



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Direttore: Chiar.mo Prof. Raffaele De Caro

U.O.C. DI NEUROCHIRURGIA PEDIATRICA E FUNZIONALE

Direttore: Chiar.mo Prof. Domenico d'Avella

TESI DI LAUREA

LA STIMOLAZIONE DEL NERVO VAGO NELLO STATO EPILETTICO SUPER-REFRATTARIO IN PAZIENTI PEDIATRICI

RELATORE: Chiar.mo Prof. Andrea Landi

CORRELATORE: Dr. Daniele Grioni

LAUREANDA: Matilde Menegazzi

MATRICOLA: 1139904

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	5
1. EPILESSIA.....	5
1.1. EPILESSIA.....	5
1.1.1. DEFINIZIONE	5
1.1.2. EPIDEMIOLOGIA.....	7
1.1.3. DIAGNOSI.....	8
1.1.4. CLASSIFICAZIONE.....	10
1.1.5. EZIOLOGIA	15
1.1.6. FISIOPATOLOGIA.....	18
1.1.7. TRATTAMENTO	20
1.2. EPILESSIA FARMACO-RESISTENTE	22
1.2.1. DEFINIZIONE	22
1.2.2. EPIDEMIOLOGIA.....	23
1.2.3. TRATTAMENTO	23
1.3. STATO EPILETTICO.....	29
1.3.1. DEFINIZIONI.....	29
1.3.2. EPIDEMIOLOGIA.....	30
1.3.3. CLASSIFICAZIONE.....	30
1.3.4. <i>FEBRILE INFECTION-RELATED EPILEPSY SYNDROME (FIRES)</i>	35
1.3.5. TRATTAMENTO	35
1.4. STIMOLAZIONE DEL NERVO VAGO	39
1.4.1. PRINCIPI GENERALI.....	39
1.4.2. ANATOMIA NERVO VAGO (X n.c.).....	39
1.4.2.1. NEUROFISIOLOGIA DEL NERVO VAGO (X n.c.).....	41
1.4.3. CENNI STORICI.....	45
1.4.4. IPOTESI DEL MECCANISMO D'AZIONE	47
1.4.5. INDICAZIONI	55
1.4.6. CONTROINDICAZIONI	61
1.4.7. TECNICA CHIRURGICA.....	62
1.4.8. PARAMETRI DI STIMOLAZIONE.....	69
SCOPO DELLO STUDIO	73
MATERIALI E METODI	75

3.1.	REVISIONE SISTEMATICA	75
3.1.1.	RICERCA DELLA LETTERATURA.....	75
3.1.2.	SELEZIONE DEGLI ARTICOLI.....	75
3.1.3.	ESTRAZIONE E SINTESI DEI DATI	76
3.1.4.	ANALISI STATISTICA	77
3.2.	STUDIO INTERVENTISTICO A SINGOLO BRACCIO	77
3.2.1.	POPOLAZIONE DI STUDIO	77
3.2.2.	INTERVENTO	78
3.2.3.	RACCOLTA DEI DATI.....	79
3.2.4.	OUTCOME DI INTERESSE.....	79
3.2.5.	ANALISI STATISTICA	80
	RISULTATI.....	81
4.1.	REVISIONE SISTEMATICA	81
4.1.1.	SELEZIONE DEGLI STUDI	81
4.1.2.	CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI E DELLA POPOLAZIONE.....	81
4.1.3.	OUTCOMES.....	82
4.2.	STUDIO INTERVENTISTICO A SINGOLO BRACCIO	86
4.2.1.	CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE	86
4.2.2.	OUTCOMES.....	89
	DISCUSSIONE.....	93
	CONCLUSIONI.....	99
	BIBLIOGRAFIA	101
	ALLEGATI.....	125

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: Lo Stato Epilettico Super-Refrattario (o *Super-Refractory Status Epilepticus S-RSE*) è una condizione clinica critica, definita dal persistere delle crisi oltre le 24 ore nonostante la terza linea di trattamento standard; spesso relata ad una prognosi infausta. Attualmente la terapia antiepilettica standard si rivela fallimentare nel controllare tale patologia; da qui emerge la necessità di individuare terapie alternative efficaci nell'interrompere e controllare a lungo termine le crisi.

Scopo dello studio: Lo scopo del nostro lavoro è stato indagare l'efficacia clinica della stimolazione del nervo vago (VNS) nel controllo della fase acuta dello S-RSE nei pazienti pediatrici e l'efficacia clinica e la tolleranza alla VNS nel lungo termine, tramite una revisione dei dati presenti nella letteratura disponibile e l'analisi dei risultati dello studio interventistico da noi condotto.

Materiali e metodi: In primo luogo è stata condotta una revisione sistematica della letteratura, in accordo con le linee guida Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA), riguardo i casi pubblicati di S-RSE in pazienti pediatrici (0 – 18 anni) trattati con VNS nella fase acuta di SE. In parallelo, è stato eseguito uno studio interventistico a singolo braccio multicentrico sulla stessa popolazione, condotto tra il 2012 e il 2021 negli Ospedali San Gerardo di Monza e Azienda Ospedaliera di Padova. In caso di outcome positivo, è stata indagata la latenza dell'effetto clinico e i parametri di stimolazione efficaci nel controllare lo S-RSE, quelli iniziali ed il relativo ramping up. Inoltre, è stata valutata al follow-up l'efficacia della VNS a lungo termine nel controllo delle crisi epilettiche, tra cui le recidive di SE, e nella riduzione della terapia farmacologica. Infine, è stata valutata la tolleranza al device, valutato gli effetti collaterali correlabili alla VNS.

Risultati: Nella revisione sistematica sono stati inclusi 9 articoli e 5 meeting abstract, che descrivevano un totale di 30 casi pediatrici di S-RSE trattati con VNS in fase acuta. Lo studio effettuato ha dimostrato che la VNS è efficace nel controllare lo S-RSE nella sua fase acuta in pazienti pediatrici nell'80% dei casi, congruentemente a quanto riportato dai dati presenti in letteratura. Al follow-

up nei nostri pazienti non si sono manifestate recidive di SE e in 4 casi c'è stato un miglioramento nel controllo delle crisi epilettiche (in particolare riduzione del 100% delle crisi in un caso, > 90% in due e assenza di spasmi nell'ultimo). È stata rilevata anche una riduzione del numero di farmaci antiepilettici necessario a controllare le crisi (in media 2 ± 0.8 ; 1 – 3 AEDs). Gli effetti collaterali, correlabili ad over stimolazione della VNS, si sono manifestati solo in una paziente e sono migliorati in seguito alla modulazione dei parametri di stimolazione.

