insufficienza renale, aritmie cardiache e morte improvvisa e inattesa in epilessia (*sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP)³⁸. Una metanalisi del 2018 ha evidenziato come solo il 12% degli studi sull'epilessia farmaco-resistente soddisfi i criteri della definizione fornita dall'ILAE; tale dato rende conto della variabilità delle informazioni in merito all'incidenza e alla prevalenza della DRE. Secondo tale studio, l'epilessia farmaco-resistente ha una prevalenza compresa tra l'11% e il 58%³⁹.

3.2.3 Fisiopatologia e meccanismi di farmacoresistenza

L'epilessia farmaco-resistente sembra essere correlata ad alcune caratteristiche della malattia epilettrica stessa, come l'alta frequenza delle crisi, la presenza di crisi febbrili verificatesi prima dell'inizio del trattamento, l'esordio precoce delle crisi o il riscontro di alcune tipologie di lesioni cerebrali strutturali⁴⁰. Potenzialmente, differenti meccanismi giocano un ruolo nel determinare la risposta farmacologica alle crisi epilettriche; tra questi si riconoscono eziologia e gravità dell'epilessia, fattori genetici, processi infiammatori, alterazioni della barriera emato-encefalica, cambiamenti a livello dei *networks* encefalici, alterazioni dei trasportatori di efflusso dei farmaci o dei bersagli farmacologici e comorbidità³⁷. Dunque, la resistenza ai farmaci anticrisi non è causata da un singolo meccanismo in tutti i pazienti, ma da differenti meccanismi, i quali possono anche verificarsi contemporaneamente in uno stesso paziente⁴¹.

Attualmente, tra le diverse ipotesi che mirano a spiegare la refrattarietà medica dell'epilessia, le due principali sono l'ipotesi del bersaglio (*target hypothesis*) e l'ipotesi del trasportatore multifarmaco (*multidrug-transporter hypothesis*)⁴². La

prima afferma che la farmacoresistenza è la conseguenza di alterazioni a livello cerebrale nell'espressione o nella funzione dei canali ionici voltaggio-dipendenti neuronali o dei canali ionici collegati ai recettori. La seconda sostiene invece che la farmacoresistenza sia dovuta ad un aumento congenito o acquisito dell'espressione dei trasportatori di efflusso dei farmaci anticrisi a livello delle cellule endoteliali della barriera emato-encefalica; tale aumento ha l'effetto di limitare l'assorbimento cerebrale dei farmaci anticrisi. Tuttavia, nessuna delle diverse ipotesi, presa singolarmente, può giustificare lo sviluppo della farmacoresistenza³⁷.

3.2.4 Trattamento

Confermata la diagnosi ed escluse tutte le cause di pseudo-resistenza, il trattamento dell'epilessia farmaco-resistente si avvale di chirurgia curativa, chirurgia palliativa, terapia dietetica, terapia di precisione e cannabidiolo. Innanzitutto, i pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione pre-chirurgica, in modo da stabilire se essi siano candidabili a chirurgia; diversi studi confermano infatti che, dopo il fallimento di due differenti farmaci anticrisi, è meno probabile raggiungere la libertà dalle crisi mediante la terapia medica continuativa rispetto a quanto accade facendo ricorso alla chirurgia. È stato osservato che la probabilità di raggiungere la libertà dalle crisi dopo l'intervento chirurgico è 2,5 volte più elevata nei pazienti affetti da epilessia lesionale³⁷.

Si definisce “curativa” una chirurgia che abbia l'obiettivo di rimuovere, disconnettere o disattivare la zona epilettogena, permettendo di ottenere la libertà dalle crisi epilettiche. Le tecniche di chirurgia curativa sono:

- Resezioni corticali:
 - Resezioni corticali individualizzate: tali tecniche chirurgiche vengono utilizzate nel momento in cui si individua con precisione la zona epilettogena. Gli approcci chirurgici sono la lesionectomia, la resezione sublobare, la resezione lobare e la resezione multilobare;
 - Resezioni corticali standardizzate: il concetto di standardizzazione consiste nell'associazione tra una presunta localizzazione della lesione da cui origina la scarica e una resezione a limiti predeterminati. In caso di epilessia del lobo temporale, le tecniche chirurgiche maggiormente

utilizzate sono la lobectomia temporale anteriore (o cortico-amigdalo-ippocampectomia) e l'amigdalo-ippocampectomia selettiva. Un altro tipo di resezione corticale standardizzata è l'emisferectomia, ovvero l'asportazione di uno degli emisferi cerebrali, che può essere utilizzata nei pazienti pediatrici affetti da una grave epilessia farmaco-resistente.

- Disconnessioni:
 - Disconnessioni individualizzate: si tratta di una tecnica chirurgica che mira alla separazione anatomica e funzionale del tessuto epilettogeno, di cui ne viene preservata la vascolarizzazione, in quanto l'obiettivo non consiste nell'asportazione dello stesso;
 - Emisferotomia: tale approccio chirurgico consiste nell'effettuare una disconnessione dell'emisfero epilettogeno dalle strutture sottocorticali.
- Termocoagulazione a radiofrequenza: consiste nella produzione di lesioni termocoagulative a livello della zona epilettogena mediante degli elettrodi intracerebrali, inseriti mediante metodica stereotassica e collegati ad un generatore a radiofrequenza;
- Ablazione tramite laser risonanza guidata (MRg-LITT): consiste nel produrre termoablazioni laser sotto guida della risonanza magnetica mediante elettrodi intracerebrali posizionati stereotassicamente³⁶.

Nel caso in cui il paziente non risultasse candidabile alla chirurgia curativa, le opzioni di trattamento non farmacologico consistono nella chirurgia palliativa o nella terapia dietetica³⁷. In particolare, la chirurgia palliativa ha l'obiettivo di ridurre l'intensità e la frequenza delle crisi epilettiche, ma non permette di ottenere direttamente la loro scomparsa; il razionale di tale tipologia di chirurgia consiste nel bloccare la propagazione della scarica epilettica e nel diminuire l'eccitabilità neuronale mediante il blocco dei sistemi facilitanti o la stimolazione dei sistemi di inibizione. Le tecniche di chirurgia palliativa sono³⁶:

- Stimolazione del nervo vago (VNS): impianto di un generatore di impulsi in sede sottoclaveare, il quale è collegato ad un conduttore, i cui elettrodi elicoidali vengono avvolti attorno al nervo vago di sinistra. Non è ancora esattamente noto il meccanismo specifico con cui la VNS espliciti un effetto

antiepilettico, ma evidenze suggeriscono che quest'ultimo sia mediato dalle connessioni che il nervo vago intraprende con il nucleo del tratto solitario, il quale, a sua volta, presenta diffuse proiezioni alla corteccia cerebrale. L'effetto positivo sulla riduzione delle crisi tende ad incrementare nei mesi successivi all'intervento, per poi stabilizzarsi⁴³;

- Stimolazione cerebrale profonda (DBS): tale intervento prevede il posizionamento di elettrodi intracerebrali di profondità, posizionati secondo stereotassi, connessi ad un generatore di impulsi che viene impiantato durante la stessa sessione chirurgica in sede sottoclaveare³⁶. I principali target di questa tecnica sono il nucleo anteriore del talamo (ANT), il talamo centro-mediano (CMT) e l'ippocampo (HC). L'esatto meccanismo di azione con cui la DBS stimola il SNC è ancora poco conosciuto, ma sembra che essa agisca mediante la modulazione dei neurotrasmettitori, la quale determina un'alterazione diffusa dei *networks* a valle e a monte, con conseguente interruzione della propagazione delle crisi e/o innalzamento della soglia epilettogena. Una metanalisi del 2022 riporta una riduzione media delle crisi dopo la stimolazione del nucleo anteriore del talamo, del talamo centro-mediano e dell'ippocampo del 60,8%, 73,4% e 67,8%, rispettivamente⁴⁴;
- Sistema di neurostimolazione reattivo (RNS): impianto di un dispositivo a circuito chiuso che applica una stimolazione corticale elettrica nel momento in cui venga rilevata un'attività elettrocorticografica anormale⁴⁵. Tale trattamento non è ancora disponibile in Europa;
- Callosotomia (completa, anteriore o mediana): intervento che mira ad effettuare una divisione delle vie commissurali interemisferiche, al fine di bloccare la diffusione della scarica epilettica³⁶.

Tali tecniche palliative sono indicate nel caso di epilessie focali non localizzabili o nel caso di epilessie multifocali⁴⁶. Una metanalisi del 2023 ha osservato una riduzione del numero delle crisi nel 48,3% dei pazienti trattati con VNS e nel 64,8% dei pazienti trattati con DBS⁴⁷.

In merito alla terapia dietetica, è stato osservato che la dieta chetogenica (CKD) consente di raggiungere il più alto tasso di libertà dalle crisi, pari a circa il 55%³⁷.

Non è noto il meccanismo con cui la dieta chetogenica riduca l'insorgenza delle crisi epilettiche; tuttavia, sembra che siano proprio i corpi chetonici ad avere effetti anticonvulsivanti⁴⁸. Si è riscontrato un crescente interesse nei confronti dell'utilizzo di prodotti a base di cannabidiolo (CBD): esso riduce l'infiammazione, rallenta la perdita neuronale, normalizza la neurogenesi e ha un'azione antiossidante. Nel 2018, la FDA (*Food and Drug Administration*) ha approvato l'utilizzo di Epidiolex®, farmaco a base di CBD, per il trattamento di alcune forme gravi di epilessia nei pazienti pediatrici⁴⁹. Infine, ad oggi stanno emergendo trattamenti più specifici per alcune alterazioni genetiche, come, ad esempio, gli inibitori di mTOR nella sclerosi tuberosa o l'immunoterapia nell'epilessia ad eziologia autoimmune³⁷.

3.3 Chirurgia nell'epilessia del lobo temporale

3.3.1 Epilessia del lobo temporale

Il lobo temporale è la regione più epilettogena del cervello umano. In particolare, la sclerosi dell'ippocampo (HS) è la causa più comune di epilessia del lobo temporale (TLE); dunque, l'epilessia mesiale del lobo temporale (mTLE) è la sindrome elettroclinica meglio caratterizzata di tutte le epilessie. Infatti, si stima che essa rappresenti circa il 40% delle epilessie di cui sono affetti gli adulti⁵⁰. L'incidenza dell'epilessia del lobo temporale è pari a 10,4 per 100.000 persone, mentre la prevalenza è di 1,7 per 1000 persone. È stato osservato che i pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente del lobo temporale costituiscono circa i due terzi dei pazienti che necessitano di un trattamento chirurgico⁵¹. Inoltre, si stima che, nonostante il lobo temporale corrisponda soltanto al 17% dell'intero volume della corteccia cerebrale, il 72% dei campioni ottenuti dalla chirurgia resettiva per il trattamento dell'epilessia provenga proprio da tale lobo. Dunque, dal momento che l'epilessia deriva da un malfunzionamento a carico dei circuiti neuronali, le evidenze suggeriscono che il lobo temporale abbia un'aumentata suscettibilità per il verificarsi di un'anormale riorganizzazione dei *networks* cerebrali, il che porta all'instaurarsi di uno stato epilettogeno disfunzionale⁵².

La presentazione clinica delle crisi epilettiche deve sempre essere il punto di partenza per il sospetto e la diagnosi di epilessia; tuttavia, essa è importante anche

al fine di localizzare le crisi, soprattutto nei pazienti affetti da DRE. In particolare, la presentazione clinica dell'epilessia del lobo temporale differisce a seconda della sindrome che il paziente presenta, ovvero in caso si tratti di epilessia temporale mesiale (mTLE) o di epilessia temporale neocorticale o laterale (NTE).

L'epilessia temporale mesiale (mTLE) è la più frequente forma di epilessia focale negli adolescenti e negli adulti, i quali presentano solitamente alcuni tipici fattori di rischio, come lesioni cerebrali perinatali, infezioni del SNC, convulsioni febbrili (nel 60% dei casi), traumi cranici e storia familiare positiva per epilessia. Più dell'80% dei pazienti affetti da epilessia temporale mesiale riferisce di sperimentare un'aura tipica, ovvero una sensazione epigastrica ascendente difficilmente descrivibile; essa è accompagnata da ansia, *déjà vu*, *jamais vu*, paura, allucinazioni visive o uditive complesse. Tali manifestazioni sono poi seguite da automatismi oro-alimentari o manuali, fissazione e arresto comportamentale, eventualmente accompagnati da fenomeni autonomici, come dilatazione pupillare, piloerezione, iperventilazione e tachicardia. In particolare, si presentano segni motori unilaterali, come la contrazione omolaterale del viso o della bocca o la deviazione della testa, ma anche bilaterali, a carico della muscolatura facciale e/o assiale. Segni lateralizzanti affidabili durante la crisi sono dati dal riscontro di una postura distonica controlaterale, associata ad automatismi ipsilaterali⁵³. Le crisi parziali focali con alterazione della coscienza (o crisi parziali complesse) sono il principale tipo di crisi dell'epilessia temporale mesiale⁵⁰.

L'epilessia temporale neocorticale o laterale (NTE) è caratterizzata dalla presenza di crisi che compaiono in media cinque o dieci anni dopo rispetto a quanto accade nel caso dell'epilessia temporale mesiale; inoltre, le convulsioni febbrili, le infezioni del SNC, le lesioni cerebrali perinatali e i traumi cranici sono fattori di rischio meno comuni. Dal momento che le crisi da epilessia temporale neocorticale sono meno frequenti rispetto alle crisi da epilessia temporale mesiale, esse sono anche meno caratterizzate. L'aura si presenta nel 60% dei pazienti affetti, sotto forma di fenomeni uditivi, esperienze psichiche, *déjà vu*, *jamais vu*, distorsioni visive e sintomi vertiginosi. I sintomi uditivi più comuni sono suoni semplici non formati, come ronzii o tintinnii. Successivamente, i primi segni clinici sono la

fissazione e la mancata risposta, eventualmente seguiti da movimenti clonici controlaterali e generalizzazione secondaria^{51,53}.

3.3.2 Condizioni suscettibili di trattamento chirurgico

L'epilessia del lobo temporale può essere lesionale, ovvero associata ad una lesione visibile alla risonanza magnetica (RM). Le principali cause di epilessia lesionale del lobo temporale sono la sclerosi temporale mesiale (STM), la displasia corticale focale di tipo II (FCD) e i tumori glioneuroni, come, ad esempio gangliogliomi o disembrioneuroepiteliomi⁵¹. Le condizioni suscettibili di trattamento chirurgico (o *surgically remediable syndromes*) corrispondono ad alcune tipologie di epilessie focali che presentano un substrato anatomico e fisiopatologico ben caratterizzato e che hanno una buona prognosi in seguito al trattamento chirurgico, ma che invece non rispondono al trattamento farmacologico³⁶.

3.3.2.1 Sclerosi temporale mesiale (STM) o sclerosi dell'ippocampo (HS)

Come anticipato, la sclerosi dell'ippocampo è la causa più comune di epilessia del lobo temporale; si stima che essa rappresenti il 40% di tutte le epilessie dell'adulto e sia la causa dei due terzi delle epilessie farmaco-resistenti che richiedono un trattamento chirurgico⁵⁰. Rispetto alla sclerosi del solo ippocampo (HS), la sclerosi temporale mesiale (STM) consiste in una sclerosi più estesa, che coinvolge anche i tessuti circostanti, come amigdala e giro paraippocampale⁵⁴.

La sclerosi dell'ippocampo (HS) è così definita in quanto nel tessuto coinvolto si osserva una maggiore consistenza all'esame obiettivo macroscopico; a livello microscopico si riscontra invece una gliosi astrocitaria, ovvero la formazione di una fitta rete di processi citoplasmatici gliali. Il principale segno istologico patognomonico per sclerosi dell'ippocampo consiste nella perdita neuronale a livello del corno d'Ammon, non associata ad alcuna perdita neuronale a livello del *subiculum*. Nonostante la perdita neuronale possa apparire come contraddittoria per la costituzione di una lesione epilettogena, è importante considerare che essa è la conseguenza dell'eccessiva attivazione di tali cellule neuronali; successivamente, i neuroni ippocampali rimanenti mettono in atto una riorganizzazione anomala dei circuiti neuronali, la quale esita nel raggiungimento di uno stato epilettogeno

disfunzionale a livello ippocampale⁵². Attualmente, l'ILAE riconosce differenti *pattern* istopatologici di sclerosi dell'ippocampo⁵⁵:

- HS-ILAE tipo 1: *pattern* caratterizzato da una grave perdita di cellule neuronali e dalla presenza di gliosi, soprattutto a livello delle regioni CA₁ e CA₄ dell'ippocampo. Si tratta del *pattern* più frequentemente riscontrato;
- HS-ILAE tipo 2: *pattern* caratterizzato dalla perdita di cellule neuronali e dalla presenza di gliosi prevalentemente nella regione CA₁ dell'ippocampo;
- HS-ILAE tipo 3: *pattern* caratterizzato dalla perdita di cellule neuronali e dalla presenza di gliosi prevalentemente nella regione CA₄ dell'ippocampo;
- Gliosi non associata a sclerosi ippocampale (no-HS): si riscontra nel 20% dei pazienti con crisi epilettiche che originano dal lobo temporale mesiale.

I differenti *pattern* istopatologici di sclerosi ippocampale sembrano essere correlati anche a diversi *outcome* clinici; ad esempio, l'HS-ILAE di tipo 1 è più frequentemente associato ad una storia di crisi precipitanti che si presentano ad un'età inferiore ai 5 anni, come le convulsioni febbrili complesse, ma anche ad un'insorgenza precoce delle crisi epilettiche e ad un buon *outcome* chirurgico³⁶. Al contrario, ad oggi le evidenze mostrano che l'HS-ILAE di tipo 2 e l'HS-ILAE di tipo 3 siano associati ad un esito post-chirurgico meno favorevole⁵⁵.

Nella maggior parte dei casi la sclerosi dell'ippocampo è sporadica; infatti, si conoscono solo rari casi familiari, sviluppatasi ereditando alcune mutazioni a carico dei canali del sodio SCN1A e SCN1B⁵².

Ad oggi, la relazione che sussiste tra le crisi febbrili (FS) e la sclerosi temporale mesiale (STM) rimane controversa. Alcune teorie affermano che le crisi febbrili in età precoce possano danneggiare l'ippocampo e siano quindi da considerarsi come la causa della sclerosi dell'ippocampo. Tuttavia, un'altra ipotesi consiste nel fatto che il bambino abbia crisi febbrili proprio a causa del fatto che l'ippocampo era stato precedentemente danneggiato a seguito di un insulto perinatale o a causa di una predisposizione genetica⁵¹. In aggiunta, è noto che la sclerosi dell'ippocampo possa verificarsi in associazione a malformazioni corticali più gravi, come le anomalie vascolari e i tumori glioneuronali di basso grado; in queste situazioni, si pensa che sia la lesione extra-ippocampale a generare crisi o attività convulsiva

subclinica, condizione che esita però in una perdita neuronale a carico dell'ippocampo. In questi pazienti, la rimozione contemporanea della lesione extra-ippocampale e dell'ippocampo danneggiato dà un miglior risultato in termini di controllo delle crisi, dimostrando il ruolo centrale che assume l'ippocampo nell'epilessia del lobo temporale. Inoltre, è stato osservato che in alcuni pazienti la sclerosi dell'ippocampo è progressiva, suggerendo che l'ippocampo epilettogenico generi crisi che, a loro volta, causano ulteriori danni all'ippocampo stesso; a sostegno di questa ipotesi, si è visto che un trattamento chirurgico precoce consente di raggiungere un miglior *outcome* post-chirurgico⁵⁶.

3.3.2.2 *Displasia corticale focale (FCD)*

La displasia corticale focale costituisce un sottogruppo delle malformazioni dello sviluppo corticale (MCD), caratterizzate da un disordine a carico di laminazione corticale, maturazione e differenziazione neuronale e spesso riscontrate nei pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente³⁶. Le malformazioni dello sviluppo corticale sono lesioni malformative del cervello risultanti da aberrazioni nello sviluppo che avvengono soprattutto nel corso dei primi due trimestri della gravidanza e che coinvolgono le cellule che prendono parte alla formazione della corteccia cerebrale. Il 75% dei pazienti affetti da MCD presenterà l'epilessia durante la propria vita⁵⁷.

La displasia corticale focale (FCD) è la malformazione dello sviluppo corticale più spesso riscontrata nella chirurgia dell'epilessia. La FCD consiste in una disorganizzazione localizzata della citoarchitettura della corteccia cerebrale, con o senza la presenza di neuroni anomali e cellule a palloncino⁵². I neuroni displastici riscontrati nella displasia corticale focale possiedono spesso marcatori di immaturità neuronale; i neuroni a palloncino contengono quantità anomale di citoplasma e si colorano sia per i marcatori neuronali sia per i marcatori gliali, indicando un mancato impegno verso una linea cellulare specifica⁵⁸. Si ritiene che la FCD sia intrinsecamente epilettogena, in quanto i tessuti displastici da cui è costituita contengono dei *networks* neuronali aberranti e altamente suscettibili all'eccitazione anomala; per questo motivo, si è osservato che nei pazienti che presentano FCD la risposta al trattamento medico dell'epilessia è scarsa.

Nel 2011, l'ILAE ha proposto un sistema di classificazione della displasia corticale focale, distinguendo tre tipologie di FCD⁵⁹:

- FCD di tipo I: malformazione identificata a livello di uno o più lobi e caratterizzata da lesioni dovute ad una laminazione corticale anomala, le quali compromettono sia la migrazione radiale e la maturazione dei neuroni (FCD di tipo Ia), sia la composizione tangenziale a sei strati della neocorteccia (FCD di tipo Ib). La combinazione di entrambe le varianti viene classificata come FCD di tipo Ic;
- FCD di tipo II: lesione isolata caratterizzata da una laminazione corticale interrotta e specifiche anomalie citologiche, le quali differenziano la FCD di tipo IIa, che presenta neuroni dismorfici senza cellule a palloncino, dalla FCD di tipo IIb, che presenta neuroni dismorfici associati a cellule a palloncino;
- FCD di tipo III: presenza della displasia corticale focale in combinazione con un'altra lesione principale, la quale è solitamente adiacente ad essa o interessa la stessa area corticale o lo stesso lobo. All'interno di questa categoria si distinguono quattro varianti sulla base della lesione a cui la FCD è associata: FCD con sclerosi dell'ippocampo (FCD di tipo IIIa), FCD con tumori associati all'epilessia (FCD di tipo IIIb), FCD con malformazioni vascolari (FCD di tipo IIIc) o FCD con lesioni epilettogene acquisite in età precoce (FCD di tipo IIId), quali lesioni ischemiche acquisite durante lo sviluppo, come necrosi laminare, micro-infarti, infarti dell'arteria cerebrale maggiore, emorragie, lesioni traumatiche o encefalite⁶⁰.