Conclusioni: I risultati del nostro studio confermano quanto riportato in letteratura fino ad oggi, indicando che la VNS rappresenta un'efficace terapia per il trattamento della fase acuta dello S-RSE nei bambini. Inoltre, è emerso che la VNS permette di prevenire le recidive di SE e di controllare la frequenza delle crisi con un minor numero di farmaci antiepilettici necessario e minimi effetti collaterali. Nonostante tali risultati promettenti, la scarsità di *reports* precedenti e l'esiguo numero di bambini nella nostra corte limita l'adozione di questo trattamento in maniera diffusa. In conclusione, sono necessari degli studi controllati e prospettici in campioni con un maggior numero di pazienti per identificare chi potrebbe beneficiare maggiormente di questa terapia e il setting ottimale della VNS per trattare i pazienti pediatrici affetti da S-RSE.

ABSTRACT

Introduction: Super-Refractory Status Epilepticus (S-RSE) is a medical emergency which carries a dire prognosis and it is defined by persistent seizure activity in spite of treatment with third-line drugs. Currently, no standard therapy has proven efficacious for S-RSE, highlighting the need to find alternative strategies to improve clinical outcomes.

Aim of the study: The aim of our work was to assess whether Vagus Nerve Stimulation (VNS) represents a valuable treatment option in the management of the acute phase of S-RSE in paediatric patients and its clinical efficacy and tolerability in the long term, by reviewing the available literature and presenting the results of an interventional study we conducted on this topic.

Materials and methods: We performed a systematic literature review on children (0-18 years) with S-RSE treated with VNS using the validated PRISMA toolkit and in parallel we analysed the results of a single-arm interventional study conducted on the same population from 2012 to 2021 at two tertiary Italian Neurosurgical centres (Ospedale San Gerardo, Monza and Azienda Ospedaliera, Padova). In children who responded to VNS, we assessed the latency of clinical improvements relative to the time of implantation and the VNS settings utilised to reach seizure control. Additionally, we monitored the overall efficacy of VNS in maintaining seizure control and enabling a reduction in AEDs regimens. Safety parameters such as device tolerability and side effects (SEs) were also evaluated for all patients following VNS implantation and at follow-up.

Results: Nine articles and five meeting abstracts describing a total of 30 paediatric cases of S-RSE treated with VNS met our search criteria. In our interventional study we found that VNS implantation in the acute phase was effective in resolving S-RSE in 80% of our children (4/5), with a similar proportion being reported in the literature. Among our cases, there were no relapses to SE (100%) and 4 patients showed improvement in their epilepsy (no further seizures in one case, > 90% seizure reduction in two and no muscle spasms in the other one) after VNS. The number of AEDs needed to control seizures could also be reduced (on average by 2 ± 0.8 ; 1 – 3 AEDs). SEs due to

over-stimulation were seen in one case and readily improved with adjustment of the setting.

Conclusions: The results of our interventional study confirmed previous reports indicating that VNS represents an effective strategy to acutely treat S-RSE in children. Moreover, we found that this therapy prevented relapses to SE and enabled seizure control in most responders with fewer AEDs needed and minimal SEs. Notwithstanding these promising results, the scarcity of previous studies on this topic and the small number of children in our cohort limit the widespread adoption of this intervention. In conclusion, new controlled studies on larger populations are warranted to enable the identification of responders and the optimal VNS settings to treat children with S-RSE.

INTRODUZIONE

1. EPILESSIA

1.1. EPILESSIA

1.1.1. DEFINIZIONE

L'epilessia è stata definita concettualmente nel 2005 dall'*International League Against Epilepsy* (ILAE) 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, che consiste nell'occorrenza transitoria di segni e/o sintomi dovuti a una attività neuronale anomala, eccessiva o sincronizzata a livello cerebrale.

Tale definizione, tuttavia, non permette una diagnosi univoca ed omogenea di epilessia; infatti, la predisposizione a sviluppare ulteriori crisi epilettiche non provocate dopo una prima crisi è un rischio difficilmente calcolabile perché esistono condizioni che non rientrano nella malattia epilessia che possono essere confuse con tale patologia e forme epilettiche che invece non sono incluse nella definizione soprariportata. Ad esempio vi sono eventi cerebrali non recenti (come un ictus, un'infezione del sistema nervoso centrale o un trauma) che possono causare una crisi epilettica provocata che presenta un rischio di una seconda crisi non provocata paragonabile al rischio di ulteriori crisi conseguente a due crisi non provocate (definizione concettuale di epilessia); allo stesso modo invece forme di epilessia vere e proprie, definite reattive, potrebbero non rientrare nella definizione in quanto provocate da vari fattori, come l'epilessia fotosensibile in cui le crisi sono provocate dalla luce.

Attualmente viene utilizzata la definizione clinico-pratica riportata nel 2014 dall'ILAE: l'epilessia è una malattia cerebrale definita da una delle seguenti condizioni:

1. Almeno due crisi non provocate (o riflesse) separate da > 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.

Una crisi viene definita provocata nel caso in cui vi sia un fattore scatenante la crisi; tuttavia, l'identificazione di un fattore provocante non necessariamente esclude la presenza di una anomalia epilettogena durevole. Invece una crisi non provocata implica l'assenza di un fattore temporaneo o reversibile che abbassi la soglia di eccitabilità neuronale e produca una crisi in quel momento; tuttavia, anche in questo caso tale definizione risulta imprecisa perché la mancata identificazione del fattore scatenante non implica che non esista. [1]

È importante precisare che crisi multiple che insorgono in un intervallo di 24 ore o un episodio di Stato Epilettico (SE), manifestazione clinica in cui una crisi si prolunga per più di cinque minuti o in cui le crisi si ripetono a brevi intervalli tali da rappresentare una condizione epilettica continua, sono da considerarsi come un singolo evento. [2]