I diversi tipi di FCD presentano *outcome* clinici e post-chirurgici differenti; la FCD di tipo II è la tipologia più frequentemente riscontrata, più spesso associata al riscontro di anomalie alla risonanza magnetica (RM) e all'ottenimento di un miglior *outcome* post-chirurgico, ma anche alla presenza di un'aura epigastrica e meno crisi febbrili⁵².

3.3.2.3 Tumori a basso grado associati ad epilessia (LEATs)

I tumori a basso grado associati all'epilessia (*Low Grade Epilepsy Associated Tumors*, LEATs) comprendono i tumori della serie gliale (LGG) o glioneuronale

(GNT), i quali costituiscono la seconda causa di epilessia sia in età pediatrica sia in età adulta, rispettivamente dopo la displasia corticale focale (FCD) e la sclerosi dell'ippocampo (HS)³⁶. Tali tumori hanno caratteristiche cliniche e patologiche comuni, come l'esordio delle crisi in giovane età, una predilezione per il coinvolgimento del lobo temporale, un basso rischio di progressione maligna, un lento *pattern* di crescita e, di conseguenza, una lunga storia di crisi. Il ganglioglioma (GG) e il tumore neuroepiteliale disembrionoplastico (DNET) sono i più comuni tra i tumori a basso grado associati all'epilessia⁶¹.

I gangliogliomi (GG) sono tumori glioneuroni relativamente rari, in quanto costituiscono lo 0,5-5% di tutti i tumori del sistema nervoso centrale. Si tratta di tumori che raramente insorgono nei primi due anni di vita, ma con un picco a 12 anni. La localizzazione più frequente è a livello temporo-mesiale⁶². Il tumore neuroepiteliale disembrionoplastico (DNET) è un tumore glioneuronale a lento accrescimento, più frequentemente localizzato a livello del lobo temporale e in sede corticale. Esso si presenta soprattutto nei pazienti pediatrici e nei giovani adulti⁶³.

I tumori cerebrali sono responsabili del 24-27% delle crisi epilettiche focali. Attualmente, non si è chiaramente a conoscenza del perché si verificano crisi epilettiche nei pazienti con tumori cerebrali; sono state proposte due ipotesi, la prima incentrata sul tumore in sé e la seconda sull'epilettogenesi corticale. Secondo la prima ipotesi, l'attività epilettica deriva dal tumore stesso; a conferma di ciò, la metà dei pazienti che vengono operati ottiene un completo controllo delle crisi con la sola rimozione della lesione tumorale. Al contrario, la seconda ipotesi prevede che la corteccia peritumorale sia responsabile dell'insorgenza dell'attività epilettica; infatti, nel tessuto cerebrale attorno al tumore sono state riscontrate diverse alterazioni del microambiente e dell'omeostasi neuronale e gliale, condizioni strettamente correlate all'epilettogenesi⁶¹. Si è osservato che la resezione chirurgica completa dei LEAT è il trattamento ottimale per ottenere il controllo delle crisi e una miglior sopravvivenza priva di recidive nei pazienti affetti⁶¹. La resezione completa dei tumori del lobo temporale consente di ottenere un tasso significativamente più elevato di libertà dalle crisi post-operatorie, pari al 79%, rispetto a quanto accade con la resezione subtotale del tumore, dove il tasso è pari al 43%. In aggiunta, è stato documentato un miglior controllo delle crisi nei pazienti

su cui si è scelto di effettuare una resezione estesa sia del tumore che dell'area epilettogena peritumorale; infatti, l'aggiunta di ippocampectomia e cortectomia ha conferito un beneficio aggiuntivo rispetto alla sola rimozione del tumore, con l'87% dei pazienti che ha raggiunto la libertà dalle crisi⁶⁴.

3.3.3 Indagini pre-operatorie

L'obiettivo della chirurgia resettiva consiste nella resezione completa della zona epilettogena (EZ), definita come l'area cerebrale che genera le crisi epilettiche. La zona di innesco delle crisi (SOZ) consiste nella regione che viene identificata mediante l'utilizzo dell'elettroencefalogramma (EEG) come responsabile per l'inizio della crisi epilettica. Dunque, la SOZ non è altro che una rappresentazione approssimativa della EZ, ottenuta soltanto mediante l'esecuzione dell'EEG⁶⁵.

Le indagini pre-operatorie non invasive prevedono l'esecuzione di video-EEG, risonanza magnetica (RM), risonanza magnetica funzionale (fRM), tomografia a emissione di singoli fotoni (SPECT) e tomografia ad emissione di positroni (PET); a tali esami si associa la valutazione neuropsicologica e psicopatologica³⁶.

3.3.3.1 Video-EEG

Il monitoraggio video-EEG è l'esame più importante per lo studio pre-chirurgico delle epilessie farmaco-resistenti, in quanto consente la valutazione delle correlazioni elettro-cliniche delle crisi grazie alla concomitante osservazione della semeiologia epilettica e delle alterazioni elettroencefalografiche³⁶.

In particolare, il video-EEG è un esame che consiste nella registrazione simultanea e sincronizzata dell'EEG e del comportamento del paziente mediante l'utilizzo di un video. Il video-EEG a lungo termine (LT-vEEG) ha una durata pari ad almeno un'ora, ma può essere esteso fino a 24 ore e ripetuto per diversi giorni consecutivi⁶⁶. Dunque, il LT-vEEG è indicato nella valutazione di eventi clinici al fine di⁶⁷:

- Fare diagnosi epilettica in caso di eventi parossistici ricorrenti: il video-EEG consente infatti di fare diagnosi differenziale tra crisi epilettiche e non;
- Classificare l'epilessia: per fare ciò, è molto importante la valutazione elettroencefalografica intercritica;

- Quantificare le crisi ictali e intercritiche secondo le variazioni circadiane e valutare l'effetto terapeutico;
- Localizzare le crisi nel contesto della valutazione pre-chirurgica delle epilessie farmaco-resistenti.

Dal momento che, ai fini chirurgici, è indicato ottenere una registrazione video-EEG delle abituali crisi epilettiche presentate dallo specifico paziente, potrebbe essere necessario ricorrere all'utilizzo di fattori scatenanti, come la privazione di sonno, l'iperventilazione e/o la stimolazione luminosa. Per lo stesso motivo, potrebbe essere necessario ridurre attentamente il dosaggio abituale del trattamento farmacologico antiepilettico⁶⁶. Gli obiettivi del monitoraggio video-EEG nel contesto della valutazione pre-chirurgica sono⁶⁷:

- Documentazione della semeiologia della crisi epilettica;
- Campionamento rappresentativo dell'EEG intercritico, comprese anche le anomalie aspecifiche e le scariche epilettiformi durante tutte le fasi del ciclo sonno-veglia;
- Registrazione dei cambiamenti dell'EEG ictale e correlazione di questi ultimi con la clinica della crisi.

La registrazione EEG permette di ottenere informazioni essenziali sull'attività elettrica cerebrale, la quale può essere intercritica o critica; quest'ultima potrebbe non documentare alcuna modifica, ma anche reazioni d'arresto, appiattimenti del tracciato, scariche rapide di bassa ampiezza, punte o punte-onda ritmiche più o meno localizzate, onde lente ritmiche o soppressioni momentanee delle anomalie intercritiche. La valutazione video-EEG pre-chirurgica può considerarsi conclusa quando la semeiologia elettro-clinica delle crisi registrate è interpretabile e permette di confermare le caratteristiche delle crisi che sono state descritte in anamnesi³⁶.

Si è osservato che l'esecuzione del video-EEG a lungo termine può aumentare significativamente il numero di diagnosi rispetto all'EEG convenzionale; infatti, si fa diagnosi di epilessia in una percentuale di pazienti compresa tra l'82% e il 90%. Quando il primo LT-vEEG risulta negativo è indicata la ripetizione dell'esame.⁶⁶

La valutazione video-EEG è importante anche al fine di ricostruire il percorso che la scarica epilettica effettua nel cervello e di assicurarsi che l'asportazione del focolaio epilettico non comporti successivi problemi neurologici⁶⁸.

3.3.3.2 Risonanza magnetica (RM)

Lo studio di risonanza magnetica (RM) è un esame imprescindibile nell'ambito dello studio pre-chirurgico delle epilessie focali farmaco-resistenti. Al fine di localizzare correttamente la zona epilettogena, la sua interpretazione viene coadiuvata dai dati elettro-clinici raccolti; per questo motivo, una stretta collaborazione tra il neuroradiologo e l'epilettologo di riferimento è essenziale³⁶.

Nel 2017, la commissione di *Neuroimaging* dell'ILAE ha pubblicato la più recente dichiarazione di consenso riguardo l'utilizzo della risonanza magnetica nei pazienti affetti da epilessia; in particolare, è stato proposto l'utilizzo dell'HARNESS-MRI (*Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences*), un protocollo strutturale per la RM che ha l'obiettivo di definire e standardizzare la miglior pratica di *neuroimaging* per lo studio dei pazienti affetti da epilessia e che è applicabile sia negli adulti che nei bambini. I parametri di acquisizione contenuti al suo interno sono ottimizzati per i sistemi di RM a 3T; sui sistemi a 1,5T la qualità complessiva dell'immagine potrebbe infatti essere inferiore. Il protocollo HARNESS pone indicazione per tre acquisizioni, ovvero:

- Sequenze volumetriche T1-3D ad alta risoluzione: esse permettono uno studio completo dell'anatomia e della morfologia cerebrale;
- Sequenze volumetriche 3D FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) ad alta risoluzione: utilizzate soprattutto per localizzare iperintensità correlate alla presenza di gliosi o ad un aumento dello spazio extracellulare, proprio grazie all'annullamento del segnale del liquido cefalorachidiano;
- Sequenze 2D coronali T2 pesate: esse sono le immagini di scelta per lo studio dell'ippocampo, in quanto sono acquisite lungo l'asse maggiore dello stesso e hanno una risoluzione sub-millimetrica, caratteristica che permette di differenziare il corno di Ammone dal giro dentato.

In aggiunta, nel caso in cui si sospetti la presenza di un tumore, di un processo infettivo o di una malformazione vascolare, è indicato integrare lo studio con

sequenze T1 pesate con gadolinio e sequenze in perfusione (SWI) e pesate in T2, le quali sono sensibili alla presenza di sangue venoso, emorragie, depositi di ferro e calcificazioni⁶⁹. Confermata la presenza di un'eventuale lesione anatomica, è importante cercare di stabilirne, se possibile, la natura, le dimensioni e i rapporti con le aree funzionali eloquenti della sostanza grigia e della sostanza bianca³⁶.

Nel caso dell'epilessia del lobo temporale, la forma istopatologica più frequentemente riscontrata è la sclerosi dell'ippocampo, la quale si presenta con perdita cellulare e gliosi astrocitaria non solo a livello dell'ippocampo, ma anche nell'amigdala, nella corteccia entorinale, nella corteccia temporopolare e nel lobo temporale. Tipicamente, alla RM si riscontrano atrofia ippocampale, perdita della struttura interna dello stesso, decremento dell'intensità di segnale in T1 e incremento dell'intensità di segnale in T2. La rilevazione della sclerosi dell'ippocampo può essere associata al riscontro di lesioni epiletogene neocorticali, in una condizione di doppia patologia: ciò è importante, in quanto richiede l'asportazione sia dell'ippocampo sclerotico sia della lesione neocorticale per massimizzare i risultati in termini di libertà dalle crisi⁷⁰.

La displasia corticale focale è un altro dei più frequenti reperti riscontrati nei pazienti sottoposti a chirurgia resettiva dell'epilessia. Mentre la FCD di tipo I è poco chiara, la FCD di tipo II è caratterizzata da un aumento dello spessore corticale e da un *blurring* dell'interfaccia tra la sostanza grigia e la sostanza bianca nelle sequenze T1-pesate nel 50-90% dei casi. Inoltre, circa nel 100% dei pazienti si riscontra un'iperintensità della sostanza grigia nelle sequenze T2-pesate^{69,71}.

3.3.3.3 Risonanza magnetica funzionale (fRM)

La risonanza magnetica funzionale (fRM) è una metodica che consente di rilevare l'attivazione delle aree corticali sulla base di alterazioni emodinamiche indotte dall'attività neuronale, mediante segnale BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*) o altre tecniche³⁶. Tra le varie tipologie di fRM, quella più utilizzata è appunto la tecnica di contrasto con segnale BOLD, la quale rileva i cambiamenti legati al flusso sanguigno nel contenuto di deossiemoglobina venosa al fine di generare mappe funzionali di attivazione e disattivazione neuronale⁷². Proprio per questo motivo, nell'interpretazione dei reperti della fRM dovrebbero essere

considerate sia le aree di deattivazione corticale che le aree di attivazione corticale associate al compito che viene indicato di eseguire⁷³. I voxel che mostrano un aumento del segnale BOLD durante il compito eseguito dal paziente e non a riposo vengono considerati come attivi⁷². Infatti, durante l'esecuzione della fRM viene selezionata una serie di prove che sia in grado di attivare in modo chiaro e ripetibile le aree associate alle funzioni cerebrali di interesse pre-chirurgico, quali motorie, sensoriali, linguistiche, mnesiche e visive. In particolare, ai fini della valutazione del linguaggio si sceglie di far svolgere al paziente diversi compiti, come la generazione di parole, il completamento delle frasi e la denominazione di oggetti; nonostante ciò, ad oggi non vi è un consenso come standard di riferimento internazionale per alcuna di queste prove³⁶.

La pianificazione di un intervento chirurgico resettivo in un'area cerebrale potenzialmente eloquente richiede una stima del rischio di deficit correlato alle specifiche funzioni cognitive e motorie dell'area coinvolta⁷⁴. Il razionale della fRM consiste proprio nello stabilire la localizzazione e la lateralizzazione delle aree corticali eloquenti, specialmente motorie e linguistiche, e i rapporti che queste ultime intraprendono con la zona epilettogena, al fine di minimizzare il rischio di incorrere in deficit neurologici post-operatori. In aggiunta, il *mapping* pre-chirurgico effettuato mediante fRM è anche importante ai fini della determinazione della dominanza emisferica del linguaggio³⁶. Infatti, è stato osservato che nei pazienti in cui l'area resecata si sovrapponeva alle zone identificate dalla fRM come adibite al linguaggio, si è verificata una significativa diminuzione della denominazione nel post-operatorio⁷¹. Oltre agli studi in merito al linguaggio, ad oggi si stanno conducendo anche studi che mirano a stabilire se la fRM sia in grado di studiare le aree cerebrali adibite alla memoria e come esse siano eventualmente intaccate dall'intervento chirurgico resettivo.

3.3.3.4 Tomografia a emissione di singoli fotoni (SPECT)

La SPECT cerebrale di perfusione è un'indagine diagnostica non invasiva di *imaging* funzionale, che consente di ottenere informazioni circa la localizzazione della zona epilettogena mediante le modifiche della perfusione regionale durante la crisi (SPECT in fase critica o ictale), immediatamente dopo la crisi (SPECT in fase

post-critica) o al di fuori delle crisi (SPECT in fase intercritica)³⁶. Il flusso sanguigno cerebrale che viene misurato mediante tale esame è considerato come un indicatore dell'attività neuronale⁷¹. L'*imaging* del flusso sanguigno in fase critica è reso possibile grazie all'utilizzo di due isotopi del tecnezio, quali il tecnezio-99m-esametilpropileneaminossina (99mTc-HMPAO) e il più recente tecnezio-99m-etilcisteinato-dietil-estere (99mTc-ECD); entrambi i traccianti devono essere somministrati nel momento più precoce possibile in cui possa essere eseguita una iniezione subito dopo una crisi epilettica⁷⁵.

L'approccio di *imaging* funzionale più accurato consiste nell'utilizzo della SPECT critica, in quanto il rilievo di un'area di iperperfusionione in questa fase è specifico della zona epilettogena. In particolare, la SPECT critica dovrebbe consentire la rilevazione di un'area di iperperfusionione congrua con la sede della scarica EEG durante la crisi nel 70-90% dei pazienti affetti da epilessia temporale focale³⁶. In generale, la sensibilità della SPECT in fase critica assume valori del 97-100%, quella della SPECT post-critica del 75-77%, mentre quella della SPECT intercritica ha la sensibilità più bassa, pari al 43-44%. Nonostante ciò, la SPECT intercritica è complementare alla SPECT critica, in quanto consente un confronto qualitativo e una sottrazione quantitativa delle immagini⁷⁶.

3.3.3.5 Tomografia ad emissione di positroni (PET)

La PET è una tecnica di *imaging* funzionale che si basa sulla misurazione dei raggi γ emessi da molecole radioattive in grado di superare la barriera ematoencefalica; tali molecole in questo caso sono costituite dal fluorodesossiglucosio marcato con l'isotopo ^{18}F (^{18}F -FDG). Dunque, la PET permette una quantificazione di diversi parametri biologici, quali il flusso ematico regionale e il consumo di ossigeno e di glucosio, e di differenti sistemi di neurotrasmissione, sia dell'agonista che del recettore³⁶.

Al contrario della SPECT, la PET viene eseguita in fase intercritica, in quanto il tempo necessario per il raggiungimento dello stato stazionario dell'assorbimento del glucosio è maggiore rispetto alla durata di una crisi parziale. Le scansioni PET nell'iter pre-chirurgico si eseguono con l'obiettivo di rilevare aree focali di metabolismo ridotto o ipometabolismo relativo, che si presume riflettano disturbi

funzionali focali dell'attività cerebrale associati alla presenza di tessuto epilettogeno. Nonostante l'ipometabolismo sia un importante reperto anormale che può essere rilevato dalla 18F-FDG-PET e il suo riscontro rifletta la presenza di un tessuto cerebrale disfunzionale, la causa della presenza dell'ipometabolismo a livello delle regioni epilettogene non è ancora stata stabilita⁷⁵.

La sensibilità per la rilevazione dell'ipometabolismo relativo a livello del lobo temporale mediante la 18F-FDG-PET nell'epilessia del lobo temporale mesiale varia tra l'80% e il 90%. Anche nei pazienti affetti da sclerosi dell'ippocampo, alla PET si riscontra un ipometabolismo temporale ipsilesionale; in questo caso, la 18F-FDG-PET si è dimostrata affidabile nel lateralizzare il lobo temporale epilettogeno, anche nei pazienti negativi alla RM^{75,77}. La specificità della 18F-FDG-PET nel definire la posizione esatta e l'estensione della zona epilettogena è considerata significativamente inferiore rispetto alla sua sensibilità, in quanto si osserva un ipometabolismo relativo più diffuso o regionale a livello del lobo temporale, con un eventuale coinvolgimento anche di regioni extra-temporali. Mentre in passato si riteneva che l'ipometabolismo temporale anteriore più esteso rispetto alla sola zona epilettogena che si osserva nei pazienti affetti da sclerosi dell'ippocampo fosse indicatore della bassa specificità della 18F-FDG-PET, ad oggi sono in corso studi che mirano a comprendere se l'estensione dell'ipometabolismo del lobo temporale debba influenzare la decisione tra l'esecuzione di una chirurgia selettiva, come l'amigdaloippocampectomia, e di una chirurgia più estesa, come la lobectomia temporale anteriore⁷⁵. È stato osservato che, da solo, l'ipometabolismo alla 18F-FDG-PET abbia avuto un valore predittivo per un buon *outcome* post-operatorio nell'80% dei pazienti con RM negativa e nel 72% dei pazienti con scariche EEG in fase critica non localizzate. In aggiunta, diversi studi hanno dimostrato che i pazienti con RM normale ma con 18F-FDG-PET positiva con ipometabolismo temporale anteriore sono buoni candidati per la chirurgia resettiva. Al contrario, il riscontro di un ipometabolismo bitemporale è associato ad un *onset* delle crisi meno localizzato e costituisce un indicatore prognostico negativo per l'*outcome* post-chirurgico; lo stesso vale per il riscontro di un ipometabolismo non contiguo o addirittura distante rispetto al focus epilettogeno⁷⁸.

3.3.3.6 Valutazione neuropsicologica

Il ruolo della neuropsicologia nella valutazione e nel trattamento delle persone affette da epilessia è essenziale e in continua evoluzione; nel 2015 l'ILAE ha pubblicato delle raccomandazioni, le quali si concentrano anche sul ruolo della valutazione neuropsicologica nel contesto dell'iter pre-chirurgico. In particolare, i test neuropsicologici indagano globalmente il funzionamento cognitivo, di cui fanno parte intelligenza, funzioni esecutive, memoria, attenzione, capacità visuo-spaziali, linguaggio e abilità motorie³⁶. L'obiettivo dei test neuropsicologici è quello di fornire una valutazione completa e obiettiva del funzionamento cognitivo e psicologico di un individuo; talvolta, la valutazione può avere un ruolo diagnostico, dal momento che le compromissioni cognitive e/o comportamentali possono fornire informazioni in merito alla lateralizzazione e alla localizzazione del *network* epilettico o anche sulla tipologia di sindrome epilettica. Inoltre, la valutazione neuropsicologica può avere un ruolo prognostico, permettendo di monitorare e stimare l'andamento delle crisi in seguito all'intervento chirurgico⁷⁹.

Nel contesto della chirurgia dell'epilessia, la valutazione neuropsicologica mira ad identificare i deficit cognitivi associati all'epilessia e ad attribuire l'eziologia di questi ultimi a lesioni, epilessia attiva o trattamento farmacologico. La chirurgia resettiva dell'epilessia può essere associata ad un declino cognitivo. Già prima dell'intervento chirurgico, circa l'80% dei pazienti mostra una compromissione cognitiva a carico di almeno un dominio neuropsicologico. Dopo la chirurgia resettiva per trattare l'epilessia a carico del lobo temporale, fino al 45% dei pazienti potrebbe andare incontro ad un declino della memoria. Tuttavia, la chirurgia potrebbe anche condurre ad un miglioramento della valutazione cognitiva del paziente; ciò accade soprattutto nel contesto pediatrico. Oltre ai problemi cognitivi, nel 50% dei pazienti affetti da epilessia si riscontrano frequentemente anche problemi affettivi, come depressione e ansia negli adulti e disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) nei bambini⁸⁰.

Nel 2019 l'ILAE ha pubblicato un'integrazione alle raccomandazioni precedenti, affermando che i quattro ruoli primari della valutazione neuropsicologica pre-operatoria sono:

- Fornire una valutazione di base per poi poter confrontare gli esiti;
- Collaborare alla lateralizzazione, localizzazione e caratterizzazione delle crisi epilettiche: l'indicazione chirurgica è infatti condizionata dalla presenza di una concordanza tra l'eventuale deficit cognitivo e le aree corticali ipotizzate essere sede dell'epilettogenesi;
- Fornire previsioni dell'*outcome* post-chirurgico sulla base del rischio di declino cognitivo, di cui fanno parte anche l'impatto sulla memoria e le conseguenze psicosociali;
- Fornire un'educazione neuropsicologica al paziente e alla famiglia, illustrando in modo dettagliato gli eventuali cambiamenti sul piano cognitivo che sono previsti dopo la chirurgia.

La valutazione neuropsicologica pre-operatoria ha un ruolo di primaria importanza nella chirurgia del lobo temporale, in quanto esso è adibito alle funzioni mnestiche, soprattutto grazie al contributo delle strutture mesiali. Si suppone che nei pazienti destrimani l'emisfero dominante per il linguaggio sia il sinistro; nella maggior parte di tali pazienti la memoria verbale e la memoria visuo-spaziale sono rispettivamente controllate dal lobo temporale sinistro e destro. Dunque, se i test neuropsicologici rilevano un deficit di memoria nel lato discordante rispetto a quello che si suppone contenere la zona epilettogena, si ha un elevato rischio di amnesia post-operatoria; ciò potrebbe anche costituire una controindicazione all'intervento chirurgico³⁶.

In aggiunta, si deve eseguire anche la valutazione neuropsicologica post-operatoria, la quale è una parte integrante del *follow up* e dovrebbe indagare nuovamente tutti gli aspetti della funzione cognitiva e comportamentale valutati prima della chirurgia, tenendo conto anche della tipologia di intervento chirurgico che è stato svolto e dell'esito dello stesso sulle crisi post-operatorie⁸¹.

3.3.3.7 Valutazione psichiatrica

I disturbi psichiatrici più frequentemente diagnosticati nei pazienti epilettici sono depressione, ansia, mania, allucinazioni e deliri; essi possono verificarsi indipendentemente dalle crisi epilettiche o possono far parte delle stesse³⁶. Il disturbo psichiatrico maggiormente diagnosticato nei pazienti epilettici è la depressione, in quanto si riscontra in una percentuale di pazienti che varia tra il 19%

e il 62% nei vari studi; essa è molto spesso diagnosticata nei pazienti affetti da epilessia del lobo temporale associata a sclerosi ippocampale sinistra⁸². In generale, diversi studi dimostrano come i disturbi psichiatrici siano più frequentemente diagnosticati nei pazienti affetti da epilessia del lobo temporale piuttosto che nei pazienti affetti da epilessia extra-temporale. Non si è a conoscenza del meccanismo fisiopatologico comune all'epilessia e ai disturbi psichiatrici, ma si suppone che essi possano avere lo stesso substrato neuropatologico, una predisposizione genetica correlata e un'associazione con i disturbi del neurosviluppo. I disturbi psichiatrici potrebbero anche essere legati alle conseguenze dell'attività elettrica critica e intercritica, ma anche della terapia farmacologica dell'epilessia.

La prevalenza della comorbidità psichiatrica rilevata nei pazienti valutati per la chirurgia resettiva dell'epilessia del lobo temporale è relativamente alta, con una variazione dal 30% al 70%; proprio per questo motivo, vi è una crescente necessità di incorporare la valutazione psicopatologica nell'iter pre-chirurgico. Nonostante ciò, ad oggi essa viene spesso eseguita esclusivamente nei pazienti che hanno un'anamnesi personale positiva per disturbi psichiatrici o che presentano dei sintomi psicopatologici in atto. L'importanza della valutazione psicopatologica risiede anche nel fatto che la presenza di disturbi psichiatrici nel pre-operatorio sia associata ad un peggior *outcome* post-operatorio in termini di libertà dalle crisi⁸³.

3.3.3.8 Indagini pre-chirurgiche invasive

Nel 20% dei pazienti candidati alla chirurgia, la localizzazione non invasiva della zona epilettogena rimane incerta; di conseguenza, in casi selezionati si può ricorrere all'esecuzione dell'EEG intracranico (iEEG)⁶⁵. L'EEG invasivo è indicato quando vi è una discordanza tra i dati elettroclinici e del *neuroimaging*, quando la zona epilettogena è localizzata in prossimità di aree funzionali, con conseguente rischio di compromissioni neurologiche post-operatorie, e quando è necessario stabilire in maniera più precisa i confini dell'asportazione chirurgica⁸⁴. L'iEEG può essere eseguito mediante diverse modalità, sulla base degli elettrodi impiegati e della tecnica scelta. Inoltre, l'iEEG può essere svolto prima della resezione chirurgica o proprio nel contesto intraoperatorio, mediante l'elettrocorticografia (ECoG) intraoperatoria⁸⁵.

L'iEEG viene generalmente eseguito mediante la stereoelettroencefalografia (SEEG), la quale è una tecnica ben tollerata e con un basso tasso di complicanze (pari al 2%)⁶⁵. In particolare, la SEEG è una tecnica di registrazione invasiva dell'attività elettrica cerebrale, operata mediante elettrodi intracerebrali che vengono impiantati tramite stereotassi. Questi ultimi consentono di raggiungere strutture sia superficiali che a varia profondità, incluse le lesioni evidenziate mediante il *neuroimaging*. La sede dell'impianto di tali elettrodi è individualizzata sul singolo paziente, in quanto dipende dall'ipotesi formulata in merito alla zona epilettogena e mira ad indagare la sede di origine della scarica, le sedi coinvolte nella sua diffusione e organizzazione e anche le eventuali regioni contigue ad elevato significato funzionale. All'esecuzione del SEEG viene solitamente associata la ripresa video del paziente, sia durante la veglia che durante il sonno notturno, al fine di documentare almeno un episodio critico spontaneo^{36,84}. La SEEG consente di esplorare regioni lontane e non richiede l'esecuzione di una craniotomia per il posizionamento degli elettrodi. L'indagine con SEEG esita nella decisione di procedere con un intervento chirurgico nell'85-90% dei pazienti che la eseguono⁸⁴.

In alternativa alla SEEG, possono essere utilizzati anche gli elettrodi subdurali, i quali vengono posizionati a livello della superficie cerebrale, sotto alla dura madre³⁶. Tali elettrodi possono essere delle strisce o delle griglie, sulla base della grandezza dell'area corticale che deve essere studiata. Mentre le strisce vengono inserite attraverso uno o più fori, le griglie sono posizionate mediante craniotomia e apertura della dura madre. Le principali complicanze associate all'inserimento degli elettrodi subdurali sono le infezioni, ma vi è anche il rischio di emorragie intracraniche, edema cerebrale e fistola liquorale⁸⁴.

3.3.4 Intervento chirurgico

Le indicazioni all'intervento chirurgico per l'epilessia sono:

- Crisi farmacoresistenti;
- Crisi che compromettono significativamente la qualità di vita;
- Concordanza dei dati anatomico-elettro-clinici nella localizzazione della zona epilettogena;

- Rischio di deterioramento cognitivo nei pazienti pediatrici;
- Rapporto rischio/beneficio accettabile.

Al contrario, le controindicazioni all'intervento sono:

- Epilessia genetica generalizzata o epilessia con specifiche eziologie genetiche;
- Malattia sistemica o neurologica progressiva;
- Psicosi e problemi comportamentali che potrebbero influire in modo negativo durante la valutazione pre-chirurgica o in previsione della riabilitazione post-intervento chirurgico;
- Deficit cognitivo e di memoria da parte delle strutture controlaterali rispetto alla zona epilettogena.

Di conseguenza, l'ideale candidato alla chirurgia resettiva dell'epilessia è affetto da un'epilessia focale di recente insorgenza, associata a lesioni chiaramente identificate mediante la valutazione pre-chirurgica e ad una zona epilettogena che è localizzata al di fuori delle aree corticali eloquenti⁸⁶.

La chirurgia resettiva standard del lobo temporale può essere eseguita mediante due interventi, ovvero la cortico-amigdal-ippocampectomia o lobectomia temporale anteriore, la quale comporta la resezione delle strutture temporali mesiali e della porzione anteriore del lobo temporale, e la amigdal-ippocampectomia selettiva, la quale comporta la sola resezione delle strutture temporali mesiali³⁶. Una recente metanalisi⁸⁷ ha evidenziato come non esista una differenza significativa, in termini di probabilità di ottenere la libertà dalle crisi epilettiche, tra la lobectomia temporale anteriore e l'amigdal-ippocampectomia. Tuttavia, l'analisi dei sottogruppi ha dimostrato che la lobectomia temporale anteriore ha permesso di ottenere una più alta probabilità di raggiungere la libertà dalle crisi rispetto alla amigdal-ippocampectomia eseguita mediante approccio transsilviano, mentre non è stata riscontrata nessuna differenza tra gli approcci nel caso in cui l'amigdal-ippocampectomia venisse eseguita mediante approccio transcorticale.

I fattori predittivi di *outcome* favorevole sono la presenza di una storia di crisi febbrili in età pediatrica, l'età precoce al momento dell'intervento, una bassa frequenza delle crisi prima dell'intervento, l'assenza di crisi tonico-cloniche focali

o bilaterali, la rilevazione di una bassa attività metabolica mediante la 18F-FDG-PET coerente con quella che si sospetta essere la zona epilettogena e l'evidenza di sclerosi dell'ippocampo, di lesioni epilettogene a livello delle strutture temporali mesiali alla RM o di altre patologie strutturali rilevabili istologicamente. Altri fattori predittivi positivi sono dati dall'assenza di comorbidità psichiatrica, ma anche dall'assenza di attività epilettiforme intercrtica e caratteristiche cliniche suggestive di un coinvolgimento controlaterale o extra-temporale⁸⁶.

3.3.4.1 Lobectomia temporale anteriore

Come anticipato, la lobectomia temporale anteriore (ATL), anche nota come cortico-amigdalo-ippocampectomia, prevede la resezione delle strutture temporali mesiali, quali uncus, amigdala e ippocampo, insieme alla resezione della porzione anteriore del neocortex temporale. Attualmente, la lobectomia temporale anteriore è lo standard di riferimento del trattamento chirurgico per l'epilessia del lobo temporale farmaco-resistente. Nel caso dei pazienti affetti da epilessia del lobo temporale associata a sclerosi dell'ippocampo, la lobectomia temporale anteriore consente infatti di raggiungere una libertà dalle crisi a lungo termine in circa il 70% (62-83%) dei pazienti⁸⁸. L'asportazione del neocortex in associazione all'asportazione delle strutture temporali è sempre da preferirsi nei pazienti che presentano alterazioni radiologiche o elettro-cliniche che coinvolgono anche la corteccia.

Per eseguire la lobectomia temporale anteriore, il paziente è in posizione supina, la testa è ruotata verso la spalla controlaterale di 60-90° e il vertice viene inclinato verso il basso a sufficienza per facilitare l'accesso alle strutture temporali mesiali. L'intervento prevede l'esecuzione di una craniotomia temporale; si procede quindi mediante un'incisione a forma di punto interrogativo, la quale inizia a livello dello zigomo e sale al di sopra dell'orecchio, estendendosi anteriormente lungo la linea temporale superiore. Si effettua poi una craniotomia temporale, in modo da esporre il lobo temporale anteriore e una porzione di corteccia al di sopra della scissura di Silvio; la dura madre viene poi aperta con un'incisione a ferro di cavallo. La resezione della corteccia laterale si estende posteriormente a partire dal polo, seguendo T2, per circa 5-5,5 cm a livello del lato non dominante o per 4-4,5 cm a

livello del lato dominante, in modo da evitare di causare un deficit linguistico post-operatorio. Si procede con l'asportazione della neocortex fino ad ottenere al limite posteriore l'apertura del corno temporale del ventricolo laterale. Completata la separazione tra la pia e l'aracnoide, la corteccia temporale può essere rimossa *en bloc*; ciò comporta la rimozione della neocorteccia temporale, compresi T1 (giro temporale superiore), T2 (giro temporale medio), T3 (giro temporale inferiore) e giro fusiforme. Il procedimento successivo consiste nella disconnessione della testa dell'ippocampo dall'uncus anteriormente e inferiormente, rimuovendo parte dell'amigdala. La disconnessione dell'ippocampo posteriore si esegue a partire dalla fessura corioidea, andando lateralmente verso il tentorio. Infine, si rimuove la parte superiore dell'amigdala⁸⁹. La tecnica appena descritta consente la rimozione di una grande quantità di tessuto epilettogeno, permette un'ottima esposizione delle strutture mesiali e non implica un'importante compromissione vascolare⁹⁰.

L'estensione della resezione dell'ippocampo è controversa, in quanto più ci si spinge posteriormente più cresce il rischio di lesione delle radiazioni ottiche. Normalmente una resezione di 2,5-3,5 cm di ippocampo è sufficiente nelle ATL. Tuttavia, è stata osservata una correlazione tra una maggiore estensione della resezione dell'ippocampo e un *outcome* di classe I di Engel⁹¹. La mortalità associata all'intervento di lobectomia temporale anteriore è molto bassa, in quanto minore dell'1%; allo stesso modo, anche il tasso di complicanze neurologiche gravi è basso (1%)⁸⁸.

3.3.4.2 Amigdalo-ippocampectomia selettiva

L'amigdalo-ippocampectomia selettiva è una tecnica chirurgica sviluppata negli anni '80 che prevede la preservazione della corteccia temporale laterale in misura variabile. Tale tecnica è stata sviluppata al fine di conservare il più possibile la neocorteccia temporale funzionale e di ridurre al minimo la comparsa di complicanze post-operatorie⁸⁸. Per raggiungere le strutture temporo-mesiali si utilizzano diversi possibili approcci, ovvero transsilviano e subtemporale, i quali hanno il comune obiettivo di preservare la neocorteccia laterale, andando ad asportare esclusivamente ippocampo, amigdala, uncus e giro paraippocampale. In particolare, l'approccio subtemporale prevede l'esecuzione di una craniotomia

convenzionale, con successiva corticectomia di 2,0-3,0 cm, seguendo la porzione superiore di T2 (giro temporale medio); l'estensione posteriore della corticectomia corrisponde poi al solco centrale. Il principale vantaggio dell'amigdalo-ippocampectomia subtemporale consiste nel fatto che essa consente la completa conservazione dei fascicoli uncinato e fronto-occipitale inferiore, i quali sono implicati nella funzione del linguaggio, e anche dell'ansa di Meyer. Al contrario, l'approccio transsilviano prevede l'accesso alle strutture mesiali mediante l'apertura della scissura silviana, attraversando i fascicoli uncinato e fronto-occipitali inferiori e, di conseguenza, aumentando significativamente il rischio di deficit post-operatori a carico del campo visivo^{90,92}.

3.3.4.3 *Complicanze dell'intervento chirurgico*

La mortalità operatoria è prossima allo zero, mentre l'incidenza delle complicanze è molto bassa, aggirandosi tra il 2,9% e l'8,4%. Le complicanze chirurgiche sono: fistola liquorale (8,5%), meningite asettica (3,6%), infezione batterica (3%) ed ematoma intracranico (2,5%). Le fistole liquorali (14,3% vs 4,3%), la meningite asettica (5,8% vs 3,4%), gli ematomi intracranici (4,0% vs 2,0%) e le infezioni (3,9% vs 1,9%) sono riscontrate più frequentemente nei bambini. In meno dell'1% di casi si possono verificare altre complicanze, come trombosi venosa profonda, embolia polmonare, infezione extracranica e idrocefalo.

In merito alle complicanze neurologiche, quelle minori occorrono nel 10,9% dei pazienti, mentre quelle maggiori nel 4,7%; le complicanze minori si verificano il doppio nei bambini rispetto a quanto accade negli adulti. La più frequente complicanza neurologica post-operatoria consiste in un deficit minore del campo visivo, ovvero pari ad un quadrante o meno; esso è stato riscontrato nel 12,9% dei pazienti. Altre complicanze sono i deficit minori (2,1%) e maggiori (0,4%) dei nervi cranici, la disfagia minore o temporanea (3,7%) e maggiore (0,8%), l'emiparesi minore o temporanea (3,3%) e maggiore o permanente (1,8%)⁹³.

Per quanto riguarda i disturbi psichiatrici, i predittori più importanti dell'esito psichiatrico dopo l'intervento chirurgico sono l'ottenimento della libertà dalle crisi e l'eventuale presenza di una storia psichiatrica pre-chirurgica. Mentre i deficit globali della memoria si verificano in meno dell'1% dei pazienti, i deficit della

memoria verbale in seguito a resezioni a carico dell'emisfero dominante costituiscono un'importante complicanza post-operatoria (25-50% dei pazienti). I principali predittori per lo sviluppo di un deficit a carico della memoria verbale post-operatoria sono l'età più tardiva di insorgenza delle crisi e la funzionalità del lobo temporale mesiale. Al contrario, in seguito a resezioni a carico dell'emisfero non dominante possono verificarsi dei deficit della memoria visuo-spaziale (6-32%). Il deficit del linguaggio più frequente che si presenta in seguito a resezioni a carico dell'emisfero dominante è la difficoltà nel nominare⁹¹.

3.3.5 *Outcome* chirurgico

L'*outcome* chirurgico viene valutato ad intervalli seriatati, nonostante non esista un'indicazione definita in merito al *timing* dei controlli, agli esami da svolgere e alla gestione della terapia. Attualmente, la valutazione dell'*outcome* chirurgico è svolta mediante due sistemi classificativi, ovvero la scala di Engel e la scala dell'*International League Against Epilepsy* (ILAE)³⁶.

3.4 PET/MRI ibrida

La 18F-FDG PET/MRI ibrida è una tecnica di *imaging* non invasiva che è stata sviluppata recentemente e che consente l'acquisizione simultanea di immagini funzionali basate sul metabolismo del glucosio (mediante PET) e immagini morfologiche dell'encefalo (mediante RM), nelle stesse condizioni fisiologiche e psicologiche.

La necessità di sviluppare tale nuova tecnica di *imaging* nasce dal fatto che circa il 30-40% dei pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente presenta immagini RM negative, ovvero prive di anomalie; in tale categoria di pazienti, la 18F-FDG PET si è rivelata uno strumento utile per individuare la zona epilettogena e le lesioni ad essa associate, le quali appaiono come aree di ipometabolismo. In generale, anche nel caso di pazienti con epilessia focale e immagini RM positive, la sovrapposizione (*co-registration*) tra l'*imaging* morfologico della RM e l'*imaging* funzionale della PET è indicata, in quanto facilita la localizzazione non invasiva delle lesioni epilettogene e contribuisce alla gestione chirurgica dei pazienti. Tuttavia, la tecnica della sovrapposizione viene svolta utilizzando immagini acquisite con due

macchinari e in tempi diversi, associate ad eventuali artefatti di movimento. Vi è il rischio che tali acquisizioni asincrone introducano un *bias* nella localizzazione esatta della zona epilettogena e influenzino in modo negativo il processo diagnostico.

Dunque, il vantaggio della 18F-FDG PET/MRI ibrida consiste proprio nell'acquisire contemporaneamente le immagini strutturali e funzionali delle anomalie, con un miglior contrasto dei tessuti molli e una minima esposizione alle radiazioni per il paziente⁹⁴. Soltanto il sistema ibrido 18F-FDG PET/MRI fornisce informazioni funzionali associate in tempo reale allo stato patologico, il quale potrebbe subire dei cambiamenti tra i due studi di *imaging* con RM e PET eseguiti separatamente⁹⁵. È stato osservato che, anche nelle persone sane, l'ora del giorno può influenzare le misure anatomiche del cervello, comprese quelle di materia grigia, materia bianca e liquido cerebrospinale; dal mattino alla sera si verifica infatti una riduzione significativa del volume cerebrale apparente. Tali modifiche sono evidenti soprattutto nei lobi parietale e frontale, elemento degno di nota in quanto essi sono frequentemente sede di lesioni epilettogene nei pazienti affetti da epilessia⁹⁶.

In quest'ottica, la 18F-FDG PET/MRI ibrida potrebbe essere utilizzata nell'iter pre-chirurgico nei casi lesionali e non, garantendo una maggior sensibilità nell'individuazione delle potenziali zone epilettogene⁹⁷. Infatti, un grande vantaggio della 18F-FDG PET/MRI ibrida consiste nel superare le limitazioni intrinseche della PET, come la presenza di artefatti di movimento, i quali deteriorano significativamente la risoluzione dell'immagine, proprio grazie alle immagini RM acquisite simultaneamente⁹⁵. La 18F-FDG PET/MRI ibrida combina in un unico esame il miglior contrasto dei tessuti molli garantito dalla RM e la caratterizzazione metabolica che si ottiene tramite PET⁹⁸.

È stato osservato che la 18F-FDG PET/MRI ibrida offre una maggiore precisione rispetto alla sovrapposizione delle immagini di RM e PET, grazie ad una maggiore qualità dell'immagine. Ciò consente di ridurre la quota di errori interpretativi da parte dei medici che refertano tali esami⁹⁹.

Una meta-analisi del 2023⁹⁴ ha evidenziato come la rilevazione di lesioni epilettogene refrattarie mediante 18F-FDG PET/MRI ibrida sia associata ad un *outcome* positivo nel 71% dei pazienti sottoposti all'intervento di chirurgia resettiva; in aggiunta, tale tasso è 1,27 volte più alto nel caso della chirurgia del lobo temporale rispetto a quella extra-temporale. In particolare, con *outcome* “positivo” si intende l'assenza di crisi in un intervallo di tempo post-operatorio pari ad almeno 12 mesi; ciò corrisponde ad un risultato di classe I di Engel o di classe 1-2 secondo la classificazione dell'ILAE. La 18F-FDG PET/MRI ibrida potrebbe confermarsi come il test più sensibile per la rilevazione delle lesioni che, se asportate, permettono di ottenere un controllo delle crisi¹⁰⁰.