L'epilessia è considerata risolta nei soggetti con una sindrome epilettica età-dipendente, ma che hanno poi superato il limite di età applicabile, o in coloro i quali sono rimasti liberi da crisi per almeno 10 anni, in assenza di terapia antiepilettica negli ultimi 5 anni. Questi limiti sono stati posti sulla base di evidenze secondo cui l'epilessia è una patologia che tende a recidivare soprattutto nel breve termine, pertanto un paziente che presenta un'epilessia non provocata, dopo 10 anni *seizure-free*, ha un rischio di presentare un ulteriore attacco inferiore al 6%; probabilmente tale rischio non raggiungerà mai i livelli di rischio della popolazione che non ha mai avuto crisi, ma è comunque molto ridotto rispetto a quello che si ha a 2 o 4 anni dalla prima crisi [3]. Si specifica che non si parla di "guarigione", la risoluzione dell'epilessia implica che la persona non è più affetta da epilessia, sebbene non garantisca che essa non si ripresenti. [1]

1.1.2. EPIDEMIOLOGIA

La probabilità di avere un singolo attacco epilettico nella propria vita è del 10%, tuttavia la maggior parte delle persone che hanno una singola crisi non svilupperà l'epilessia, che risulta essere una delle malattie neurologiche più comuni, colpendo circa 50 milioni di persone in tutto il mondo [4]. La prevalenza dell'epilessia è destinata ad aumentare perché sempre più persone sopravvivono a condizioni che predispongono ad essa. L'incidenza di epilessia è compresa tra 50,4 e 81,7 per 100.000 persone all'anno [5].

C'è una significativa discrepanza tra la prevalenza e l'incidenza dell'epilessia nei paesi ad alto reddito rispetto a quelli a basso reddito, quest'ultimi molto più colpiti. Tra i principali fattori che determinano questa discrepanza vi sono tassi più elevati di infezioni parassitarie (ad esempio, la neurocisticercosi) e di trauma cranico, e la mancanza di un trattamento disponibile, probabilmente il maggiore fattore coinvolto. Le differenze genetiche possono giocare un ruolo in questa discrepanza, ma l'impatto rimane da determinare, considerando anche che le conoscenze sulla genetica dell'epilessia sono attualmente solo parzialmente conosciute [6]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) stima che quasi il 70% delle persone affette da epilessia potrebbe condurre una vita *seizure-free* se la diagnosi ed il trattamento fossero stati adeguati alla patologia [4].

Analizzando le fasce d'età più coinvolte, emerge che l'epilessia presenta una distribuzione bimodale, con un picco a 5-9 anni e il secondo intorno agli 80 anni di età. Non c'è invece differenza nella prevalenza in base al sesso [7].

L'epilessia nella popolazione pediatrica è tra i più comuni disturbi neurologici, con tassi di incidenza che vanno da 33,3 a 82 casi per 100.000 all'anno. L'incidenza è più alta nel primo anno dopo la nascita e diminuisce negli anni dell'adolescenza. Studi basati sulla popolazione hanno dimostrato che quasi due terzi dei bambini con epilessia raggiungono la libertà dalle crisi per più di 3-5 anni [8].

In Figura 1 si riporta un grafico che descrive l'epidemiologia dell'epilessia in termini di incidenza / 100 000 suddiviso in base alle varie fasce d'età.

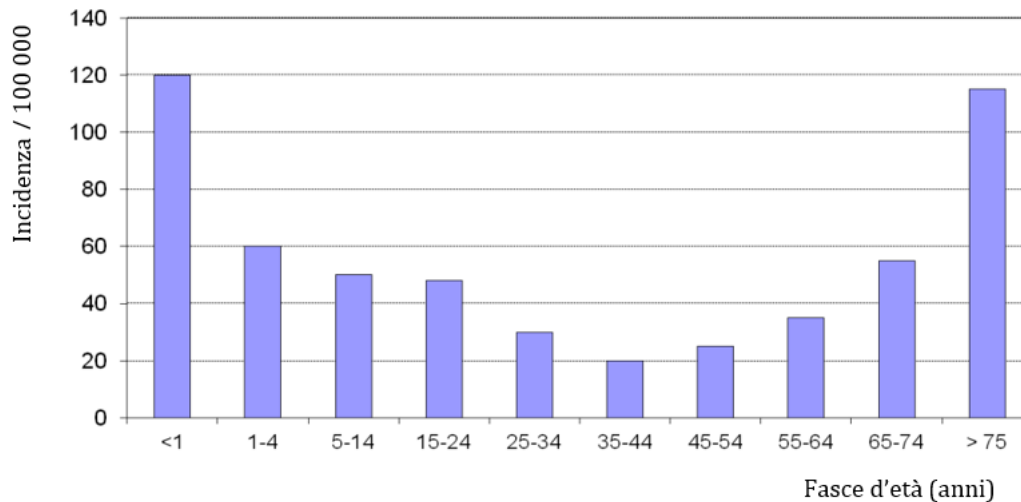


Figura 1 - Epidemiologia Epilessia

1.1.3. DIAGNOSI

La diagnosi di epilessia è determinata fondamentalmente sulla base dei dati clinici, rilevati principalmente tramite l'anamnesi, ed è supportata da indagini neurofisiologiche, in particolare l'elettroencefalogramma (EEG), l'imaging, le indagini di laboratorio e le indagini genetiche [2].

In primo luogo, è fondamentale indagare l'evento riferito come crisi epilettica con l'anamnesi, per escludere eventi critici di natura non epilettica e cercare di caratterizzarla definendo il tipo di crisi ed individuando gli eventuali fattori eziologici e/o scatenanti. È importante interrogare sia il paziente che, soprattutto, i testimoni dell'evento, anche considerando il fatto che le crisi possono causare una perdita di consapevolezza e che quindi la testimonianza del paziente potrebbe risultare inattendibile.

L'anamnesi permette di valutare il contesto in cui si è verificata la crisi, quindi più precisamente la posizione, l'attività e la situazione (minzione, defecazione, tosse o deglutizione), eventuali fattori predisponenti, come luoghi caldi e affollati o la prolungata posizione ortostatica, le circostanze, come ad esempio la paura o il dolore intenso, e i prodromi, come nausea, sudorazione, cefalea, aura, etc. Inoltre, è importante indagare attraverso i testimoni i segni e sintomi che hanno caratterizzato la crisi, nello specifico il colore della cute, la durata della perdita di consapevolezza, i movimenti (aspetto, ritmo, simmetria), il morsus, il polso, la durata della crisi e la presenza di sequele come nausea,

vomito, sudorazione, freddo, confusione, cefalea, mialgia, traumi, colore della cute [2]. Inoltre, è importante indagare se la crisi è avvenuta durante la veglia o il sonno, l'eventuale presenza di patologie o sintomi intercorrenti (quali ad esempio febbre, infezioni, disidratazione, trauma, ipertensione), condizioni potenzialmente scatenanti (come la deprivazione di sonno, sostanze tossiche, fotostimolazione o altri stimoli), comorbidità o patologie pregresse e la familiarità [9].