Nello specifico, si è visto che l'ottenimento della libertà dalle crisi è fortemente associato al riscontro alla 18F-FDG PET/MRI ibrida di un ipometabolismo focale a livello del lobo temporale anteriore ipsilaterale; al contrario, le crisi epilettiche post-operatorie sono tipicamente associate ad un ipometabolismo al di fuori di tale regione, come in sede extra-temporale o temporale controlaterale¹⁰¹.

Un recente studio del 2021⁹⁷ si è posto l'obiettivo di indagare il potenziale effetto dei risultati della 18F-FDG PET/MRI ibrida sulla presa di decisioni da parte del *team* di medici che segue pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente, sia lesionale che non. È stato osservato che la 18F-FDG PET/MRI ibrida ha influenzato in modo significativo le decisioni mediche, in quanto ha incrementato la sensibilità della RM cerebrale nel 60% dei casi del gruppo non lesionale e nel 33% dei pazienti con epilessia lesionale.

Si è dimostrato che la 18F-FDG PET/MRI ibrida ha una sensibilità pari al 78-82%, più elevata rispetto alla RM (71-77%) e alla PET (68-71%) usate singolarmente⁹⁸. La 18F-FDG PET/MRI ibrida si è rivelata utile soprattutto per differenziare i pazienti tra coloro idonei per la prosecuzione con trattamento invasivo e coloro non operabili; l'esecuzione della PET è infatti molto importante per la selezione dei pazienti non operabili, rivelandosi come un essenziale supporto aggiuntivo per la presa delle decisioni cliniche¹⁰².

Inoltre, si è visto che i risultati della 18F-FDG PET/MRI ibrida consentono di evitare in determinati pazienti l'esecuzione di indagini invasive pre-chirurgiche,

come la SEEG, riducendo così le potenziali complicanze e i costi ad esse associati. Nei pazienti in cui fosse comunque necessario procedere con indagini invasive nel contesto dell'iter pre-chirurgico, è stato osservato che la 18F-FDG PET/MRI ibrida ha consentito una maggiore accuratezza nell'impianto degli elettrodi della SEEG⁹⁹. È infatti essenziale che l'ipotesi riguardo la localizzazione della zona epilettogena utilizzata per il posizionamento degli elettrodi sia il più precisa e focalizzata possibile, in quanto la copertura delle strutture cerebrali tramite SEEG è limitata e il rischio di complicanze si alza all'aumentare del numero di elettrodi impiantati¹⁰³.

Uno studio del 2020¹⁰³ ha evidenziato come la 18F-FDG PET/MRI ibrida abbia contribuito ad evidenziare zone epilettogene non identificate prima, specialmente alcune aree ipometaboliche; in aggiunta, si è visto che la concordanza nella localizzazione tra la 18F-FDG PET/MRI ibrida e la SEEG abbia consentito di ottenere un *outcome* più favorevole.

Nel caso dei pazienti pediatrici, la superiorità della 18F-FDG PET/MRI ibrida risiede nella riduzione dell'esposizione alle radiazioni (rispetto alla PET-TAC) e della durata dell'anestesia o della sedazione¹⁰⁴. Tuttavia, il metabolismo cerebrale del glucosio e gli stati funzionali del SNC subiscono dei cambiamenti dinamici durante lo sviluppo cerebrale; di conseguenza, è importante tenere conto del fatto che le differenti dimensioni cerebrali e i discordanti modelli di metabolismo tra un paziente pediatrico e l'altro potrebbero causare degli artefatti importanti nelle immagini⁹⁵.

Uno studio di coorte prospettico del 2020¹⁰⁵ ha osservato come, nell'impiego della 18F-FDG PET/MRI ibrida, potrebbe essere più indicato l'utilizzo di un tempo di acquisizione dell'immagine ritardato rispetto ad un tempo precoce. Tale metodica consiste nel *Dual Time Point Imaging* (DTPI), la quale prevede l'esecuzione di due acquisizioni statiche, una in un tempo precoce, ovvero 45-60 minuti dopo l'iniezione del 18F-FDG, e una in un tempo ritardato, il quale è dell'ordine di ore. Secondo le attuali conoscenze, le aree cerebrali ipometaboliche in fase intercristica sono indicative di zone epilettogene; ciò accade in quanto, a lungo termine, le crisi epilettiche ricorrenti provocano anomalie morfologiche e funzionali aggiuntive a carico delle cellule neuronali, che esitano in una minore assunzione di 18F-FDG a

livello della zona epilettogena¹⁰⁶. Applicando un ritardo nell'acquisizione delle immagini alla 18F-FDG PET/MRI ibrida, si è osservato che sia la zona epilettogena che la regione sana controlaterale vanno incontro ad un aumento dell'assunzione del 18F-FDG, ma che tale aumento è inferiore nell'area lesionale rispetto all'area sana. Dunque, l'interpretazione delle immagini prese ad un tempo ritardato rende più facile identificare l'ipometabolismo della zona epilettogena¹⁰⁵.

4 SCOPO DELLO STUDIO

La 18F-FDG PET/MRI ibrida è uno strumento di recente introduzione, di cui la rete ospedaliera del territorio nazionale non è tuttora diffusamente fornita. Di conseguenza, non è ancora stato completamente stabilito il valore aggiunto di questa nuova tecnica di *imaging* rispetto alla PET-TAC tradizionale con co-registrazione alla risonanza magnetica nello studio dei pazienti affetti da epilessia.

Lo studio mira alla valutazione dell'*imaging* pre-operatorio ottenuto mediante la 18F-FDG PET/MRI ibrida nei pazienti affetti da epilessia del lobo temporale inseriti nel programma di chirurgia dell'epilessia, ponendolo in correlazione con l'*outcome* clinico ed elettroencefalografico dopo l'intervento di lobectomia temporale anteriore, trattati dal 2019 al 2023 presso l'U.O.C. di Neurochirurgia Pediatrica e Funzionale dell'Azienda Ospedale-Università di Padova.

L'obiettivo è quello di comprendere se l'introduzione di tale tecnica, ipotizzando sensibilità e specificità aggiuntive nell'identificazione della zona epilettogena, possa condurre all'ottenimento di un miglior *outcome* post-operatorio, ovvero ad un miglior controllo delle crisi.

Il lavoro svolto è stato suddiviso in due fasi principali:

- Revisione sistematica della letteratura;
- Studio retrospettivo condotto presso l'Azienda Ospedale-Università di Padova.

5 MATERIALI E METODI

5.1 Revisione sistematica della letteratura

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura, in accordo con le linee guida *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).

5.1.1 Ricerca della letteratura

Le parole chiave utilizzate per la ricerca sistematica della letteratura sono: “(Hybrid PET/MRI OR Combined PET/MRI OR Simultaneous PET/MRI) AND (Epilepsy Surgery)”.

La ricerca della letteratura è stata effettuata sui *database* elettronici PubMed e Scopus nell'intervallo di tempo compreso tra i mesi di Novembre 2023 e Aprile 2024.

5.1.2 Selezione degli articoli

I criteri di inclusione degli articoli sono stati:

- Pazienti affetti da epilessia del lobo temporale (TLE) farmaco-resistente;
- Valutazione pre-operatoria dei pazienti mediante l'utilizzo della 18F-FDG PET/MRI ibrida;
- Intervento di lobectomia temporale anteriore.

I criteri di esclusione degli articoli sono stati:

- Pazienti affetti da epilessia extra-temporale;
- Valutazione pre-operatoria dei pazienti mediante RM e 18F-FDG PET in modo non simultaneo, ma con successiva sovrapposizione (*co-registration*) dei dati provenienti dai due macchinari;
- Trattamento chirurgico diverso dalla lobectomia temporale anteriore.

La selezione degli articoli è stata effettuata secondo due fasi consecutive. La prima fase ha previsto un'iniziale valutazione del titolo e dell'*abstract* degli articoli risultanti dalla ricerca, con una successiva rimozione di quelli che non erano

pertinenti, in quanto non presentavano i criteri di inclusione, e di quelli che non erano adatti, in quanto contenevano dei criteri di esclusione. La seconda fase ha invece previsto l'analisi *full text* degli articoli degli studi potenzialmente ammissibili. Sono infine stati inclusi in questa revisione narrativa esclusivamente gli studi che rispettavano tutti i criteri di selezione.

In merito alla tipologia di studi inclusi, in mancanza di studi longitudinali, come studi controllati e randomizzati, *crossover*, a singolo braccio o *case-series*, sono stati inclusi degli studi retrospettivi. In aggiunta, si sottolinea come non siano state imposte restrizioni in merito a lingua e data di pubblicazione.

5.1.3 Estrazione e sintesi dei dati

I dati estratti dagli articoli selezionati per questa revisione sono:

- Dati bibliografici: autori, anno di pubblicazione, DOI;
- Numerosità della popolazione studiata;
- Dati demografici dei pazienti: età e sesso;
- Risultati dell'imaging mediante 18F-FDG PET/MRI ibrida;
- Durata del *follow up*;
- *Outcome* post-operatorio.

I dati raccolti dagli studi inclusi in questa revisione narrativa della letteratura sono stati inseriti in tabelle Excel per essere confrontati.

5.1.4 Analisi statistica

Si è scelto di eseguire un'analisi statistica descrittiva, mediante media aritmetica, deviazione standard, errore standard della media e mediana.

5.2 Studio retrospettivo

5.2.1 Tipologia di studio

Si è scelto di eseguire uno studio retrospettivo, ovvero uno studio osservazionale in cui sono stati analizzati dei dati la cui raccolta è avvenuta dopo che i pazienti sono

stati sottoposti ad un determinato trattamento, a partire dalle cartelle cliniche elettroniche.

5.2.2 Popolazione di studio

I pazienti oggetto di studio sono stati operati presso l'U.O.C. di Neurochirurgia Pediatrica e Funzionale dell'Azienda Ospedale-Università di Padova tra il 2019 e il 2023.

I criteri di inclusione sono stati:

- Pazienti affetti da epilessia del lobo temporale lesionale;
- Valutazione pre-operatoria mediante 18F-FDG PET/MRI ibrida;
- Intervento di lobectomia temporale anteriore.

Al contrario, i criteri di esclusione sono stati:

- Pazienti affetti da epilessia extra-temporale;
- Pazienti affetti da epilessia non lesionale;
- Pazienti che non sono stati valutati nell'iter pre-operatorio mediante la 18F-FDG PET/MRI ibrida.

La popolazione di studio è composta da 10 pazienti, di età compresa tra i 9 e i 55 anni, tutti affetti da epilessia del lobo temporale lesionale e sottoposti all'intervento chirurgico di lobectomia temporale anteriore. Come da criteri di inclusione, tutti i pazienti facenti parte della popolazione sono stati valutati mediante l'utilizzo della 18F-FDG PET/MRI ibrida nel contesto dell'iter pre-chirurgico.

5.2.3 Raccolta dei dati

I dati di tutti i pazienti all'interno della popolazione sono stati raccolti tramite la documentazione clinica elettronica su *E-Health Galileo*.

Per ciascun paziente della popolazione di studio, si è scelto di valutare:

- Dati demografici: sesso ed età;
- Caratteristiche dell'epilessia: esordio, durata, tipologia di epilessia e notizie cliniche aggiuntive;
- Indagini pre-operatorie: video-EEG, RM e 18F-FDG PET/MRI ibrida;

- Chirurgia: tipologia di intervento e complicanze della chirurgia;
- Diagnosi istologica della lesione rimossa;
- Durata del *follow up*;
- *Outcome* clinico-epilettologico post-chirurgico secondo le classificazioni ILAE e di Engel.

I dati raccolti sono stati inseriti in tabelle Excel per essere confrontati.

Lo studio retrospettivo è stato condotto dopo aver ottenuto il consenso da parte del comitato etico e in accordo con la dichiarazione di Helsinki.

5.2.4 PET/MRI ibrida

La valutazione pre-operatoria dei pazienti oggetto di questo studio è stata eseguita mediante lo strumento di 18F-FDG PET/MRI ibrida *Siemens Biograph mMR*, con campo statico 3T. Si tratta di un sistema all'avanguardia che permette appunto di combinare una RM 3T all'imaging molecolare della PET. La simultaneità con cui le immagini sono prese consente di ottenere:

- Allineamento spaziale: si raccoglie un fotogramma di riferimento che consente di avere una registrazione spaziale precisa;
- Riduzione degli effetti del movimento: ciò consente di eliminare la gran parte degli artefatti di movimento che si sarebbero ottenuti mediante la sovrapposizione delle immagini;
- Co-registrazione temporale: l'acquisizione contemporanea dei processi funzionali e metabolici permette una buona comprensione dei processi fisiologici e una valutazione precisa e accurata della patologia.

Di seguito, si elencano alcune caratteristiche tecniche del tomografo PET/MRI *Siemens Biograph mMR*¹⁰⁷:

- Campo magnetico statico 3T esercitato da un magnete superconduttore in niobio-titanio, il quale ha una lunghezza di 163 cm e un'apertura di 60 cm;
- Lunghezza tomografo: 199 cm;
- Peso sistema: 9 tonnellate;
- Spazio minimo necessario: 33 m²;

- Potenza gradienti: 45 mT/m, a 200 T/m · s;
- Magnete a superconduttore, tecnologia “*zero helium boil-off*”;
- Rivelatori: cristalli LSO 4x4x20mm, risoluzione spaziale 4,4 mm.

Il tomografo PET/MRI *Siemens Biograph mMR* esegue in modo simultaneo le indagini RM e PET, utilizzando, rispettivamente, un campo magnetico e raggi γ . Le due macchine sono posizionate in modo concentrico, con la RM all'esterno e la PET all'interno; il diametro interno del tomografo è minore rispetto a quello di una RM convenzionale, proprio a causa del maggior spessore dello stesso, dato dalla sovrapposizione delle due diverse macchine. Le acquisizioni delle immagini avvengono secondo volumi standard.

L'esecuzione dell'esame richiede la somministrazione di un radiofarmaco, ovvero del ^{18}F -FDG (fluorodesossiglucosio), tramite un'iniezione endovenosa. Tale radiofarmaco, specialmente nella popolazione pediatrica, viene somministrato pro chilo, con una dose pari a 3 MBq/kg. Successivamente, vi è un tempo di attesa necessario all'acquisizione del radiofarmaco da parte dei tessuti; esso corrisponde a circa 60 minuti. Nel caso di pazienti pediatrici o non collaboranti, potrebbe essere necessario eseguire l'indagine sotto sedazione; ciò richiede l'intervento del medico anestesista. Se possibile, l'esame viene eseguito in assenza di stimoli visivi e sonori. Il tempo di acquisizione delle immagini è solitamente pari a 40 minuti. L'elaborazione delle immagini RM è eseguita dal neuroradiologo, mentre l'elaborazione dei risultati della PET è a carico del medico nucleare.

5.2.5 Tipologia di intervento chirurgico

Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti all'intervento chirurgico di lobectomia temporale anteriore, il quale ha previsto la rimozione della corteccia temporale anteriore, dell'amigdala e dell'ippocampo.

5.2.6 *Outcome* di interesse

La valutazione dell'*outcome* chirurgico è svolta mediante due sistemi classificativi, ovvero la scala di Engel e la scala dell'*International League Against Epilepsy* (ILAE).

5.2.6.1 Classificazione ILAE

La classificazione dell'ILAE è stata proposta nel 2001 per far fronte ad alcuni svantaggi dell'ampiente utilizzata classificazione di Engel e prevede la valutazione post-operatoria del paziente su base annuale, consentendo quindi di tener conto della frequenza annuale delle crisi.

La sottostante *Figura 3* mostra la classificazione ILAE dell'*outcome* epilettologico post-chirurgico.

Classificazione ILAE
Classe 1: completa libertà da crisi; assenza di auro
Classe 2: solo auro; non altre crisi
Classe 3: da 1 a 3 crisi per anno; presenza/assenza di auro
Classe 4: da 4 crisi per anno a riduzione del 50% rispetto alla frequenza di crisi pre-intervento; presenza/assenza di auro
Classe 5: da meno del 50% di riduzione della frequenza delle crisi al 100% di incremento della frequenza crisi rispetto alla frequenza di crisi pre-intervento; presenza/assenza di auro
Classe 6: più del 100% di incremento in frequenza delle crisi rispetto alla frequenza di crisi pre-intervento; presenza/ di auro

Figura 3: Classificazione ILAE dell'outcome epilettologico post-operatorio (LICE, 2020 ³⁶)

Come si osserva nell'immagine, le classi da 1 a 3 fanno riferimento agli eventi assoluti di crisi post-operatorie, mentre le classi da 4 a 6 fanno riferimento ai cambiamenti relativi rispetto alla condizione pre-operatoria, basandosi su un periodo definito prima dell'intervento chirurgico¹⁰⁸.

5.2.6.2 Classificazione di Engel

La sottostante tabella in *Figura 4* mostra la classificazione di Engel per descrivere l'*outcome* epilettologico.

Classificazione di Engel	
Classe I: libertà da crisi ^(a)	
A:	completa libertà da crisi dall'intervento
B:	crisi parziali semplici non disabilitanti dopo l'intervento
C:	alcune crisi disabilitanti dopo l'intervento ma libertà da crisi disabilitanti da almeno 2 anni
D:	crisi convulsive esclusivamente in corso di riduzione terapia antiepilettica
Classe II: rare crisi disabilitanti ("sostanziale libertà da crisi")	
A:	iniziale libertà da crisi, successive crisi rare
B:	rare crisi disabilitanti dopo chirurgia
C:	più che rare crisi disabilitanti dopo chirurgia, ma crisi rare per almeno 2 anni
D:	crisi esclusivamente notturne
Classe III: significativo miglioramento ^(b)	
A:	riduzione significativa delle crisi
B:	prolungato intervallo di libertà da crisi, che supera la metà del periodo di follow-up ma non meno di 2 anni
Classe IV: miglioramento non significativo ^(b)	
A:	riduzione significativa delle crisi
B:	non sostanziali modifiche rispetto al periodo pre-intervento
C:	peggioramento delle crisi
^(a)	ad esclusione delle crisi acute post-operatorie (nel corso delle prime settimane)
^(b)	la definizione di "significativo miglioramento" deve prevedere l'analisi quantitativa di ulteriori dati tra cui la percentuale di riduzione delle crisi, le funzioni cognitive e l'analisi della qualità della vita.

Figura 4: Classificazione di Engel dell'outcome epilettologico post-operatorio (LICE, 2020 ³⁶)

Come si può osservare, i pazienti rientrano in classe I in caso di completa libertà dalle crisi; al contrario, si considera in classe II il paziente che ha rare crisi debilitanti e in classe III il paziente che ha avuto un significativo miglioramento, inteso come un'importante riduzione delle crisi. In classe IV si trovano invece i pazienti che non hanno riscontrato un miglioramento significativo rispetto alla condizione pre-intervento. Dunque, la classificazione di Engel consente di valutare le crisi post-operatorie anche nel contesto delle modifiche a carico della qualità di vita, le quali sono importanti poiché uno degli obiettivi della chirurgia dell'epilessia consiste nel migliorarla, liberando i pazienti dalle crisi invalidanti¹⁰⁹.

La classificazione di Engel è stata criticata poiché si basa su alcuni elementi soggettivi, come il "miglioramento significativo" o le crisi "rare"; essi possono

infatti rendere difficile il confronto tra i diversi centri. Come anticipato, proprio per la presenza di tali elementi è stata proposta una nuova classificazione da parte dell'ILAE. Tuttavia, nonostante la classificazione di Engel presenti degli elementi soggettivi, essa ha comunque un grado accettabile di accordo tra i diversi centri nella valutazione post-chirurgica dei pazienti¹¹⁰.

5.2.7 Analisi statistica

Si è scelto di eseguire un'analisi statistica descrittiva, mediante media aritmetica, deviazione standard, errore standard della media e mediana.

6 RISULTATI

6.1 Revisione sistematica della letteratura

6.1.1 Selezione della letteratura

Il diagramma di flusso degli studi selezionati secondo le linee guida *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) del 2020 si trova nella *Figura 5*.

Degli iniziali 35 studi presenti nei risultati dei due diversi motori di ricerca che si è scelto di utilizzare, sono stati eliminati 10 articoli in quanto duplicati. In aggiunta, sono poi stati esclusi altri 12 articoli mediante la sola lettura di titolo e *abstract*, in quanto non pertinenti. È stata poi scartata anche la più recente metanalisi e revisione sistematica della letteratura⁹⁴, in quanto contenente studi che non rispettano appieno i criteri di inclusione precedentemente stabiliti. Successivamente, è stato analizzato il *full text* di 12 articoli, contenenti studi potenzialmente ammissibili all'interno di questa revisione narrativa. Dunque, si è scelto di escludere altri 6 studi, in quanto non compatibili con i criteri di inclusione o contenenti uno o più criteri di esclusione.

In conclusione, gli studi inclusi in questa revisione narrativa della letteratura sono 7 studi retrospettivi^{99,100,103,106,111-113} che soddisfacevano tutti i criteri di inclusione precedentemente determinati, per un totale di 329 pazienti. Tuttavia, 4^{99,100,111,112} dei 7 studi selezionati includevano pazienti affetti sia da epilessia del lobo temporale (TLE) sia da epilessia extra-temporale (ETLE). Di conseguenza, per questi 4 studi nella valutazione dell'*outcome* post-operatorio si sono selezionati esclusivamente i pazienti affetti da epilessia del lobo temporale, come da criteri di inclusione della revisione narrativa della letteratura. Considerando esclusivamente tali pazienti, il numero totale è pari a 266.

Come anticipato, dagli studi scelti sono stati ricavati il numero dei pazienti, l'età, il sesso, i rilievi all'*imaging* pre-operatorio mediante l'utilizzo della 18F-FDG PET/MRI ibrida, l'intervento chirurgico, l'*outcome* post-operatorio e la durata del *follow up*.

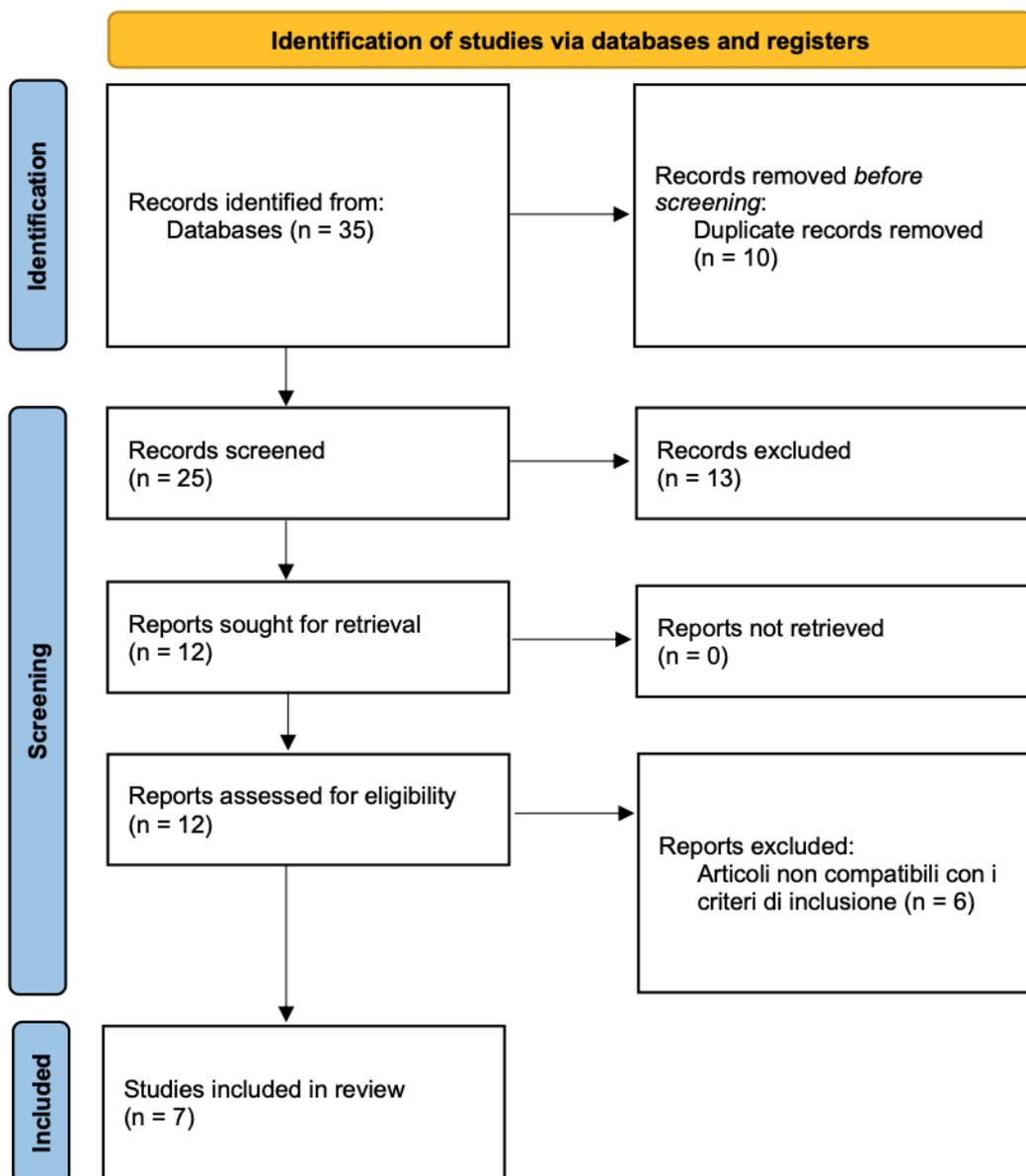


Figura 5: Diagramma di flusso della revisione narrativa della letteratura (PRISMA 2020)

6.1.2 Caratteristiche della popolazione degli studi

6.1.2.1 Numero di pazienti

In totale, i 7 studi esaminati considerano 329 pazienti. Come anticipato, volendo però considerare esclusivamente i pazienti affetti da epilessia del lobo temporale, il numero totale scende a 266. Il numero più grande di pazienti appartenente ad uno¹⁰⁶ dei 7 studi è pari a 73, mentre il numero più piccolo¹⁰⁰ è pari a 21; tuttavia, considerando esclusivamente i pazienti affetti da epilessia del lobo temporale, il numero più piccolo di pazienti è raccolto in un altro studio⁹⁹ ed è pari a 5.

La media di pazienti per studio è pari a $47 \pm 8,83$, mentre la mediana è pari a 42 pazienti. Prendendo in considerazione esclusivamente i pazienti affetti da epilessia del lobo temporale, la media di pazienti per studio è pari a $38 \pm 9,48$, mentre la mediana è pari a 39 pazienti.

6.1.2.2 Aspetti demografici della popolazione

Da ciascuno dei 7 studi si è raccolto il dato dell'età media dei pazienti; di conseguenza, si è svolta una media ponderata delle età medie, la quale è risultata pari a $26,83 \text{ anni} \pm 0,11$. La mediana è invece pari a 27,23. In tutti e 7 gli studi inclusi nella revisione narrativa sono raccolti i dati di pazienti pediatrici e adulti.

Per quanto riguarda il sesso dei pazienti inclusi, la media delle percentuali della popolazione di sesso femminile è pari al 51,41%; vi è quindi una lieve prevalenza di pazienti di sesso femminile.

Nella sottostante *Tabella 1* sono raccolti i dati degli studi inclusi nella revisione narrativa della letteratura in merito a numerosità della popolazione per ogni studio, numerosità della popolazione affetta da TLE, età media in anni e sesso, espresso come percentuale della popolazione femminile.

Studio	Numerosità popolazione	Numerosità popolazione affetta da TLE	Età media (aa)	Sesso femminile (%)
Miao Zhang et,al., 2020 ¹¹¹	42	31	30,24	40,5
Jorge Daniel Oldan et,al., 2018 ¹⁰⁰	21	13	28,37	74,07
Anthime Flaus et,al., 2021 ^{99,112}	17	5	26	64
Kun Guo et,al., 2021 (1) ¹¹²	71	39	25,7	38
Kun Guo et,al., 2021 (2) ¹⁰⁶	73	73	28,04	52,05
Lingling Zhang et,al., 2022 ¹¹¹	66	66	24	34,84

Jingjuan Wang et.al., 2022 ¹¹³	39	39	27,23	56,41
--	----	----	-------	-------

Tabella 1: Popolazione e dati demografici degli studi inclusi nella revisione narrativa.

6.1.2.3 Valutazione pre-operatoria mediante PET/MRI ibrida

Tutti i pazienti inclusi in questa revisione narrativa della letteratura sono stati valutati nel contesto dell'iter pre-operatorio mediante l'utilizzo della 18F-FDG PET/MRI ibrida. È stata fatta particolare attenzione ad escludere tutti gli studi in cui fosse stata eseguita una sovrapposizione (*co-registration*) delle immagini MRI e PET eseguite in momenti e mediante due macchinari diversi.

In particolare, la 18F-FDG PET/MRI ibrida è stata eseguita mediante diversi macchinari:

- In 2 studi^{100,103} è stato utilizzato lo scanner *Siemens Biograph mMR*;
- In 4 studi^{99,106,112,113} è stato utilizzato lo scanner *SIGNA PET-MR (GE Healthcare)*;
- In uno studio¹⁰³ è stato utilizzato il sistema *PET/CT-MRI Discovery MR750 (GE Healthcare)*.

6.1.2.4 Intervento chirurgico

Nei 7 studi selezionati la resezione chirurgica è stata effettuata secondo la localizzazione della zona epilettogena riscontrata alla 18F-FDG PET/MRI ibrida. Avendo selezionato esclusivamente i pazienti affetti da epilessia del lobo temporale, le tecniche di chirurgia resettiva utilizzate sono la lobectomia temporale anteriore e la amigdalolo-ippocampectomia selettiva.

6.1.3 Outcome post-operatorio

In merito alla durata del *follow up*, il periodo minimo è pari a 12 mesi. La durata media del *follow up* in questi 7 studi è pari a 19,87 mesi \pm 3,76, mentre la mediana è pari a 13,6 mesi.

L'*outcome* post-operatorio è stato valutato mediante la classificazione di Engel; l'esito è poi stato suddiviso in una condizione di libertà dalle crisi epilettiche, corrispondente alla classe I di Engel, e in una condizione di mancata libertà dalle

crisi epilettiche, corrispondente alle classi II, III e IV di Engel. Tuttavia, 2^{111,113} dei 7 studi consideravano come buon esito chirurgico esclusivamente la classe IA di Engel, escludendo i pazienti con *outcome* corrispondente alle classi IB, IC e ID di Engel. Di conseguenza, in questa revisione narrativa della letteratura si è scelto di includere nella categoria di pazienti con *outcome* “favorevole” anche i pazienti di tali due studi appartenenti alle classi IB, IC e ID.

Dunque, si è osservato un *outcome* favorevole nel 71,97% dei pazienti affetti da epilessia del lobo temporale, ovvero in 193 pazienti su un totale di 266.

Nella sottostante *Tabella 2* sono raccolti i dati in merito all’*outcome* dei pazienti di ogni studio e alla durata in mesi del *follow up*.

Studio	Totale pazienti affetti da TLE	Outcome favorevole	Outcome favorevole (%)	Durata media follow up (mesi)
Miao Zhang et.al., 2020 ¹¹¹	31	25	80,65	13,6
Jorge Daniel Oldan et.al., 2018 ¹⁰⁰	13	8	61,54	36
Anthime Flaus et.al., 2021 ^{99,112}	5	4	80	12
Kun Guo et.al., 2021 (1) ¹¹²	39	26	66,67	12
Kun Guo et.al., 2021 (2) ¹⁰⁶	73	64	87,67	24
Lingling Zhang et.al., 2022 ¹¹¹	66	40	60,61	29,5
Jingjuan Wang et.al., 2022 ¹¹³	39	26	66,67	12

Tabella 2: Outcome post-operatorio e durata del follow up nei pazienti affetti da epilessia del lobo temporale inclusi nella revisione narrativa.

6.2 Studio retrospettivo

6.2.1 Caratteristiche del campione

6.2.1.1 Dati demografici

Come anticipato nella sezione “Materiali e metodi”, i pazienti inclusi nello studio sono 10. Si tratta di 4 femmine e 6 maschi, con rapporto F:M pari a 2:3.

Considerando l'età dei pazienti alla data dell'intervento chirurgico a cui sono stati sottoposti, essa è compresa tra 4 anni e 8 mesi e 52 anni e 11 mesi, ovvero tra 4,67 e 52,92 anni. L'età media è pari a 26,98 anni \pm 5,51; la mediana è pari a 25,46 anni.

Volendo suddividere la popolazione in pediatrica e adulta prendendo in considerazione la data della chirurgia, si hanno:

- 5 pazienti pediatrici: con età compresa tra 4 anni e 8 mesi e 17 anni e 7 mesi. L'età media è pari a 11,77 anni \pm 5,26, mentre la mediana è pari a 14,5 anni;
- 5 pazienti adulti: con età compresa tra 33 anni e 4 mesi e 52 anni e 11 mesi. L'età media è pari a 42,2 anni \pm 3,55, mentre la mediana è pari a 41,08 anni.

6.2.1.2 Caratteristiche dell'epilessia

Come da criterio di inclusione, i 10 pazienti di questo studio presentano un'epilessia del lobo temporale farmaco-resistente, sulla quale si è deciso di intervenire mediante trattamento chirurgico dopo aver eseguito l'iter pre-chirurgico. In particolare, si distinguono:

- Epilessia del lobo temporale destro: il 40% dei pazienti, ovvero 4 pazienti su 10, presenta un'epilessia a carico del lobo temporale destro. Al momento dell'intervento chirurgico, 2 pazienti su 4 facevano parte della popolazione pediatrica;
- Epilessia del lobo temporale sinistro: il 60% dei pazienti, ovvero 6 pazienti su 10, presenta un'epilessia a carico del lobo temporale sinistro. Al momento dell'intervento chirurgico, 3 pazienti su 6 rientravano nella popolazione pediatrica.

In aggiunta, in 2 pazienti su 10 è stata riscontrata un'associazione dell'epilessia con disturbi psichiatrici, quali crisi psicogene e disturbo d'ansia. Un altro paziente presenta invece un disturbo comportamentale.

La tipologia di crisi epilettiche e il tipo di epilessia sono estremamente eterogenei. 2 pazienti su 10 presentano crisi focali, mentre i restanti 8 hanno crisi generalizzate, sia motorie sia di assenza.

Allo stesso modo, dati estremamente eterogenei si riscontrano anche nell'esordio e nella durata dell'epilessia. L'età di esordio è compresa tra i 6 mesi e i 35 anni. L'età media di esordio è di 11,55 anni \pm 3,48, mentre la mediana è pari a 10,5 anni. Considerando la popolazione pediatrica al momento dell'intervento chirurgico, l'età di esordio è compresa tra 6 mesi e i 17 anni; l'età media di esordio dell'epilessia è pari a 7,27 anni \pm 2,42, mentre la mediana è pari a 3 anni. Al contrario, considerando la popolazione adulta al momento dell'intervento chirurgico, l'età di esordio è compresa tra i 14 mesi e i 35 anni; l'età media di esordio dell'epilessia è pari a 15,83 anni \pm 4,09, mentre la mediana è pari a 18 anni.

In merito alla durata dell'epilessia, essa va da un minimo di 3 anni ad un massimo di 54 anni. La durata media dell'epilessia è pari a 18,7 anni \pm 5,06, mentre la mediana è pari a 12,5 anni.

Considerando la popolazione pediatrica al momento dell'intervento chirurgico, la durata dell'epilessia va da un minimo di 3 anni ad un massimo di 16 anni; la durata media dell'epilessia è pari a 8,8 anni \pm 1,47, mentre la mediana è pari a 8 anni.

Al contrario, considerando la popolazione adulta al momento dell'intervento chirurgico, la durata dell'epilessia va da un minimo di 5 anni ad un massimo di 54 anni; la durata media dell'epilessia è pari a 28,6 anni \pm 5,56, mentre la mediana è pari a 28 anni.

Per chiarezza, nelle due tabelle sottostanti sono stati raccolti i dati appena elencati. In particolare, in *Tabella 3* si hanno i 5 pazienti facenti parte della popolazione pediatrica (< 18 anni) al momento dell'intervento, mentre in *Tabella 4* sono stati raccolti i restanti 5 pazienti, facenti parte della popolazione adulta (\geq 18 anni) al momento dell'intervento.

	Sesso	Età (aa)	Età (aa) intervento	Tipo di epilessia e notizie cliniche	Esordio (aa)	Durata (aa)
Pz 1	M	10,25	5,08	TLE sinistra + disturbo comportamentale	1,83	8
Pz 2	F	19,42	14,5	TLE sinistra + crisi psicogene + PRES in LLA con SE	3	16
Pz 3	F	9,33	4,67	TLE destra + SE febbrili	0,5	8
Pz 4	F	21,5	17	TLE destra + disturbo d'ansia	14	9
Pz 5	M	20,08	17,58	TLE sinistra	17	3

Tabella 3: Dati demografici e caratteristiche dell'epilessia dei pazienti facenti parte della popolazione pediatrica (< 18 anni) al momento dell'intervento. TLE: epilessia del lobo temporale; PRES: sindrome da encefalopatia posteriore reversibile; LLA: leucemia linfoblastica acuta; SE: stato epilettico.

	Sesso	Età (aa)	Età (aa) intervento	Tipo di epilessia e notizie cliniche	Esordio (aa)	Durata (aa)
Pz 6	F	40,08	36,5	TLE destra	35	5
Pz 7	M	50,08	47,17	TLE destra + SE febbrili	18	32
Pz 8	M	35,92	33,33	TLE sinistra	7	28
Pz 9	M	55,17	52,92	TLE sinistra + precedente resezione tumore basso grado	1,17	54
Pz 10	M	42,08	41,08	TLE sinistra	18	24

Tabella 4: Dati demografici e caratteristiche dell'epilessia dei pazienti facenti parte della popolazione adulta (≥ 18 anni) al momento dell'intervento. TLE: epilessia del lobo temporale; SE: stato epilettico.

6.2.1.3 Indagini pre-operatorie

In merito alle indagini pre-operatorie, tutti i 10 pazienti hanno eseguito un iter che prevedeva video-EEG, RM e 18F-FDG PET/MRI ibrida.

I risultati del monitoraggio video-EEG sono eterogenei, ma concordi con la lateralizzazione descritta dalla semiologia delle crisi. Come anticipato, il 40% dei pazienti presenta un'epilessia del lobo temporale destro; in particolare:

- 2 pazienti presentano crisi temporali anteriori e medie destre;
- 1 paziente presenta crisi temporali mesiali destre;
- 1 paziente presenta crisi con focalità fronto-temporale (FT) destra.

Il restante 60% dei pazienti presenta invece un'epilessia del lobo temporale sinistro:

- 1 paziente presenta crisi anteriori e posteriori sinistre;
- 1 paziente presenta crisi mesiali sinistre, associate agli esiti della sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES);
- 1 paziente presenta crisi con focalità temporo-parietale (TP) sinistra;
- 1 paziente presenta crisi anteriori e medie sinistre;
- 1 paziente presenta crisi a carico di tutto il lobo temporale sinistro;
- 1 paziente presenta crisi anteriori sinistre.

I risultati della risonanza magnetica (RM o MRI) sono altrettanto diversificati, in quanto i 10 pazienti presentano differenti condizioni suscettibili di trattamento chirurgico. In particolare:

- 4 pazienti presentano sclerosi temporale mesiale (STM): di questi, 3 pazienti hanno una sclerosi temporale mesiale sinistra, mentre 1 paziente una sclerosi temporale mesiale destra;
- 1 paziente è affetto da displasia corticale focale (FCD) destra;
- 1 paziente presenta un'associazione tra displasia corticale focale (FCD) temporo-polare destra e sclerosi temporale mesiale (STM);
- 1 paziente presenta una sclerosi temporale mesiale sinistra (gliosi ippocampale) associata ad un possibile residuo di un tumore *low grade*;
- 1 paziente presenta un'alterazione paraippocampale associata alla presenza di un'area glicotico-malacica temporo-polare sinistra;

- 1 paziente presenta un glioma di basso grado (LGG) a carico dell'amigdala destra, associato ad un'alterazione corticale paraippocampale destra;
- 1 paziente presenta un glioma di basso grado (LGG) a carico del giro fusiforme e un'alterazione a carico dell'ippocampo sinistro.

Tali alterazioni sono poi state valutate mediante la 18F-FDG PET/MRI ibrida e, infine, confermate istologicamente dopo la chirurgia resettiva mediante l'analisi istopatologica.

6.2.1.4 18F-FDG PET/MRI ibrida

Come da criterio di inclusione, tutti i pazienti sono stati sottoposti all'esecuzione della 18F-FDG PET/MRI ibrida, tecnica di *imaging* descritta nella sezione "Materiali e metodi".

In particolare, in 9 pazienti su 10 (90%), la 18F-FDG PET/MRI ibrida ha evidenziato un ipometabolismo a carico delle strutture cerebrali corrispondenti alla zona epilettogena. Al contrario, in un solo paziente su 10 (10%) si è riscontrato un ipermetabolismo alla 18F-FDG PET/MRI ibrida a livello di quella che si presumeva essere la zona epilettogena, rendendo l'esame complessivamente non valutabile. Per questo motivo, tale paziente non viene considerato nei risultati in merito all'*outcome* post-intervento.

Quanto è stato riscontrato dalla 18F-FDG PET/MRI ibrida è riportato nella sottostante *Tabella 5*, la quale mette in relazione i reperti di tutti gli esami che sono stati svolti nell'iter pre-chirurgico.

	Video-EEG	3T-MRI	18F-FDG PET/MRI ibrida
Pz 1	Crisi temporali anteriori + posteriori sinistre	Alterazione paraippocampale + area glicotico-malacica temporo-polare sinistra	IPO temporale mesiale + temporale polare anteriore e laterale + opercolo frontale
Pz 2	Crisi temporali mesiali sinistre + esiti PRES	STM sinistra	IPO corteccia temporale + parieto-temporale + talamo

Pz 3	Crisi temporali mesiali destre	FCD temporo-polare destra + STM destra	IPO polo + strutture mesiali + corteccia temporale laterale
Pz 4	Crisi temporali anteriori + medie destre	FCD temporale destra	IPO temporale fino a polo + medio-posteriore
Pz 5	Crisi temporali con focalità temporo-polare sinistra	LGG giro fusiforme + alterazione ippocampo sinistro	IPO temporale mesiale sinistro + temporo-polare
Pz 6	Crisi temporali con focalità fronto-temporale destra	LGG amigdala destra + alterazione corticale paraippocampale	IPO amigdala + ippocampo + paraippocampo destro + testa caudato
Pz 7	Crisi temporali anteriori + medie destre	STM destra	IPO temporale mesiale destro
Pz 8	Crisi temporali anteriori + medie destre	STM sinistra	IPO temporale mesiale sinistro + corteccia temporale sinistra
Pz 9	Crisi temporali sinistre	STM sinistra (gliosi ippocampale) + possibile residuo tumore <i>low grade</i>	IPER corpo-coda ippocampo
Pz 10	Crisi temporali anteriori sinistre	STM sinistra	IPO temporo-polare + temporale mesiale + laterale sinistro

Tabella 5: Indagini pre-operatorie (video-EEG, RM e 18F-FDG PET/MRI ibrida). IPO: ipometabolismo; IPER: ipermetabolismo; PRES: sindrome da encefalopatia posteriore reversibile; STM: sclerosi temporale mesiale; FCD: displasia corticale focale; LGG: glioma di basso grado.

Nei 9 pazienti in cui si è riscontrato un ipometabolismo alla 18F-FDG PET/MRI ibrida, i dati di tale tecnica di *imaging* erano concordi con i dati ricavati dalle immagini ottenute mediante la risonanza magnetica. Tuttavia, in 8 pazienti su 9, ovvero nell'88,89% dei casi, l'ipometabolismo coinvolgeva una zona corticale più ampia rispetto alla lesione rilevata alla RM.

Nella Tabella 6 si mettono a confronto i dati rilevati dalla RM con i dati rilevati dalla 18F-FDG PET/MRI ibrida, indicando le eventuali aree in cui si è registrato un

ipometabolismo al di fuori da quella che era stata considerata come zona lesionale ed epilettogena dalla RM.