In seguito, è dirimente eseguire un esame obiettivo generale e neurologico. Buoni predittori di una crisi epilettica si sono rivelati, tra i sintomi di accompagnamento della crisi, la cianosi e, in minor misura, l'ipersalivazione e, dei sintomi che seguono la crisi, il morsus ed il disorientamento [10].

L'elettroencefalogramma (EEG) è di fondamentale importanza nella valutazione e nel management dell'epilessia perché permette la diagnosi differenziale tra crisi epilettiche e non, contribuisce alla definizione del tipo di crisi e/o della sindrome epilettica ed è utile a scopo prognostico (ad esempio in corso di sospensione del trattamento). Esistono vari tipi di EEG, in genere l'indagine di primo livello è l'EEG standard che prevede una registrazione in condizioni basali (ad occhi chiusi e aperti) per almeno 20 minuti, seguita spesso da una registrazione durante tecniche di stimolazione, come la luce intermittente, l'iperventilazione o la privazione di sonno. La sensibilità dell'EEG di routine raggiunge al massimo il 90% dopo i test di provocazione; quindi, è possibile che in un paziente con epilessia diagnosticata, l'EEG intercritico sia del tutto normale. Per questo motivo si possono utilizzare esami neurofisiologici di secondo livello, come l'EEG dinamico o EEG delle 24 ore, il video-EEG in ambulatorio e il monitoraggio EEG a lungo termine (*LTV-EEG Monitoring*).

L'EEG dinamico può essere eseguito per durate variabili (12, 24, 48, 72 ore) e consiste nella registrazione elettroencefalografica in un paziente che torna alle normali attività della vita quotidiana. Il Video-EEG ambulatoriale consiste in una registrazione EEG poligrafica con videoregistrazione del comportamento del paziente in modo da individuare una crisi epilettica, differenziarla dalle manifestazioni che vi entrano in diagnosi differenziale e valutarne le caratteristiche di esordio. Il monitoraggio Video-EEG a lungo termine consente

di effettuare un monitoraggio che può durare anche molti giorni, con elettrodi sia di superficie sia speciali e/o impiantati nelle diverse strutture cerebrali, allo scopo di definire meglio la sede di origine delle scariche epilettiche.

Analogamente alla valutazione neurofisiologica è di fondamentale importanza eseguire un esame neuroradiologico; il *gold standard* per lo studio dei pazienti epilettici è la Risonanza Magnetica (RM) dell'encefalo. La Tomografia Computerizzata (TC) è l'esame d'elezione in acuto ed è utile in pazienti non collaboranti o in coloro che per ragioni tecniche non possono eseguire la RM. Esistono anche metodiche funzionali di neuroimaging come la SPECT e PET, che però sono molto costose e non di utilizzo diffuso, utili per definire meglio l'area epilettogena, soprattutto a fini di studio pre-chirurgico.

Le indagini ematochimiche di routine (emocromo con formula, glicemia, azotemia, elettroliti, calcemia, creatinemia, transaminasi, CPK/prolattina, esame urine, eventuali esami tossicologici) non sono indispensabili in una fase diagnostica iniziale, anche se possono essere utili per escludere fattori che potrebbero determinare una crisi provocata come squilibri elettrolitici, fattori endocrino-dismetabolici, tossicità, etc [9]. Inoltre, possono essere importanti per indirizzare la diagnosi differenziale quando la crisi è esaurita e il paziente presenta un esame neurologico negativo; infatti, in caso di crisi epilettica si può rilevare una leucocitosi periferica nella *complete blood count* (CBC), un aumento della creatinfosfochinasi (CPK) e del lattato a causa delle contrazioni muscolari violente in caso di crisi motoria con convulsione, e della prolattina, indice ormonale di attivazione neurale centrale. Invece il counselling genetico, sia individuale che familiare, e le indagini cromosomiche e genetiche sono importanti nel caso in cui si sospetti un'eziologia genetica, ad esempio in presenza di familiarità, dismorfismi somatici, patologie dismetaboliche o peculiari pattern EEG e di RM [2].

1.1.4. CLASSIFICAZIONE

Attualmente per la diagnosi di epilessia si fa riferimento alla classificazione proposta dall'ILAE nel 2017, che è organizzata in tre livelli:

1. Classificazione del tipo di crisi
2. Classificazione del tipo di epilessia
3. Classificazione della sindrome epilettica

Ad ogni passaggio diagnostico è necessario considerare l'eziologia, poiché spesso può avere delle implicazioni significative per il trattamento [11].

La classificazione dell'epilessia ILAE 2017 è riassunta in Figura 2.