	3T-MRI	18F-FDG PET/MRI ibrida	Confronto tra 3T-MRI e 18F-FDG PET/MRI ibrida
Pz 1	Alterazione paraippocampale + area glicotico-malacica temporo-polare sinistra	IPO temporale mesiale sinistro + temporale polare anteriore e laterale + opercolo frontale	Concorde + ippocampo
Pz 2	STM sinistra	IPO corteccia temporale + parieto-temporale + talamo	Concorde + corteccia parieto-temporale + talamo
Pz 3	FCD temporo-polare destra + STM destra	IPO polo + strutture mesiali + corteccia temporale laterale	Concorde + corteccia temporale laterale
Pz 4	FCD temporale destra	IPO temporale fino a polo + medio-posteriore	Concorde + polo + corteccia temporale media e posteriore
Pz 5	LGG giro fusiforme + alterazione ippocampo sinistro	IPO temporale mesiale sinistro + temporo-polare	Concorde + polo
Pz 6	LGG amigdala destra + alterazione corticale paraippocampale	IPO amigdala + ippocampo + paraippocampo destro + testa caudato	Concorde + ippocampo + testa caudato
Pz 7	STM destra	IPO temporale mesiale destro	Concorde
Pz 8	STM sinistra	IPO temporale mesiale sinistro + corteccia temporale sinistra	Concorde + corteccia temporale
Pz 9	STM sinistra (gliosi ippocampale) + possibile residuo tumore <i>low grade</i>	n.v.	n.v.

Pz 10	STM sinistra	IPO temporo-polare + temporale mesiale + laterale sinistro	Concorde + polo + corteccia temporale laterale
-------	--------------	--	--

Tabella 6: Confronto tra RM e 18F-FDG PET/MRI nei 9 pazienti in cui si è riscontrato un ipometabolismo. IPO: ipometabolismo; n.v.: non valutabile; STM: sclerosi temporale mesiale; FCD: displasia corticale focale; LGG: glioma di basso grado.

Di seguito si riportano alcune significative immagini della 18F-FDG PET/MRI ibrida di 6 dei 10 pazienti della popolazione di questo studio. In particolare, nelle immagini si mettono già a confronto i reperti indicativi morfologici della RM con quelli funzionali della 18F-FDG PET.

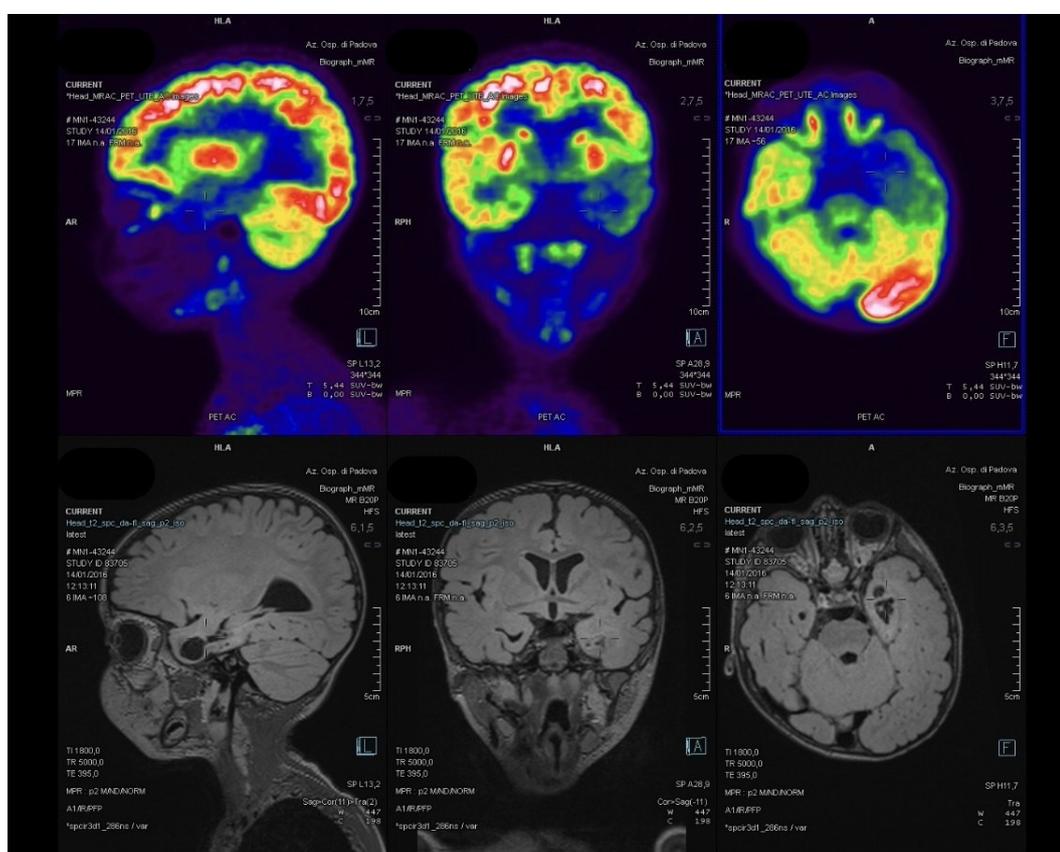


Figura 6: Risultato della 18F-FDG PET/MRI ibrida nel paziente 1.

Nella Figura 6 si osserva il risultato delle immagini metaboliche e anatomiche della 18F-FDG PET/MRI ibrida nel paziente 1. Alla RM si erano riscontrate un'alterazione paraippocampale e un'area glicotico-malacica temporo-polare sinistra. La 18F-FDG PET/MRI ibrida ha evidenziato un ipometabolismo temporale mesiale sinistro, temporale polare anteriore e laterale e a carico dell'opercolo frontale. Dunque, confrontando i due esami di *imaging* si osserva come le lesioni

siano concordi, ma che alla 18F-FDG PET/MRI ibrida sia stato riscontrato anche un ipometabolismo a carico dell'ippocampo e della neocorteccia temporale laterale.

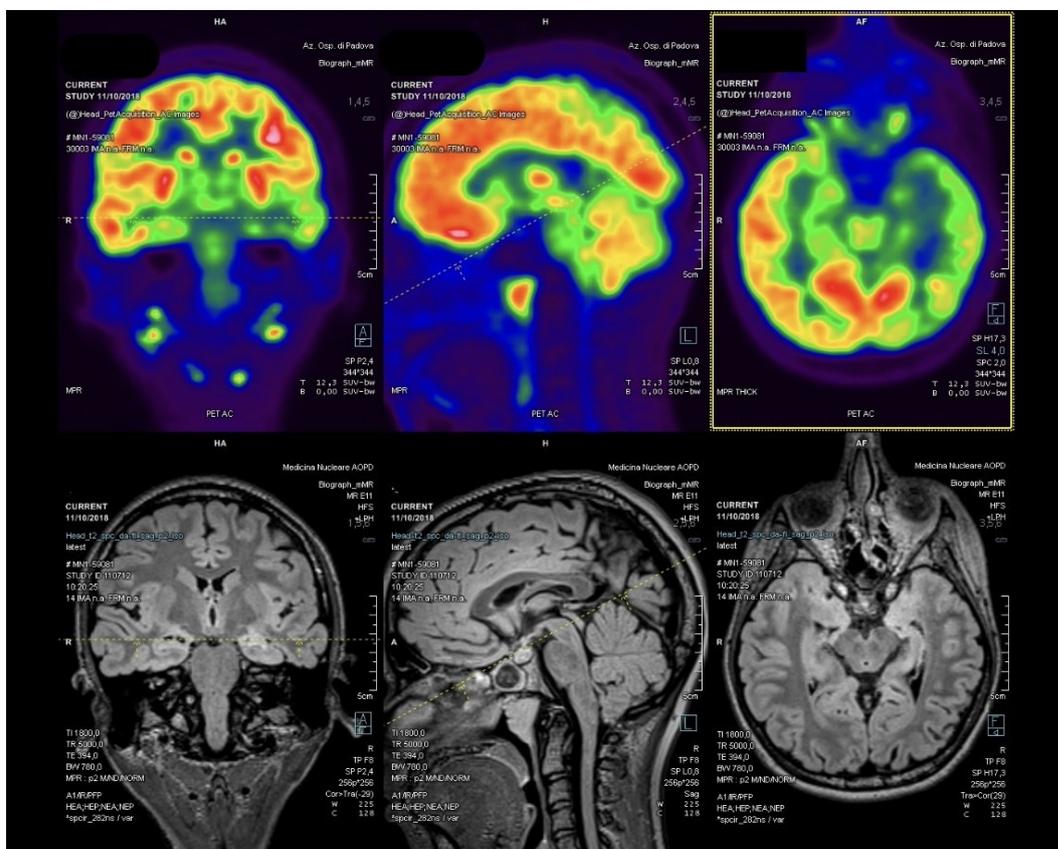


Figura 7: Risultato della 18F-FDG PET/MRI ibrida nel paziente 2.

Nella Figura 7 si osserva il risultato della 18F-FDG PET/MRI ibrida nel paziente 2. Alla RM era stata riscontrata una STM sinistra, mentre la 18F-FDG PET/MRI ibrida ha riportato un ipometabolismo a carico di corteccia temporale, corteccia parieto-temporale e talamo sinistro. I due esami di *imaging* erano concordi, ma la 18F-FDG PET/MRI ibrida ha rivelato anche un ipometabolismo significativo a carico della corteccia temporale laterale.

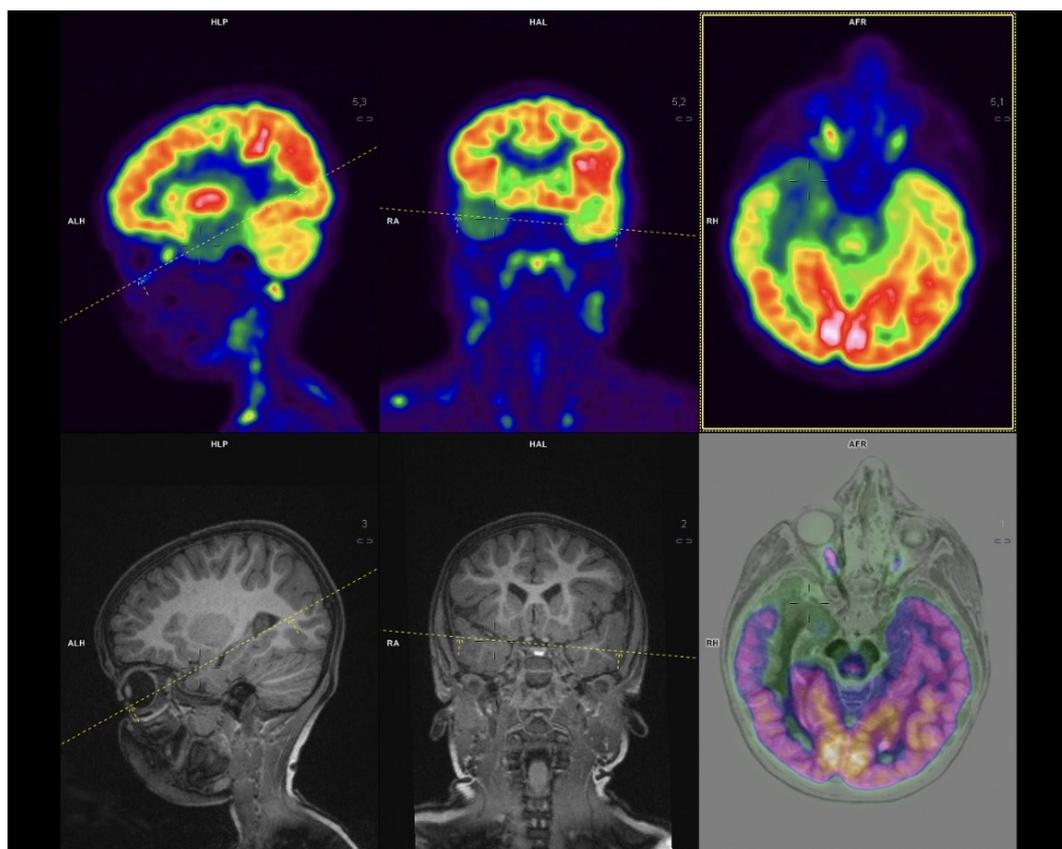


Figura 8: Risultato della 18F-FDG PET/MRI ibrida nel paziente 3.

Nella *Figura 8* si osserva il risultato della 18F-FDG PET/MRI ibrida nel paziente 3. Alla RM si erano riscontrate una FCD temporo-polare destra e una STM destra. La 18F-FDG PET/MRI ibrida ha rivelato un ipometabolismo a carico del polo, delle strutture temporali mesiali e della corteccia temporale laterale. Dunque, i due esami di *imaging* sono concordi, ma la 18F-FDG PET/MRI ibrida ha evidenziato un'estensione dell'ipometabolismo a carico della corteccia temporale laterale. La ricostruzione in basso a destra nella figura ci permette di visualizzare la sovrapposizione delle immagini metaboliche sulle anatomiche prodotte dallo stesso esame.

Nella sottostante *Figura 9* si osserva il risultato della 18F-FDG PET/MRI ibrida nel paziente 4. Alla RM era stata riscontrata una FCD temporale destra, mentre la 18F-FDG PET/MRI ibrida ha evidenziato un ipometabolismo temporale polare e medio-posteriore. I due esami erano quindi concordi, ma la 18F-FDG PET/MRI ibrida ha permesso di riscontrare un'estensione dell'ipometabolismo a carico del polo e della corteccia temporale media e posteriore.

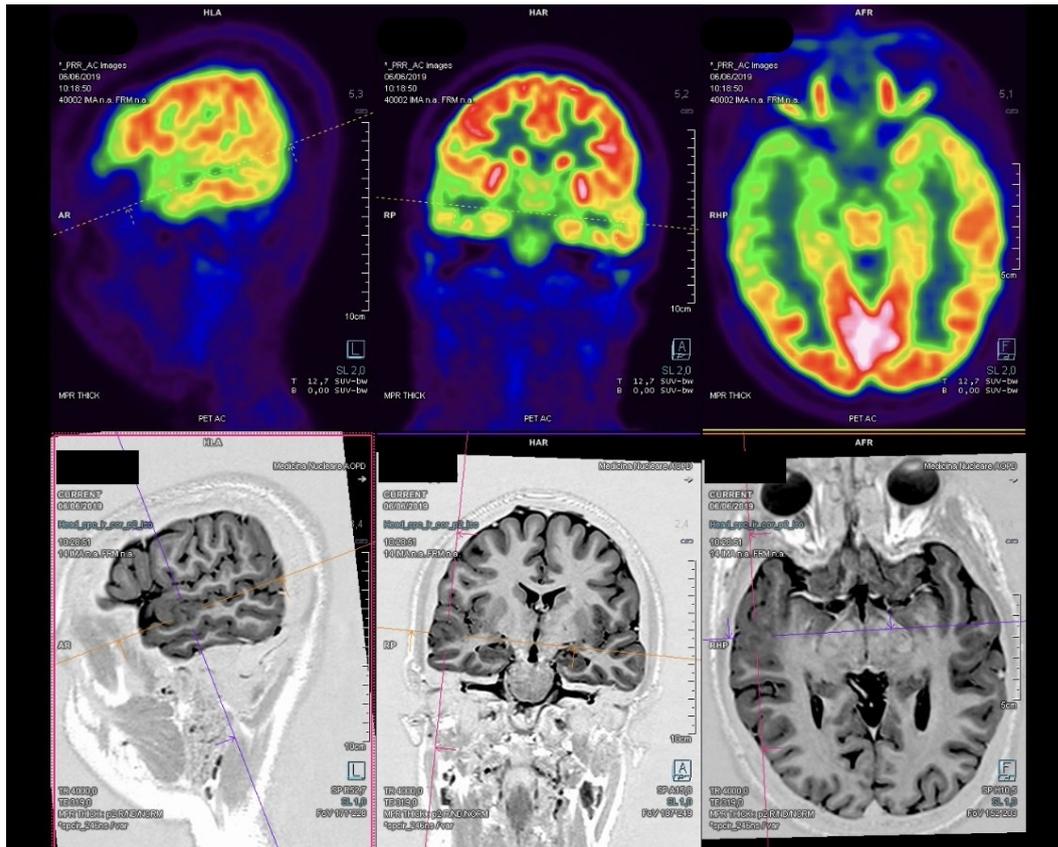


Figura 9: Risultato della 18F-FDG PET/MRI ibrida nel paziente 4.

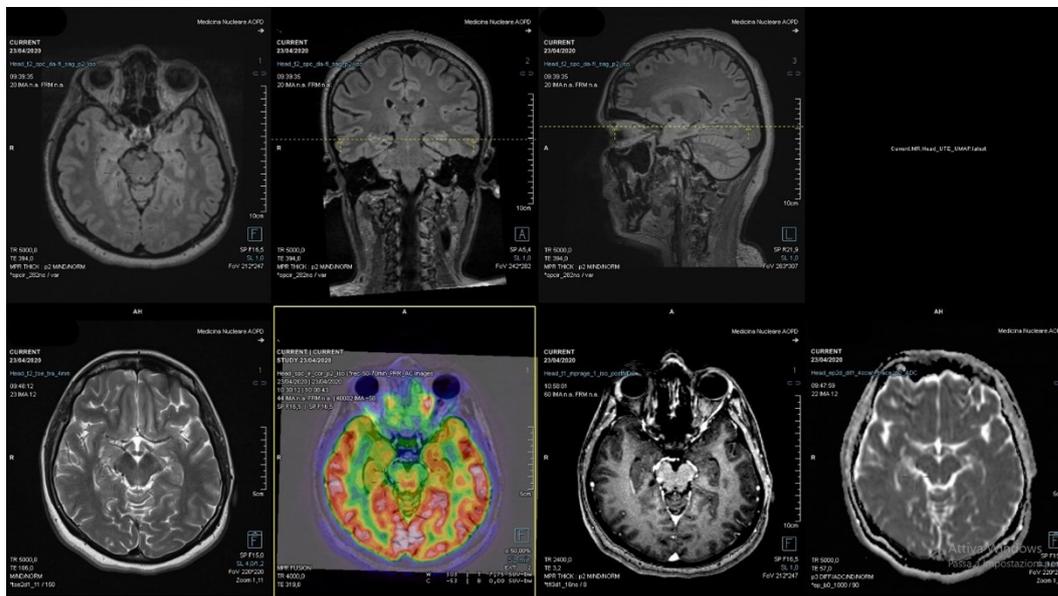


Figura 10: Risultato della 18F-FDG PET/MRI ibrida nel paziente 6.

Nella Figura 10 si osserva il risultato della 18F-FDG PET/MRI ibrida nel paziente 6. Alla RM si erano riscontrati un LGG a carico dell'amigdala destra e un'alterazione corticale paraippocampale. La 18F-FDG PET/MRI ibrida ha invece rivelato un ipometabolismo a carico di amigdala, ippocampo, paraippocampo destro

e testa del caudato. Dunque, i due esami di *imaging* erano concordi, ma la 18F-FDG PET/MRI ibrida ha evidenziato un significativo ipometabolismo sia dell'amigdala sia dell'ippocampo, come si può vedere dalla sovrapposizione delle immagini ibride metabolico-anatomiche in figura.

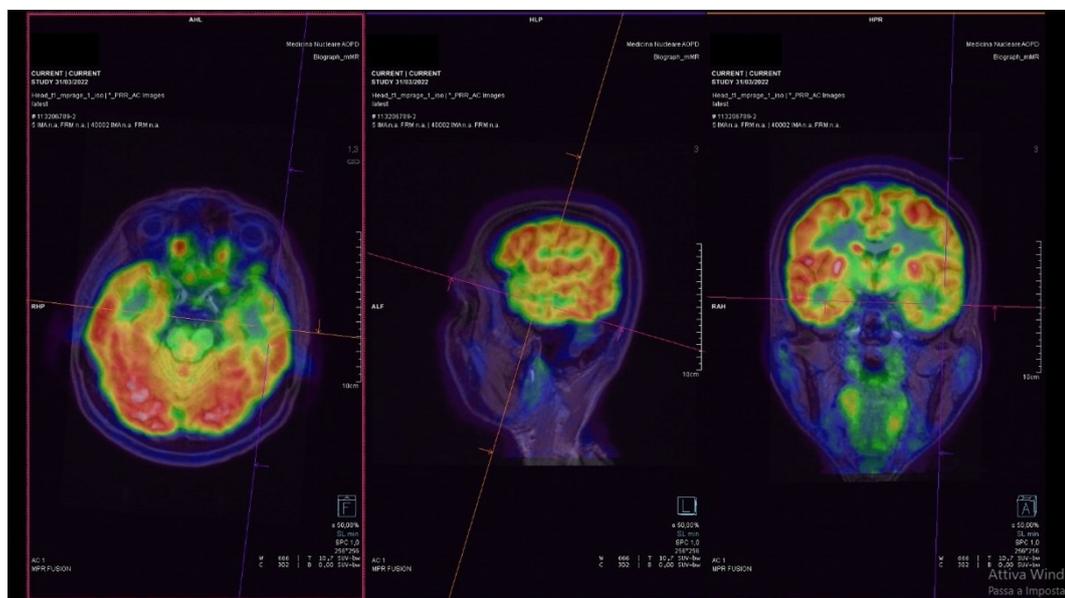


Figura 11: Risultato della 18F-FDG PET/MRI ibrida nel paziente 10.

Nella *Figura 11* si osserva il risultato della 18F-FDG PET/MRI ibrida nel paziente 10. La RM aveva inizialmente riscontrato una STM sinistra, mentre la 18F-FDG PET/MRI ibrida ha rivelato un ipometabolismo temporale polare, mesiale e laterale. Dunque, i due esami di *imaging* sono concordi, ma la 18F-FDG PET/MRI ibrida ha permesso di riscontrare il coinvolgimento del polo e della corteccia temporale laterale.

6.2.1.5 Chirurgia e complicanze dell'intervento

Nel caso di tutti e 10 i pazienti raccolti da questo studio si è scelto di eseguire una lobectomia temporale anteriore (ATL) standard, la quale prevede l'esecuzione di una amigdalopsectomia, ovvero una resezione delle strutture temporali mesiali, associata alla rimozione della corteccia temporale anteriore. L'età dei pazienti alla data dell'intervento chirurgico è stata trattata nel capitolo "Dati demografici". Inoltre, si sottolinea come sia stata eseguita un'elettrocorticografia intraoperatoria in un paziente su 10, ai fini di demarcare la displasia corticale.

In linea con quanto affermato in merito alle caratteristiche dell'epilessia, si è eseguita una lobectomia temporale anteriore sinistra nel 60% dei pazienti e una lobectomia temporale anteriore destra nel 40% dei pazienti. In merito alle complicanze dell'intervento chirurgico, il 50% dei pazienti non ha presentato alcuna complicanza in seguito ad esso.