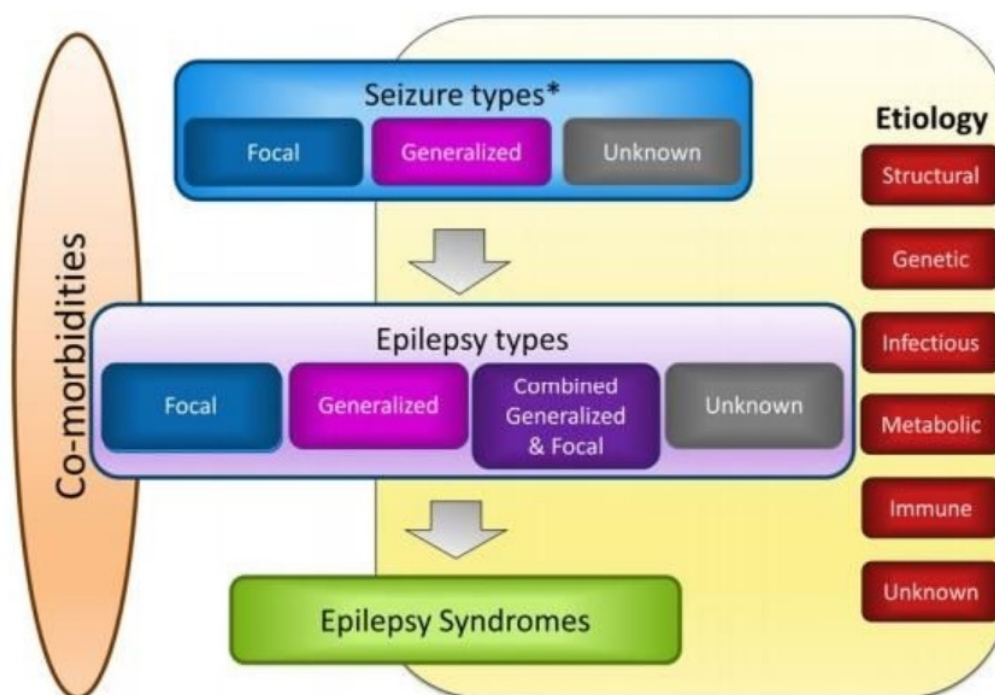


Figura 2: Classificazione delle epilessie ILAE 2017. [11]

1. Tipo di crisi

L'attuale classificazione delle crisi epilettiche si basa sul lavoro effettuato nel 1981 da una commissione ILAE guidata da Dreifuss e Penry, che attraverso la valutazione di centinaia di registrazioni video-elettroencefalografiche (EEG) ha suddiviso le crisi in crisi ad esordio parziale e ad esordio generalizzato, crisi parziali semplici e complesse, e vari tipi specifici di crisi generalizzate [12]. Nel 2017 l'ILAE ha effettuato una revisione della classificazione operativa dei tipi di crisi, che viene attualmente utilizzata [13].

Nella diagnosi e classificazione dell'epilessia il primo obiettivo è determinare che un evento abbia effettivamente le caratteristiche di una crisi epilettica e

non di uno dei tanti imitatori, come una sincope, una crisi iperventilatoria oppure delle crisi psicorganiche [14]. Il passo successivo è la classificazione in un tipo di crisi. È fondamentale valutare le manifestazioni iniziali per stabilire se la crisi ha un esordio focale, generalizzato o sconosciuto, nel caso in cui l'esordio passi inosservato o sia poco chiaro, come riportato in Figura 3.

Classificazione dei Tipi di Crisi ILAE 2017 – Versione Ampliata

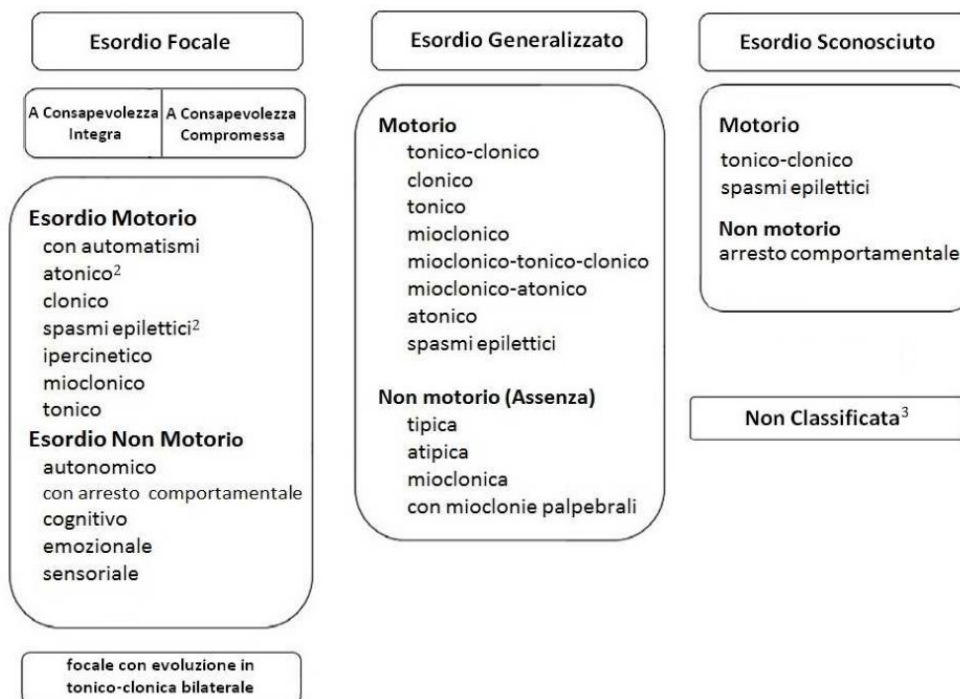


Figura 3: Classificazione dei Tipi di Crisi ILAE 2017 – Versione Ampliata. [13]

Le crisi sono definite “focali” quando originano entro determinati network limitati a un emisfero, comprese le strutture sottocorticali [15]. Le crisi focali sono suddivise in base al livello di consapevolezza (crisi a consapevolezza integra/compromessa) e in base al tipo di esordio (esordio motorio/ non motorio).

Riguardo la consapevolezza viene utilizzata una definizione operativa che coinvolge la cognizione di sé e dell’ambiente circostante durante la crisi; quindi, si riferisce alla percezione o cognizione degli eventi che accadono durante una crisi, non al sapere se una crisi sia avvenuta o meno. Una crisi focale con consapevolezza integra corrisponde alla crisi definita in precedenza “parziale semplice”; mentre una crisi focale con compromissione della

consapevolezza corrisponde alla precedente terminologia “crisi parziale complessa”.

Se le crisi all’esordio presentano la compresenza di segni e sintomi motori e non motori, vengono classificate in base al più precoce fenomeno motorio o non motorio di rilievo e in genere i segni motori sono considerati dominanti.

La crisi “focale con evoluzione in tonico-clonica bilaterale” rappresenta uno specifico tipo di crisi, corrispondente alla dizione del 1981 “esordio parziale con secondaria generalizzazione”.

Invece, le crisi sono definite “generalizzate” quando originano e rapidamente impegnano network bilateralmente distribuiti [15]; sono suddivise in base alle manifestazioni in motorie e non motorie, anche definite crisi di assenza.

Infine, le crisi ad esordio sconosciuto non sono da considerare una categoria specifica di crisi, bensì una mera lacuna nella conoscenza; possono essere classificate successivamente in base al tipo di esordio.

È importante ricordare che ci possono essere delle crisi con manifestazioni cliniche multiple che possono essere confuse con crisi generalizzate, quando in realtà sono crisi unifocali con rapida propagazione a livello biemisferico; quindi, è importante fare diagnosi differenziale tra una crisi unitaria con propagazione attraverso i network cerebrali e una serie di crisi multiple con esordio da network diversi (“multifocale”) che possono avere un pattern di manifestazioni simile.

2. Tipo di epilessia

Il tipo di epilessia include la diagnosi di epilessia generalizzata, epilessia focale, epilessia combinata (generalizzata e focale) ed epilessia di tipo sconosciuto. La diagnosi di uno specifico tipo di epilessia si basa sulle manifestazioni cliniche supportate da tipici rilievi elettroencefalografici, in particolare l’epilessia generalizzata si manifesta in genere con anomalie punta-onda generalizzate mentre l’epilessia focale genera tipicamente anomalie epilettiformi focali.

Nell’epilessia combinata generalizzata e focale l’EEG intercritico può mostrare sia anomalie epilettiformi focali che anomalie generalizzate; tuttavia, l’attività

epilettiforme non è indispensabile per formulare la diagnosi. Tra queste forme di epilessia si ricordano la sindrome di Dravet e di Lennox-Gastaut.

Infine, le epilessie di tipo sconosciuto riflettono la mancanza di informazioni sufficienti da permetterne la classificazione.

3. Sindrome epilettica

Una sindrome epilettica è definita dall'associazione di specifiche caratteristiche che comprendono il tipo di crisi, reperti EEG e *neuroimaging*. Spesso le sindromi hanno caratteristiche età-dipendenti: età di esordio ed eventualmente di remissione, fattori scatenanti le crisi, variazioni circadiane e talora la prognosi [16]; quindi si possono individuare forme sindromiche ad esordio in epoca neonatale, nell'infanzia, in adolescenza/età adulta e forme che possono esordire a qualunque età. Una specifica sindrome può essere connotata da co-morbidità specifiche, quali la presenza di disabilità intellettiva e disturbi psichiatrici. La definizione di una sindrome può anche comportare implicazioni eziologiche, prognostiche e di trattamento. Attualmente, però, non esiste una classificazione ufficiale delle sindromi epilettiche da parte dell'ILAE [15].

Si riportano le principali sindromi epilettiche suddivise per età, tratte dal sito epilepsydiagnosis.org:

Sindromi epilettiche neonatali / infantili

- *Self-limited neonatal seizures and self-limited familial neonatal epilepsy*
- *Self limited familial and non-familial infantile epilepsy*
- *Early myoclonic encephalopathy*
- *Ohtahara syndrome*
- *West syndrome*
- *Dravet syndrome*
- *Myoclonic epilepsy in infancy*
- *Epilepsy of infancy with migrating focal seizures*
- *Myoclonic encephalopathy in non-progressive disorders*
- *Febrile seizures plus, genetic epilepsy with febrile seizures plus*

Sindromi in *childhood*

- *Epilepsy with myoclonic-atonic seizures*
- *Epilepsy with eyelid myoclonias*
- *Lennox gastaut syndrome*
- *Childhood absence epilepsy*
- *Epilepsy with myoclonic absences*
- *Panayiotopoulos syndrome*
- *Childhood occipital epilepsy (gastaut type)*
- *Photosensitive occipital lobe epilepsy*
- *Childhood epilepsy with centrotemporal spikes*
- *Atypical childhood epilepsy with centrotemporal spikes*
- *Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep*
- *Landau kleffner syndrome*
- *Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy*

Sindromi in età adolescenziale / adulta

- *Juvenile absence epilepsy*
- *Juvenile myoclonic epilepsy*
- *Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone*
- *Autosomal dominant epilepsy with auditory features*
- *Other familial temporal lobe epilepsies*

Sindromi in ogni età

- *Familial focal epilepsy with variable foci*
- *Reflex epilepsies*
- *Progressive myoclonus epilepsies*

1.1.5. EZIOLOGIA

La classificazione delle epilessie ILAE 2017 suddivide le possibili eziologie in sei sottogruppi, definiti in base alle potenziali implicazioni terapeutiche. In particolare, l'eziologia può essere di natura strutturale, genetica, infettiva, metabolica, auto-immune o sconosciuta.

L'eziologia strutturale è definita tale qualora vi sia un'anomalia morfologica visibile al *neuroimaging* che probabilmente sottende allo sviluppo di epilessia, congruentemente ai dati rilevati dallo studio elettroclinico. Le malformazioni possono essere sia di origine acquisita, come un ictus, un trauma, un tumore o delle infezioni, sia di origine genetica, come delle malformazioni dello sviluppo corticale, oppure di entrambe. Quando un'eziologia strutturale ha una base genetica ben definita come nel caso della sclerosi tuberosa, che è causata da mutazioni nei geni TSC1 e TSC2 (che codificano rispettivamente per amartina e tuberina), per definire l'eziologia possono essere usati entrambi i termini, "strutturale" e "genetica". È fondamentale riconoscere un'eziologia strutturale per le sue implicazioni terapeutiche, specie per la chirurgia dell'epilessia. Tra le epilessie ad eziologia strutturale si ricordano malformazioni dello sviluppo corticale, malformazioni vascolari, sclerosi ippocampale, insulti ipossico-ischemici, traumi, tumori, cisti poroencefaliche.

L'eziologia genetica si riferisce ad una condizione in cui le crisi sono il sintomo principale del disturbo, come risultato diretto di una mutazione genetica nota o presunta, nonostante nella maggior parte dei casi i geni sottostanti non siano ancora noti. L'ipotesi di eziologia genetica può basarsi sull'anamnesi familiare positiva per una malattia autosomica dominante (AD), può essere suggerita dalla ricerca di specifiche mutazioni in popolazioni con la stessa sindrome, o in alternativa può essere stata identificata per la presenza mutazioni di singoli geni o per la presenza di una variante del numero di copie (CNV). Gli studi di genetica molecolare hanno portato all'identificazione di mutazioni causative in un ampio numero di geni-epilessia, più frequentemente mutazioni de novo, che interessano il 30-50% dei bambini con grave encefalopatia di sviluppo ed epilettica [17]. È importante notare che possono essere identificate delle varianti di suscettibilità, ossia alterazioni che contribuiscono alla eziologia ma che da sole non sono sufficienti a causare l'epilessia; a queste si può sommare un'ulteriore componente genetica e dei fattori ambientali che insieme possono determinare l'insorgenza di epilessia. Tuttavia, si può definire un'eziologia genetica solamente quando è presente una variante patogenica (mutazione) che ha un effetto significativo nel causare l'epilessia. Il risvolto terapeutico

nell'identificare un'eziologia genetica risiede nella possibilità di utilizzare nuove terapie come gli inibitori di mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*).