Il restante 50% dei pazienti ha invece riportato la comparsa di una delle complicanze comunemente riportate in letteratura, ovvero:

- Quadrantopsia omonima superiore destra: essa è stata riscontrata in 2 pazienti sul totale dei 5 pazienti che ha presentato delle complicanze;
- Quadrantopsia omonima superiore sinistra: essa è stata riscontrata in altri 2 pazienti sul totale dei 5 pazienti che ha presentato delle complicanze;
- Difficoltà nell'ideazione verbale: tale complicanza è stata riscontrata in un solo paziente.

6.2.1.6 Istologia

La chirurgia resettiva permette la rimozione del tessuto cerebrale che si presuppone essere la sede della zona epilettogena secondo i dati ricavati dall'iter pre-operatorio. Tale tessuto viene poi sottoposto ad analisi istopatologica, in modo da avere una diagnosi di certezza circa la lesione causa dell'epilessia, ma anche una miglior caratterizzazione della stessa. Come si osserva nella sottostante *Tabella 7*, l'esame istologico ha confermato e meglio specificato la natura della lesione identificata mediante gli esami di *neuroimaging*.

	3T-MRI	18F-FDG PET/MRI ibrida	Istologia
Pz 1	Alterazione paraippocampale + area glicotico-malacica temporo-polare	IPO temporale mesiale sinistro + temporale polare anteriore e laterale + opercolo frontale	Ganglioglioma ippocampo + FCD IIIb + STM di tipo 1
Pz 2	STM sinistra	IPO corteccia temporale + parieto-temporale + talamo sinistro	STM NAS
Pz 3	FCD temporo-polare destra + STM destra	IPO polo + strutture mesiali + corteccia temporale laterale	STM di tipo 1 + FCD di tipo Ic

Pz 4	FCD temporale destra	IPO temporale fino a polo + medio-posteriore	FCD di tipo IIb
Pz 5	LGG giro fusiforme + alterazione ippocampo sinistro	IPO temporale mesiale sinistro + temporo-polare	LGG IDH+
Pz 6	LGG amigdala destra + alterazione corticale paraippocampale	IPO amigdala + ippocampo + paraippocampo destro + testa caudato	LGG IDH-
Pz 7	STM destra	IPO temporale mesiale destro	STM NAS
Pz 8	STM sinistra	IPO temporale mesiale sinistro + corteccia temporale sinistra	STM di tipo 1 + eterotropia temporale
Pz 9	STM sinistra (gliosi ippocampale) + possibile residuo tumore <i>low grade</i>	n.v.	STM di tipo 3
Pz 10	STM sinistra	IPO temporo-polare + temporale mesiale + laterale sinistro	STM + FCD NAS

Tabella 7: Confronto tra le lesioni rilevate mediante RM e 18F-FDG PET/MRI e l'istologia della lesione dopo la rimozione chirurgica della stessa. IPO: ipometabolismo; n.v.: non valutabile; FCD: displasia corticale focale; STM: sclerosi temporale mesiale; NAS: non altrimenti specificato; LGG: glioma di basso grado.

In particolare, considerando i 9 pazienti in cui è stato riscontrato un ipometabolismo alla 18F-FDG PET/MRI, l'esame istopatologico ha rilevato che:

- 2 pazienti (22,22%) sono affetti da sclerosi temporale mesiale (STM) non altrimenti specificata (NAS);
- 1 paziente (11,11%) presenta una sclerosi temporale mesiale (STM) di tipo 1 associata al riscontro di un'eterotropia temporale;
- 1 paziente (11,11%) presenta una displasia corticale focale (FCD) di tipo IIb;
- 2 pazienti (22,22%) presentano un'associazione tra la sclerosi temporale mesiale (STM) e la displasia corticale focale (FCD): nel dettaglio, un

paziente presenta STM e FCD NAS, mentre l'altro una STM di tipo 1 associata ad una FCD di tipo Ic;

- 2 pazienti (22,22%) presentano un glioma di basso grado (LGG): nel dettaglio, uno presenta un LGG IDH+, mentre l'altro un LGG IDH-;
- 1 paziente (11,11%) presenta un ganglioglioma (GG) a carico dell'ippocampo, associato ad una sclerosi temporale mesiale (STM) di tipo 1 e ad una displasia corticale focale (FCD) di tipo IIIb.

6.2.2 Outcome clinico-epilettologico post-chirurgico

6.2.2.1 Durata del follow up

La durata del *follow up* post-chirurgico è ≥ 12 mesi. In particolare, essa va da un massimo di 5 anni e 1 mese ad un minimo di 1 anno. La durata media del *follow up* dei 9 pazienti in cui è stato riscontrato un ipometabolismo alla 18F-FDG PET/MRI ibrida è pari a 3,49 anni \pm 0,46.

6.2.2.2 Outcome secondo le classificazioni ILAE e di Engel

Come definito nella sezione “Materiali e metodi”, l'*outcome* dei 9 pazienti è stato valutato mediante le due principali classificazioni utilizzate per descrivere l'andamento dei pazienti dopo l'intervento di chirurgia resettiva per il trattamento dell'epilessia farmaco-resistente, ovvero la classificazione di Engel e la classificazione dell'ILAE.

Utilizzando la classificazione di Engel si sono riscontrati i seguenti *outcome* post-operatori:

- Il 77,77% della popolazione (7 pazienti su 9) è in classe 1A;
- L'11,11% della popolazione (1 paziente su 9) è in classe 1B;
- L'11,11% della popolazione (1 paziente su 9) è in classe 2A.

Al contrario, seguendo la classificazione dell'ILAE si sono riscontrati i seguenti *outcome* post-operatori:

- Il 66,66% della popolazione (6 pazienti su 9) è in classe 1;
- L'11% della popolazione (1 paziente su 9) è in classe 2;
- L'11% della popolazione (1 paziente su 9) è in classe 3;

- L'11% della popolazione (1 paziente su 9) è in classe 4.

Considerando come buon *outcome* post-operatorio le classi I di Engel e le classi 1 e 2 della classificazione dell'ILAE, si può affermare che il 77,77% della popolazione (7 pazienti su 9) rientra in tale definizione. La sottostante *Tabella 8* mette in relazione l'*outcome* post-operatorio dei pazienti con l'istologia riscontrata e la durata del *follow up*.

	Istologia	Durata (aa) follow up	Outcome Engel	Outcome ILAE
Pz 1	Ganglioglioma ippocampo + FCD IIIb + STM di tipo 1	5,08	Engel IA	ILAE 1
Pz 2	STM NAS	4,92	Engel IIA	ILAE 4
Pz 3	STM di tipo 1 + FCD di tipo Ic	4,58	Engel IA	ILAE 1
Pz 4	FCD di tipo IIb	4,42	Engel IA	ILAE 2
Pz 5	LGG IDH+	2,5	Engel IA	ILAE 1
Pz 6	LGG IDH-	3,5	Engel IA	ILAE 1
Pz 7	STM NAS	2,92	Engel IA	ILAE 1
Pz 8	STM di tipo 1 + eterotropia temporale	2,5	Engel IB	ILAE 3
Pz 9	STM di tipo 3	2,16	Engel IA	ILAE 2
Pz 10	STM + FCD NAS	1	Engel IA	ILAE 1

Tabella 8: Outcome post-operatorio dei 9 pazienti in cui si è riscontrato un ipometabolismo alla 18F-FDG PET/MRI ibrida secondo le classificazioni di Engel e dell'ILAE. FCD: displasia corticale focale; STM: sclerosi temporale mesiale; LGG: glioma di basso grado; NAS: non altrimenti specificato.

Nel dettaglio, considerando i due sottogruppi di pazienti sulla base dell'età al momento della chirurgia, si è osservato che:

- Tra i 5 pazienti pediatrici (< 18 anni) al momento dell'intervento, si è riscontrato un *outcome* favorevole nell'80% dei casi (4 pazienti su 5);

- Tra i 4 pazienti adulti (≥ 18 anni) al momento dell'intervento, in cui si è anche documentato un ipometabolismo alla 18F-FDG PET/MRI ibrida, si è riscontrato un *outcome* favorevole nel 75% dei casi (3 pazienti su 4).

Considerando i due sottogruppi sulla base del sesso dei pazienti, si è osservato che:

- Tra le 4 pazienti di sesso femminile si è riscontrato un *outcome* favorevole nel 75% dei casi (3 pazienti su 4);
- Tra i 5 pazienti di sesso maschile, in cui è anche stato documentato un ipometabolismo alla 18F-FDG PET/MRI ibrida, si è riscontrato un *outcome* favorevole nell'80% dei casi (4 pazienti su 5).

Infine, considerando il lobo temporale in cui è insorta l'epilessia e che è stato resecato mediante la chirurgia, si è osservato che:

- Tra i 4 pazienti affetti da epilessia temporale destra, si è riscontrato un *outcome* favorevole nel 100% dei casi (4 pazienti su 4);
- Tra i 5 pazienti affetti da epilessia temporale sinistra, in cui è anche stato documentato un ipometabolismo alla 18F-FDG PET/MRI ibrida, si è riscontrato un *outcome* favorevole nel 60% dei casi (3 pazienti su 5).

7 DISCUSSIONE

La chirurgia dell'epilessia è, ad oggi, il trattamento più efficace per la gestione dei pazienti adeguatamente selezionati affetti da epilessia farmaco-resistente. Lo scopo della chirurgia consiste nel raggiungere il completo controllo delle crisi e, auspicabilmente, la libertà da farmaci, in assenza di complicanze neurologiche, in modo da evitare le possibili ripercussioni cognitive, psicologiche e socio-lavorative che sono associate alla persistenza delle crisi epilettiche e all'assunzione a lungo termine della terapia farmacologica. Infatti, è inequivocabile l'impatto negativo della condizione di farmaco-resistenza sulla qualità della vita dei pazienti. Tali informazioni assumono ancora più rilevanza se si tiene in considerazione il fatto che l'epilessia farmaco-resistente colpisce il 30-40% dei pazienti affetti da epilessia.

La prognosi della chirurgia dell'epilessia dipende dalla corretta individuazione e successiva resezione della zona epilettogena, ovvero l'area cerebrale responsabile dell'insorgenza delle crisi epilettiche, ma anche dal fatto che si tratti di epilessia del lobo temporale o extra-temporale e di epilessia "lesionale" o "non lesionale".

In caso di epilessia focale "lesionale", tra le possibili opzioni chirurgiche a disposizione, la chirurgia resettiva permette di raggiungere un tasso di libertà dalle crisi notevolmente superiore. L'epilessia del lobo temporale (TLE) è la tipologia più comune di epilessia focale e il suo trattamento chirurgico resettivo consiste nella lobectomia temporale anteriore o nell'amigdalolo-ippocampectomia selettiva.

Come anticipato, nella selezione dei pazienti candidabili alla chirurgia, è imprescindibile l'esecuzione di una valutazione il più accurata possibile al fine di localizzare correttamente la zona epilettogena. Nel contesto dell'iter pre-operatorio, la precisa localizzazione di quest'ultima è permessa dalla combinazione delle caratteristiche cliniche ed elettrofisiologiche e del *neuroimaging*. Infatti, lo sviluppo e il continuo miglioramento delle tecniche di *neuroimaging* morfologico e funzionale hanno consentito una miglior definizione e un ampliamento delle indicazioni al trattamento chirurgico.

Si sottolinea come la risonanza magnetica (MRI) non sia in grado di rivelare anomalie morfologiche in circa il 30-40% dei pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente; si tratta di un dato importante, in quanto l'esito della resezione è significativamente migliore se la lesione viene identificata all'*imaging*. Da qui deriva l'utilizzo della 18F-FDG PET nell'iter pre-operatorio, al fine di evidenziare un ipometabolismo nell'area cerebrale che si presume corrispondere alla zona epilettogena.

Proprio per questo vantaggio conferito dall'integrazione delle informazioni di RM e PET, ad oggi nell'iter pre-chirurgico è raccomandato l'utilizzo dell'*imaging* multiparametrico. Tuttavia, la sovrapposizione (*co-registration*) delle informazioni morfologiche della RM e delle informazioni funzionali della PET prevede di cercare una corrispondenza tra due immagini acquisite mediante due differenti macchinari e in due tempi diversi: ciò comporta l'insorgenza di problemi di allineamento, artefatti di movimento e perdita di qualità delle immagini. Nei possibili *bias* in merito alla localizzazione della zona epilettogena risiede la necessità di acquisire in modo simultaneo le immagini di RM e PET, al fine di non compromettere la precisione diagnostica e la conseguente efficacia del trattamento chirurgico.

Sono quindi stati recentemente introdotti dei macchinari di 18F-FDG PET/MRI ibrida, i quali combinano le dettagliate immagini morfologiche della risonanza magnetica (MRI) con le informazioni metabolico-funzionali della tomografia ad emissione di positroni (PET). Tale tecnica di *imaging* consente di valutare se le anomalie anatomiche e strutturali identificate dalla RM siano concordi con le aree di ipometabolismo rilevate alla PET, ma anche di individuare nuove lesioni o zone ipometaboliche in pazienti con RM negativa. La combinazione delle due tecniche di *neuroimaging* consente una precisa mappatura delle zone epilettogene, in quanto l'acquisizione simultanea delle immagini migliora la correlazione tra l'anatomia strutturale e il metabolismo cerebrale. Dunque, l'integrazione dei dati effettuata in maniera simultanea grazie a questa tecnica ibrida permette di effettuare una precisa pianificazione dell'intervento, aumentando così la probabilità di raggiungere una condizione di libertà dalle crisi e riducendo l'insorgenza delle complicanze associate all'intervento chirurgico.

I principali vantaggi della 18F-FDG PET/MRI ibrida sono principalmente correlati al fatto che si tratta di un singolo esame, in grado di acquisire immagini simultanee.

In particolare, si evidenziano:

- Preciso allineamento spaziale: la 18F-FDG PET/MRI ibrida permette di raccogliere un fotogramma di riferimento, il quale consente di ottenere una registrazione spaziale accurata. La simultaneità dell'acquisizione delle immagini evita loro distorsione, la quale potrebbe verificarsi nel momento in cui si devono allineare manualmente o automaticamente le immagini derivanti dai due esami separati. Ciò consente di migliorare l'accuratezza della resezione chirurgica e di ridurre così il rischio di complicanze neurologiche correlate al danneggiamento di aree cerebrali contigue importanti dal punto di vista funzionale;
- Riduzione degli effetti di movimento: mediante la 18F-FDG PET/MRI ibrida si è in grado di evitare la gran parte degli effetti di movimento che si sarebbero generati con la tecnica di sovrapposizione (*co-registration*) delle immagini RM e PET. Infatti, la simultaneità con cui le immagini sono raccolte ne assicura un allineamento perfetto, riducendo al minimo gli errori di registrazione correlati alle differenze nella posizione dello stesso paziente nel corso dei due esami separati;
- Co-registrazione temporale: la 18F-FDG PET/MRI ibrida consente l'acquisizione contemporanea dei processi funzionali e metabolici, permettendo una buona comprensione dei meccanismi fisiologici e una valutazione puntuale della patologia;
- Migliore qualità delle immagini: la visione integrata delle informazioni morfologiche e funzionali garantita dalla 18F-FDG PET/MRI ibrida migliora la capacità di identificare e caratterizzare la zona epilettogena. In aggiunta, la combinazione delle due tecniche consente un ottimo contrasto per l'osservazione dei tessuti molli;
- Riduzione dell'esposizione alle radiazioni: mentre la sovrapposizione (*co-registration*) delle immagini RM e PET richiederebbe l'esecuzione di due esami diagnostici (risonanza magnetica e PET-TAC), la 18F-FDG PET/MRI ibrida riduce la necessità di scansioni ripetute, diminuendo l'esposizione

complessiva alle radiazioni ionizzanti, considerazione ancora più importante nel caso dei pazienti pediatrici;

- Minore latenza diagnostica: l'acquisizione simultanea di RM e PET mediante la 18F-FDG PET/MRI ibrida consente di ottenere una riduzione del 50% dei tempi di acquisizione. A ciò conseguono una maggior velocità nei tempi diagnostici e nell'arrivo dei risultati del *neuroimaging* ai medici di riferimento;
- Maggiore comfort per il paziente: infine, l'utilizzo della 18F-FDG PET/MRI ibrida fa sì che i pazienti si debbano sottoporre ad un solo esame di *imaging*, riducendo così l'impatto medico e psicologico associato all'esecuzione di multipli esami diagnostici. L'esame simultaneo richiede al paziente un unico posizionamento ed è più breve rispetto all'esecuzione della RM e della PET in momenti diversi. In aggiunta, la riduzione del numero di sessioni di *imaging* comporta anche la diminuzione del rischio che il paziente compia dei movimenti che compromettano la qualità delle immagini.

Un'importante specifica deve essere fatta per la popolazione pediatrica, in quanto, trattandosi di un unico esame, l'esecuzione della 18F-FDG PET/MRI ibrida permette di ridurre significativamente l'esposizione complessiva alle radiazioni rispetto all'esecuzione di RM e PET. Inoltre, un altro notevole vantaggio risiede nella riduzione della sedazione necessaria per ottenere le immagini, la cui buona qualità è indispensabile per la programmazione dell'intervento. Infine, l'unica sessione di acquisizione delle immagini mediante la 18F-FDG PET/MRI ibrida fa anche sì che il bambino non sia costretto a tollerare multipli esami di *imaging*.

Nonostante i numerosi vantaggi elencati, la 18F-FDG PET/MRI ibrida presenta alcuni svantaggi, quali:

- Costi elevati di acquisto e manutenzione;
- Necessità di personale specializzato per il funzionamento dello strumento e l'interpretazione delle immagini;
- Disponibilità limitata: a causa della recente introduzione e del costo elevato, la 18F-FDG PET/MRI ibrida è disponibile solo in centri specializzati;

- Tempo di acquisizione delle immagini prolungato rispetto alla PET-TAC.

Tuttavia, nonostante lo scanner di 18F-FDG PET/MRI ibrida sia molto costoso, nel lungo termine si riesce ad ottenere una riduzione significativa dei costi, in quanto è richiesta un'unica sala per eseguire la RM e la PET, così come un solo sistema di raffreddamento dell'acqua e un singolo operatore per la gestione dello strumento. Ciò consente la valutazione di un maggior numero di pazienti ogni giorno.

In aggiunta, la possibilità, mediante lo specifico tomografo PET/MRI *Siemens Biograph mMR*, di acquisire in modo simultaneo le immagini RM e PET, fa sì che l'esame sia più breve rispetto a quanto accade con altri tomografi e consente anche di raccogliere le immagini necessarie senza la necessità di dover riposizionare il paziente.

Per comprendere il concreto vantaggio dell'inserimento della 18F-FDG PET/MRI ibrida nell'iter pre-operatorio della chirurgia dell'epilessia, è stata recentemente pubblicata un'importante metanalisi e revisione sistematica della letteratura⁹⁴, la quale ha evidenziato come la rilevazione della zona epilettogena mediante l'utilizzo dell'*imaging* multiparametrico dato dalla 18F-FDG PET/MRI ibrida sia associato ad un *outcome* positivo nel 71% dei pazienti sottoposti all'intervento di chirurgia resettiva. La stessa metanalisi ha anche evidenziato come tale *outcome* sia 1,27 volte più elevato se si considerano esclusivamente i pazienti affetti da epilessia del lobo temporale. Proprio per questo motivo, a differenza della precedente appena citata, in questa revisione narrativa della letteratura si è scelto di considerare esclusivamente i pazienti affetti da epilessia del lobo temporale, raccogliendo i loro dati da differenti studi in cui veniva valutato l'*outcome* post-chirurgia resettiva del lobo temporale dopo l'esecuzione della 18F-FDG PET/MRI ibrida nel contesto dell'iter pre-operatorio.

Lo studio retrospettivo che è stato eseguito sui pazienti operati presso l'U.O.C. di Neurochirurgia Pediatrica e Funzionale dell'Azienda Ospedale-Università di Padova tra il 2019 e il 2023 ha riportato dei risultati congrui rispetto a quelli che si sono osservati nella revisione narrativa della letteratura che è stata eseguita. Si è infatti confermata l'efficacia dell'utilizzo della 18F-FDG PET/MRI ibrida nella valutazione pre-operatoria dei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia a

carico del lobo temporale. Nello specifico, la revisione narrativa della letteratura ha rilevato un *outcome* post-chirurgico favorevole nel 71,97% dei pazienti affetti da epilessia del lobo temporale, mentre lo studio retrospettivo nel 77,77% dei pazienti inclusi. Con *outcome* “favorevole” si intende il raggiungimento di un esito post-operatorio descritto dalla classe I di Engel, la quale corrisponde all’ottenimento della libertà dalle crisi. Sia i pazienti raccolti dalla revisione narrativa della letteratura sia i pazienti inclusi nello studio retrospettivo sono stati valutati nel post-operatorio per un periodo pari ad almeno 12 mesi.

Nello studio retrospettivo si è evidenziato come la 18F-FDG PET/MRI ibrida abbia rivelato un ipometabolismo significativo delle aree epilettogene e/o displastiche nel 90% dei casi. In generale, si può quindi affermare che le alterazioni morfologiche e metaboliche osservate mediante l’utilizzo della 18F-FDG PET/MRI ibrida concordino con le alterazioni anatomiche documentate dalla MRI. In aggiunta, nell’88,89% dei casi la 18F-FDG PET/MRI ibrida ha documentato un’estensione della zona epilettogena rispetto a quanto rivelato dalla sola MRI; si tratta di un dato importante, in quanto una più accurata definizione di tale area cerebrale permette una migliore programmazione dell’intervento chirurgico, nell’ottica di ottenere un *outcome* favorevole. L’estensione dell’area epilettogena attestata dalla 18F-FDG PET/MRI ibrida si è riscontrata indipendentemente da quella che si è rivelata poi essere l’istologia della lesione rimossa, la quale è molto eterogenea tra i diversi pazienti inclusi nello studio.

Lo studio retrospettivo è stato eseguito su una popolazione di 10 pazienti e presenta alcuni limiti intrinseci che possono influenzare la replicabilità dei risultati ottenuti. Il principale limite consiste nel fatto che la dimensione del campione è ridotta; ciò riduce la rappresentatività della popolazione generale. In aggiunta, trattandosi di uno studio retrospettivo, i pazienti inclusi non sono stati selezionati in modo randomizzato; a ciò conseguono possibili *bias* di selezione. Tali limiti devono quindi essere tenuti in considerazione per l’interpretazione dei risultati dello studio.