L'eziologia infettiva è la causa più comune di epilessia a livello mondiale [18]. Il concetto di eziologia infettiva implica che le crisi siano il sintomo principale di un disturbo derivato direttamente da un'infezione nota, che a volte può presentare anche un correlato strutturale. Tra le infezioni in grado di causare epilessia vi sono neurocisticercosi, tubercolosi (TBC), HIV, malaria cerebrale, panencefalite sclerosante subacuta, toxoplasmosi cerebrale e infezioni congenite come il virus Zika e il citomegalovirus (CMV). È intuitivo il fatto che l'eziologia infettiva comporti implicazioni specifiche sul tipo di trattamento.

L'eziologia metabolica è definita qualora le crisi siano uno dei principali sintomi che consegue direttamente a un disturbo metabolico noto o presunto, derivato da un difetto metabolico che causa manifestazioni o alterazioni biochimiche sistemiche come la porfiria, l'uremia, le amminoacidopatie oppure le crisi piridossino-dipendenti. In molti casi, i disordini metabolici hanno una causa genetica, tuttavia alcune epilessie metaboliche possono essere acquisite come in caso di deficit cerebrale di folati. L'identificazione di specifiche cause metaboliche è importante a livello terapeutico, dal momento che può portare all'impiego di terapie specifiche e alla potenziale prevenzione della compromissione intellettiva. Tra le epilessie di origine metabolica vi sono il deficit di piruvato deidrogenasi (PDH), il deficit di GLUT1 (trasportatore cerebrale del glucosio), l'aciduria glutarica, caratterizzata da un deficit di acil-CoA deidrogenasi e l'iperglicinemia non chetotica, data da un difetto congenito del metabolismo della glicina con conseguente accumulo della stessa nei tessuti.

L'eziologia viene considerata autoimmune quando le crisi sono il sintomo principale di un disturbo immunitario, in particolare è sospettata quando vi è evidenza di infiammazione del sistema nervoso centrale (SNC) mediata dall'autoimmunità. La diagnosi delle encefaliti autoimmuni, come l'encefalite anti-NMDA (N-metil-D-aspartato), è in rapido aumento, soprattutto grazie alla maggiore disponibilità di test immunologici. Il riscontro di quest'eziologia permette l'utilizzo di immunoterapie mirate. Tra le epilessie ad eziologia autoimmune si cita la sindrome di Rasmussen.

Infine, l'eziologia viene definita sconosciuta nel caso in cui sia stato impossibile rilevare un'eziologia, plausibilmente a causa dei limiti dei mezzi diagnostici.

1.1.6. FISIOPATOLOGIA

La corteccia cerebrale è costituita da circa 30 miliardi di neuroni, che possono essere eccitatori glutammatergici, inibitori GABAergici o interneuroni, i quali possono essere sia inibitori che eccitatori. I neuroni eccitatori, la componente maggioritaria della popolazione neurale, partecipano alle connessioni cortico-corticali e hanno proiezioni in aree sottocorticali [19]. L'eccitazione del network è controllata da neuroni inibitori GABAergici, che costituiscono circa un 25% dei neuroni corticali ma possono regolare più neuroni eccitatori [20]. Gli interneuroni rappresentano circa il 20% della popolazione neuronale ed è stato dimostrato che la perdita di interneuroni inibitori o la compromissione delle loro proprietà elettrofisiologiche può portare a epilettogenesi [19]. Nella fisiopatologia delle crisi epilettiche rientrano anche le cellule gliali che hanno varie funzioni, tra cui il trasporto di metaboliti e ioni tra il sistema vascolare e i neuroni e la regolazione dell'ambiente extracellulare, tra cui l'accumulo di glutammato e potassio nello spazio intercellulare, che media la dinamica delle crisi epilettiche [21]. Devinsky et al hanno dimostrato che le cellule gliali possono facilitare lo sviluppo di crisi comiziali tramite meccanismi di aumento dell'eccitabilità e dell'infiammazione [22]. Gli astrociti, importante sottotipo di glia, possono esprimere i trasportatori e i recettori del GABA e del glutammato, coinvolti nel promuovere oppure contrastare l'attività convulsiva; possono rilasciare GABA in risposta all'uptake di glutammato per controllare l'eccitabilità neuronale, fornendo un loop di feedback negativo regolabile [23] e infine possono rilasciare ATP e glutammato con azione pro-convulsivante [24]. Quindi si ipotizza che un importante meccanismo epilettico risieda nella alterazione dell'equilibrio tra i networks eccitatori e inibitori [25], evidente nei livelli di neurotrasmettitori rilasciati in colture cellulari.

Inizialmente si pensava che la fisiopatologia delle crisi comiziali risiedesse in anomalie cerebrali locali; tuttavia, i dati presenti in letteratura dimostrano che l'epilessia è una malattia di network [26], reti neuronali composte da vari tipi

di cellule del sistema nervoso collegati attraverso sinapsi e le cui attività sono mediate dall'ambiente extracellulare. Le alterazioni nella struttura dei network possono indurre epilessia, e viceversa l'attività epilettica cronica può contribuire ad alterare la normale struttura del SNC. Per esempio, l'aumento del GABA extracellulare nello SE contribuisce alla progressiva perdita di inibizione [27]. In questa prospettiva, le crisi potrebbero avere origine da network neocorticali, talamocorticali, limbici e del tronco encefalico. [13]

Le crisi comiziali sono alterazioni parossistiche della normale attività elettrica del cervello che possono essere o meno accompagnate da segni/ sintomi neurologici o psichiatrici e da un'alterazione di coscienza. [28] I burst epilettici si verificano quando c'è un processo di amplificazione e sincronizzazione del *firing* neuronale, inizialmente da parte di pochi neuroni che determinano un recruitment dei neuroni adiacenti, andando ad amplificare l'area coinvolta e determinando una sincronizzazione di scarica. Questi burst, quindi, tramite un meccanismo di feedback positivo, si propagano da una zona limitata della corteccia cerebrale ad aree più grandi e strutture sottocorticali attraverso la proiezione tramite fibre cortico-corticali e circuiti cerebrali multipli [29]. I dati presenti in letteratura suggeriscono che l'attività epilettiforme può diffondersi tramite networks solo quando la trasmissione glutammatergica è abbastanza veloce da contrastare l'inibizione GABA B-mediata [30]. Le crisi epilettiche si fermano quando i neuroni iper-sincroni esauriscono i neurotrasmettitori e la capacità di generare PDA; quindi, non c'è più nulla da eccitare [31].