Allo stesso modo, vi sono diversi limiti intrinseci alla revisione della letteratura che è stata eseguita, quali la tipologia di studi inclusi, ovvero studi retrospettivi, l’utilizzo di soli due *database* di ricerca, l’incompletezza dei possibili dati da

raccogliere (quali, ad esempio, durata dell'epilessia, risultati dell'indagine video-EEG, istologia delle lesioni rimosse) e l'eterogeneità nell'esposizione dei risultati da parte degli autori.

Alla luce di quanto affermato, si sottolinea la necessità di eseguire studi prospettici e multicentrici più ampi per confermare i risultati ottenuti e per comprendere quale sia il reale effetto dell'utilizzo nell'iter pre-operatorio della 18F-FDG PET/MRI ibrida sulla presa delle decisioni cliniche e sull'ottenimento di un miglior *outcome* post-operatorio. In aggiunta, si evidenzia l'utilità dell'esecuzione di studi futuri che indaghino la localizzazione della zona epilettogena nel contesto dell'epilessia extra-temporale e che valutino il metabolismo della 18F-FDG PET/MRI ibrida non solo qualitativamente, ma anche quantitativamente.

8 CONCLUSIONI

Ad oggi, la chirurgia dell'epilessia rappresenta il trattamento più efficace per i pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente. L'ottenimento di un *outcome* post-operatorio favorevole dipende dalla corretta identificazione e resezione della zona epilettogena. La localizzazione di quest'ultima si ottiene combinando la clinica, le caratteristiche elettrofisiologiche e il *neuroimaging*; tuttavia, nel 30-40% dei casi, la MRI non è in grado di rilevare anomalie. Un concreto supporto diagnostico può essere dato dall'utilizzo della 18F-FDG PET/MRI ibrida, la quale mostra un ipometabolismo a carico delle zone epilettogene. Proprio per questo motivo, ad oggi vi è la raccomandazione di utilizzare l'*imaging* multiparametrico nell'iter pre-chirurgico. La 18F-FDG PET/MRI ibrida è una tecnica avanzata di *neuroimaging* che ha il potenziale di rivoluzionare il processo di localizzazione della zona epilettogena, in quanto garantisce una simultaneità nell'acquisizione delle immagini, migliora l'allineamento spaziale, riduce gli errori di movimento e diminuisce l'esposizione alle radiazioni, vantaggio importante soprattutto in ambito pediatrico.

Secondo la revisione della letteratura condotta, l'utilizzo della 18F-FDG PET/MRI ibrida nell'iter pre-operatorio è associata ad un *outcome* favorevole (classe I di Engel) nel 71,92% dei pazienti. Un dato analogo si è riscontrato anche nello studio retrospettivo condotto presso l'Azienda Ospedale-Università di Padova, in quanto l'utilizzo della 18F-FDG PET/MRI ibrida nell'iter pre-operatorio di 9 pazienti ha permesso il riscontro di un *outcome* favorevole nel 77,77% dei casi.

La 18F-FDG PET/MRI ibrida è uno strumento che potrebbe essere integrato nella diagnostica di *routine* dei programmi di chirurgia dell'epilessia per ottimizzare la selezione dei pazienti e l'*outcome* clinico.

9 BIBLIOGRAFIA

1. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-472. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. doi:10.1111/epi.12550
3. Fisher RS. Redefining epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(2):130-135. doi:10.1097/WCO.0000000000000174
4. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 2019;393(10172):689-701. doi:10.1016/S0140-6736(18)32596-0
5. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-A review. *Epilepsy Res*. 2009;85(1):31-45. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003
6. Singh G, Sander JW. The global burden of epilepsy report: Implications for low- and middle-income countries. *Epilepsy and Behavior*. 2020;105. doi:10.1016/j.yebeh.2020.106949
7. Beghi E, Giussani G, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(4):357-375. doi:10.1016/S1474-4422(18)30454-X
8. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709
9. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530. doi:10.1111/epi.13670

10. Brodtkorb E. Common imitators of epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2013;127(S196):5-10. doi:10.1111/ane.12043
11. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010;51(4):676-685. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
12. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1349-1397. doi:10.1111/epi.17239
13. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1398-1442. doi:10.1111/epi.17241
14. Riney K, Bogacz A, Somerville E, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1443-1474. doi:10.1111/epi.17240
15. Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, et al. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disorders.* 2021;23(1):1-16. doi:10.1684/epd.2021.1255
16. Perucca P, Bahlo M, Berkovic SF. The Genetics of Epilepsy. Published online 2020. doi:10.1146/annurev-genom-120219
17. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol.* 2016;131(2):211-234. doi:10.1007/s00401-015-1481-5
18. Zemianek JM, Shultz AM, Lee S, Guaraldi M, Yanco HA, Shea TB. Transient epileptiform signaling during neuronal network development: Regulation by external stimulation and bimodal GABAergic activity. *International Journal of Developmental Neuroscience.* 2013;31(2):131-137. doi:10.1016/j.ijdevneu.2012.11.003

19. Sunderam S, Gluckman B, Reato D, Bikson M. Toward rational design of electrical stimulation strategies for epilepsy control. *Epilepsy and Behavior*. 2010;17(1):6-22. doi:10.1016/j.yebeh.2009.10.017
20. Héja L, Nyitrai G, Kékesi O, et al. Astrocytes convert network excitation to tonic inhibition of neurons. *BMC Biol*. 2012;10. doi:10.1186/1741-7007-10-26
21. Blumenfeld H. What Is a Seizure Network? Long-Range Network Consequences of Focal Seizures. In: ; 2014:63-70. doi:10.1007/978-94-017-8914-1_5
22. Ghulaxe Y, Joshi A, Chavada J, Huse S, Kalbande B, Sarda PP. Understanding Focal Seizures in Adults: A Comprehensive Review. *Cureus*. Published online November 2, 2023. doi:10.7759/cureus.48173
23. Royer J, Bernhardt BC, Larivière S, et al. Epilepsy and brain network hubs. *Epilepsia*. 2022;63(3):537-550. doi:10.1111/epi.17171
24. Beghi E, De Maria G, Gobbi G, Veneselli E. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: Guidelines of the Italian League against Epilepsy. In: *Epilepsia*. Vol 47. ; 2006:2-8. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00869.x
25. Xu Y, Nguyen D, Mohamed A, et al. Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: A systematic review of observational studies. *Seizure*. 2016;41:167-174. doi:10.1016/j.seizure.2016.08.005
26. *Transient Loss of Consciousness ('blackouts') in over 16s.*; 2010. www.nice.org.uk/guidance/cg109
27. *Epilepsies in Children, Young People and Adults NICE Guideline.*; 2022. www.nice.org.uk/guidance/ng217
28. Benbadis SR, Beniczky S, Bertram E, MacIver S, Moshé SL. The role of EEG in patients with suspected epilepsy. *Epileptic Disorders*. 2020;22(2):143-155. doi:10.1684/epd.2020.1151
29. Kienitz R, Kay L, Beuchat I, et al. Benzodiazepines in the Management of Seizures and Status Epilepticus: A Review of Routes of Delivery,

- Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability. *CNS Drugs*. 2022;36(9):951-975. doi:10.1007/s40263-022-00940-2
30. Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure Medications for Adults with Epilepsy: A Review. *JAMA*. 2022;327(13):1269-1281. doi:10.1001/jama.2022.3880
31. Bastos F, Cross JH. Epilepsy. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 174. Elsevier B.V.; 2020:137-158. doi:10.1016/B978-0-444-64148-9.00011-9
32. Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. Mechanisms of action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic diet. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(5):28. doi:10.1101/cshperspect.a022780
33. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Tudur Smith C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;2022(4). doi:10.1002/14651858.CD011412.pub4
34. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
35. Atrick P, Wan K, Artin M, Rodie JB. *EARLY IDENTIFICATION OF REFRACTORY EPILEPSY A BSTRACT Background More than 30 Percent of Patients With*. Vol 3.; 2000.
36. Cura Di A, Di Gennaro G, Zamponi N, Asioli S. *Commissione Chirurgia Della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'EPILESSIA Commissione Chirurgia.*; 2020.
37. Mesraoua B, Brigo F, Lattanzi S, Abou-Khalil B, Al Hail H, Asadi-Pooya AA. Drug-resistant epilepsy: Definition, pathophysiology, and management. *J Neurol Sci*. 2023;452. doi:10.1016/j.jns.2023.120766
38. Mohammadzadeh P, Nazarbaghi S. The prevalence of drug-resistant-epilepsy and its associated factors in patients with epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022;213. doi:10.1016/j.clineuro.2021.107086

39. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018;59(12):2179-2193. doi:10.1111/epi.14596
40. Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain*. 2006;129(1):18-35. doi:10.1093/brain/awh682
41. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug resistance in epilepsy: Clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev*. 2020;72(3):606-638. doi:10.1124/pr.120.019539
42. Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: Putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005;46(6):858-877. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.54904.x
43. González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am*. 2019;30(2):219-230. doi:10.1016/j.nec.2018.12.005
44. Vetkas A, Fomenko A, Germann J, et al. Deep brain stimulation targets in epilepsy: Systematic review and meta-analysis of anterior and centromedian thalamic nuclei and hippocampus. *Epilepsia*. 2022;63(3):513-524. doi:10.1111/epi.17157
45. Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Medical Journal of Australia*. 2018;208(5):226-233. doi:10.5694/mja17.00951
46. Benbadis SR, Geller E, Ryvlin P, et al. Putting it all together: Options for intractable epilepsy: An updated algorithm on the use of epilepsy surgery and neurostimulation. *Epilepsy and Behavior*. 2018;88:33-38. doi:10.1016/j.yebeh.2018.05.030
47. Haneef Z, Skrehot HC. Neurostimulation in generalized epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2023;64(4):811-820. doi:10.1111/epi.17524

48. Ruan Y, Chen L, She D, Chung Y, Ge L, Han L. Ketogenic diet for epilepsy: an overview of systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76(9):1234-1244. doi:10.1038/s41430-021-01060-8
49. Murillo-Rodriguez E, Pandi-Perumal SR, Montii JM. *Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders.*; 2019. <http://www.springer.com/series/5584>
50. Tatum WO. *Mesial Temporal Lobe Epilepsy.*; 2012. <http://journals.lww.com/clinicalneurophys>
51. Diana, Lady, Hospital L, Uribe PT, et al. *A Comprehensive Review of Temporal Lobe Epilepsy.*; 2014. <https://www.researchgate.net/publication/263965704>
52. Boluda S, Seilhean D, Bielle F. Neuropathology of the temporal lobe. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 187. Elsevier B.V.; 2022:407-427. doi:10.1016/B978-0-12-823493-8.00027-4
53. Blair RDG. Temporal Lobe Epilepsy Semiology. *Epilepsy Res Treat.* 2012;2012:1-10. doi:10.1155/2012/751510
54. Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: A neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014;40(5):520-543. doi:10.1111/nan.12150
55. Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia.* 2013;54(7):1315-1329. doi:10.1111/epi.12220
56. Walker MC. Hippocampal sclerosis: Causes and prevention. *Semin Neurol.* 2015;35(3):193-200. doi:10.1055/s-0035-1552618
57. Lee SK, Kim DW. Focal Cortical Dysplasia and Epilepsy Surgery. Published online 2013. www.kes.or.kr
58. Gaitanis JN, Donahue J. Focal cortical dysplasia. *Pediatr Neurol.* 2013;49(2):79-87. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.024

59. Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011;52(1):158-174. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x
60. Najm IM, Sarnat HB, Blümcke I. Review: The international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia – a critical update 2018. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018;44(1):18-31. doi:10.1111/nan.12462
61. Xie M, Wang X, Duan Z, Luan G. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors: Tumor spectrum and diagnosis based on genetic alterations. *Front Neurosci*. 2023;16. doi:10.3389/fnins.2022.1071314
62. Zaky W, Patil SS, Park M, et al. Ganglioglioma in children and young adults: single institution experience and review of the literature. *J Neurooncol*. 2018;139(3):739-747. doi:10.1007/s11060-018-2921-6
63. Suh YL. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *J Pathol Transl Med*. 2015;49(6):438-449. doi:10.4132/jptm.2015.10.05
64. Englot DJ, Han SJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *Neurosurgery*. 2012;70(4):921-927. doi:10.1227/NEU.0b013e31823c3a30
65. Frauscher B. Localizing the epileptogenic zone. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(2):198-206. doi:10.1097/WCO.0000000000000790
66. Michel V, Mazzola L, Lemesle M, Vercueil L. Long-term EEG in adults: Sleep-deprived EEG (SDE), ambulatory EEG (Amb-EEG) and long-term video-EEG recording (LTVER). *Neurophysiologie Clinique*. 2015;45(1):47-64. doi:10.1016/j.neucli.2014.11.004
67. Baumgartner C, Pirker S. Video-EEG. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 160. Elsevier B.V.; 2019:171-183. doi:10.1016/B978-0-444-64032-1.00011-4
68. Shih JJ, Fountain NB, Herman ST, et al. Indications and methodology for video-electroencephalographic studies in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia*. 2018;59(1):27-36. doi:10.1111/epi.13938

69. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 2019;60(6):1054-1068. doi:10.1111/epi.15612
70. Iwasaki M, Jin K, Nakasato N, Tominaga T. Non-invasive evaluation for epilepsy surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56(10):632-640. doi:10.2176/nmc.ra.2016-0186
71. Sidhu MK, Duncan JS, Sander JW. Neuroimaging in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(4):371-378. doi:10.1097/WCO.0000000000000568
72. Beers CA, Federico P. Functional MRI applications in epilepsy surgery. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2012;39(3):271-285. doi:10.1017/S0317167100013391
73. Duncan JS, Ali R, Barkovich J, et al. Commission on diagnostic strategies recommendations for functional neuroimaging of persons with epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(10):1350-1356. doi:10.1111/j.1528-1157.2000.tb04617.x
74. Giussani C, Roux FE, Ojemann J, Sganzerla E Pietro, Pirillo D, Papagno C. Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. *Neurosurgery*. 2010;66(1):113-120. doi:10.1227/01.NEU.0000360392.15450.C9
75. Knowlton RC. The role of FDG-PET, ictal SPECT, and MEG in the epilepsy surgery evaluation. *Epilepsy and Behavior*. 2006;8(1):91-101. doi:10.1016/j.yebeh.2005.10.015
76. Yoganathan K, Malek N, Torzillo E, Paranathala M, Greene J. Neurological update: structural and functional imaging in epilepsy surgery. *J Neurol*. 2023;270(5):2798-2808. doi:10.1007/s00415-023-11619-z

77. Courtney MR, Antonic-Baker A, Sinclair B, et al. 18 F-FDG-PET hypometabolism as a predictor of favourable outcome in epilepsy surgery: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(10). doi:10.1136/bmjopen-2022-065440
78. Theodore WH. Presurgical Focus Localization in Epilepsy: PET and SPECT. *Semin Nucl Med*. 2017;47(1):44-53. doi:10.1053/j.semnuclmed.2016.09.008
79. Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. *Epilepsia*. 2015;56(5):674-681. doi:10.1111/epi.12962
80. Vogt VL, Äikiä M, del Barrio A, et al. Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia*. 2017;58(3):343-355. doi:10.1111/epi.13646
81. Baxendale S, Wilson SJ, Baker GA, et al. Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force Diagnostic Methods Commission: 2017–2021 Neuropsychological assessment in epilepsy surgery. *Epileptic Disorders*. 2019;21(3):221-234. doi:10.1684/epd.2019.1065
82. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: Identification, consequences, and treatment of major depression. In: *Epilepsia*. Vol 41. Lippincott Williams and Wilkins; 2000. doi:10.1111/j.1528-1157.2000.tb01522.x
83. Sawant N, Ravat S, Muzumdar D, Shah U. Is psychiatric assessment essential for better epilepsy surgery outcomes? *International Journal of Surgery*. 2016;36:460-465. doi:10.1016/j.ijssu.2015.06.025
84. Taussig D, Montavont A, Isnard J. Invasive EEG explorations. *Neurophysiologie Clinique*. 2015;45(1):113-119. doi:10.1016/j.neucli.2014.11.006

85. Jayakar P, Gotman J, Harvey AS, et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: Indications, modalities, and techniques. *Epilepsia*. 2016;57(11):1735-1747. doi:10.1111/epi.13515
86. Consales A, Casciato S, Asioli S, et al. The surgical treatment of epilepsy. Published online 2021. doi:10.1007/s10072-021-05198-y/Published
87. Xu K, Wang X, Guan Y, et al. Comparisons of the seizure-free outcome and visual field deficits between anterior temporal lobectomy and selective amygdalohippocampectomy: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2020;81:228-235. doi:10.1016/j.seizure.2020.07.024
88. Asadi-Pooya AA, Rostami C. History of surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2017;70:57-60. doi:10.1016/j.yebeh.2017.02.020
89. Schaller K, Cabrilo I. Anterior temporal lobectomy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(1):161-166. doi:10.1007/s00701-015-2640-0
90. Alonso Vanegas MA, Lew SM, Morino M, Sarmiento SA. Microsurgical techniques in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58:10-18. doi:10.1111/epi.13684
91. Muzumdar D, Patil M, Goel A, Ravat S, Sawant N, Shah U. Mesial temporal lobe epilepsy – An overview of surgical techniques. *International Journal of Surgery*. 2016;36:411-419. doi:10.1016/j.ijssu.2016.10.027
92. Vakharia VN, Diehl B, Tisdall M. Visual field defects in temporal lobe epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(2):188-196. doi:10.1097/WCO.0000000000000905
93. Hader WJ, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, et al. Complications of epilepsy surgery - A systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia*. 2013;54(5):840-847. doi:10.1111/epi.12161
94. Guo J, Guo M, Liu R, et al. Seizure Outcome After Surgery for Refractory Epilepsy Diagnosed by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET/MRI): A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2023;173:34-43. doi:10.1016/j.wneu.2023.01.114

95. Zhu Y, Zhu X. MRI-driven PET image optimization for neurological applications. *Front Genet.* 2019;10(JUL). doi:10.3389/fnins.2019.00782
96. Trefler A, Sadeghi N, Thomas AG, Pierpaoli C, Baker CI, Thomas C. Impact of time-of-day on brain morphometric measures derived from T1-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroimage.* 2016;133:41-52. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.02.034
97. Tóth M, Barsi P, Tóth Z, et al. The role of hybrid FDG-PET/MRI on decision-making in presurgical evaluation of drug-resistant epilepsy. *BMC Neurol.* 2021;21(1). doi:10.1186/s12883-021-02352-z
98. Guo K, Cui B, Shang K, et al. Assessment of localization accuracy and postsurgical prediction of simultaneous 18 F-FDG PET/MRI in refractory epilepsy patients. Published online 2021. doi:10.1007/s00330-021-07738-8/Published
99. Flaus A, Mellerio C, Rodrigo S, Brulon V, Lebon V, Chassoux F. 18F-FDG PET/MR in focal epilepsy: A new step for improving the detection of epileptogenic lesions. *Epilepsy Res.* 2021;178. doi:10.1016/j.eplepsyres.2021.106819
100. Oldan JD, Shin HW, Khandani AH, Zamora C, Benefield T, Jewells V. Subsequent experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure.* 2018;61:128-134. doi:10.1016/j.seizure.2018.07.022
101. Wang ZM, Wei PH, Wang C, et al. Combined [18F]FDG-PET with MRI structural patterns in predicting post-surgical seizure outcomes in temporal lobe epilepsy patients. *Eur Radiol.* 2022;32(12):8423-8431. doi:10.1007/s00330-022-08912-2
102. Borbély K, Emri M, Kenessey I, et al. PET/MRI in the Presurgical Evaluation of Patients with Epilepsy: A Concordance Analysis. *Biomedicines.* 2022;10(5). doi:10.3390/biomedicines10050949
103. Zhang M, Liu W, Huang P, et al. Utility of hybrid PET/MRI multiparametric imaging in navigating SEEG placement in refractory epilepsy. *Seizure.* 2020;81:295-303. doi:10.1016/j.seizure.2020.08.027

104. Pedersen C, Aboian M, Messina SA, Daldrup-Link H, Franceschi AM. PET/MRI Applications in Pediatric Epilepsy. *World J Nucl Med.* 2023;22(02):078-086. doi:10.1055/s-0043-1764303
105. Liu F, Ruan W, Deng X, et al. Efficacy of delayed 18 F-FDG hybrid PET/MRI for epileptic focus identification: a prospective cohort study. Published online 2021. doi:10.1007/s00259-020-04935-3/Published
106. Guo K, Wang J, Cui B, et al. [18F]FDG PET/MRI and magnetoencephalography may improve presurgical localization of temporal lobe epilepsy. *Eur Radiol.* 2022;32(5):3024-3034. doi:10.1007/s00330-021-08336-4
107. Delso G, Fürst S, Jakoby B, et al. Performance measurements of the siemens mMR integrated whole-body PET/MR scanner. *Journal of Nuclear Medicine.* 2011;52(12):1914-1922. doi:10.2967/jnumed.111.092726
108. Wieser HG, Blume WT, Fish D, et al. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2001;42(2):282-286. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.35100.x
109. Mihara T, Usui N, Matsuda K, et al. A classification system for verifying the long-term efficacy of resective surgery for drug-resistant seizures. *Epilepsy Res.* 2018;141:23-30. doi:10.1016/j.eplepsyres.2018.01.019
110. Durnford AJ, Rodgers W, Kirkham FJ, et al. Very good inter-rater reliability of Engel and ILAE epilepsy surgery outcome classifications in a series of 76 patients. *Seizure.* 2011;20(10):809-812. doi:10.1016/j.seizure.2011.08.004
111. Zhang L, Zhou H, Zhang W, et al. Electroclinical and Multimodality Neuroimaging Characteristics and Predictors of Post-Surgical Outcome in Focal Cortical Dysplasia Type IIIa. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;9. doi:10.3389/fbioe.2021.810897
112. Guo K, Wang J, Wang Z, et al. Morphometric analysis program and quantitative positron emission tomography in presurgical localization in MRI-negative epilepsies: a simultaneous PET/MRI study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(6):1930-1938. doi:10.1007/s00259-021-05657-w

113. Wang J, Guo K, Cui B, Hou Y, Zhao G, Lu J. Individual [18F]FDG PET and functional MRI based on simultaneous PET/MRI may predict seizure recurrence after temporal lobe epilepsy surgery. *Eur Radiol.* 2022;32(6):3880-3888. doi:10.1007/s00330-021-08490-9