L'epilessia può essere vista come un abbassamento patologico della soglia di eccitabilità neuronale rispetto a persone non affette da questa condizione, come dimostrato in modelli epilettici in cui si è visto che la sincronizzazione dell'attività neuronale è aumentata mentre l'inibizione è diminuita [32].

Gli esperti suggeriscono che l'epilessia non è un mero fenomeno elettrico; è stato ampiamente dimostrato analizzando multiple RM di pazienti epilettici come l'epilessia cronica sia associata, probabilmente tramite meccanismi di eccitotossicità, ad atrofia delle strutture coinvolte nella generazione e nel mantenimento della crisi, ad esempio in caso di epilessia del lobo temporale farmaco-resistente è stata riscontrata l'atrofia delle strutture del lobo temporale, tra cui l'ippocampo, la corteccia entorinale, la corteccia peririnale,

l'amigdala ma anche strutture sottocorticali come il talamo e lo striato [33]. Recentemente è stato dimostrato come queste alterazioni morfologiche possano essere presenti già alla diagnosi; quindi, non siano necessariamente associate alla cronicità del disturbo [34].

Inoltre le alterazioni elettriche e morfologiche analizzate si accompagnano ad alterazioni metaboliche, nello specifico un ipermetabolismo durante la crisi elettrica ed un ipometabolismo nella fase interictale, rilevabili tramite *Positron Emission Tomography* marcata con fluorodesossiglucosio (FDG-PET), e ad alterazioni del flusso ematico regionale evidenziabile tramite *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT), con cui si rivela un aumento del flusso durante il burst epilettico [35].

1.1.7. TRATTAMENTO

Il trattamento dell'epilessia si pone come obiettivo principale la risoluzione delle crisi associato all'assenza di effetti collaterali farmacologici, il prima possibile per evitare le complicanze legate alla cronicità della malattia [36].

Il trattamento e le indicazioni allo stesso sono diversi nelle due principali fasi della malattia epilettica: la fase acuta di crisi, dove l'obiettivo della terapia è la risoluzione della crisi stessa, e la fase intercritica, in cui il trattamento è volto a prevenire la ricorrenza delle crisi.

Il trattamento in acuto si basa sulla somministrazione di benzodiazepine e non è raccomandato in caso di una prima crisi epilettica non provocata, a meno che questa non abbia le caratteristiche di SE, in quanto è stato dimostrato che il trattamento sintomatico non si accompagna ad un minor rischio di ricorrenza [9].

Invece il trattamento farmacologico cronico con antiepilettici (*Anti-Epileptic Drugs - AED*) è suggerito dalle linee guida in presenza di:

- Almeno due crisi non provocate separate almeno da 24 ore.
- Almeno una crisi non provocata ed elevata probabilità di ricorrenza, determinata da specifiche anomalie visibili all'EEG o al *neuroimaging* [37].

Quando le crisi sono provocate è raccomandato il trattamento eziologico della condizione che ha causato la crisi, perché, nonostante non vi siano sufficienti dati in letteratura che dimostrino che questa terapia riduca il rischio di ricorrenza di una prima crisi epilettica, l'efficacia della terapia eziologica è comunque sostenuta da una forte plausibilità biologica [9]. Nella maggior parte delle crisi provocate da sospensione di alcol, da fattori metabolici, da farmaci o da deprivazione di sonno non è necessario il trattamento in acuto e non è indicato trattare in modo continuativo (> 7 giorni) con AED [2].

In presenza di una prima crisi non provocata, la terapia può essere indicata in caso di diagnosi certa di epilessia e se l'esito dell'EEG e delle indagini neuro-radiologiche suggeriscono un elevato rischio di ricorrenza; la decisione di intraprendere un trattamento o meno deve essere personalizzata in funzione del rapporto rischio-beneficio individuale, dei desideri del paziente e delle opzioni a disposizione. Il medico deve soppesare i benefici di evitare potenzialmente una seconda crisi, e le relative possibili conseguenze, a fronte del rischio di effetti collaterali farmaco-correlati e dei costi per il paziente [1].

I farmaci antiepilettici (*Anti-Epileptic Drugs - AEDs*) si dividono in farmaci di I generazione, quali Benzodiazepine (BZD), Barbiturici come il Fenobarbital (PB), Carbamazepina (CBZ), Fenitoina (PHT), Etosuccimide (ESX), Acido Valproico (VPA), e AEDs di II generazione, quali Felbamate (FBM), Gabapentin (GPN), Lamotrigina (LTG), Levetiracetam (LEV), Oxcarbazepina (OCB), Pregabalin (PRG), Tiagabine (TGB), Topiramato (TPM) e Zonisamide (ZNS).

I meccanismi d'azione degli AEDs sono vari e non ancora del tutto conosciuti; i principali meccanismi implicati sono la modulazione dei canali del sodio e/o del calcio voltaggio dipendenti, l'aumento del tono GABAergico inibitorio e la riduzione del tono glutammatergico eccitatorio. In particolare, la modulazione dei canali ionici permette di stabilizzare le membrane dei neuroni, bloccare l'innescamento e la propagazione del potenziale d'azione (PDA), ridurre il rilascio di neurotrasmettitori e prevenire la diffusione delle convulsioni. L'aumento del tono GABAergico può essere mediato dalla modulazione del complesso recettoriale GABA-A, riducendo il metabolismo del GABA, come il VPA, impedendo la ricaptazione del ligando, come il TGB o aumentandone la sintesi, come VPA e GBP. Infine, si può agire tramite riduzione della neurotrasmissione

eccitatoria mediata dal glutammato attraverso la modulazione dei recettori, in particolare FBM agisce a livello dei recettori N-methyl-D-aspartate (NMDA) mentre il TPM a livello dei recettori α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) e kainato [38].

Nella terapia dell'epilessia il primo step è la monoterapia con i principali farmaci antiepilettici, quali Fenobarbital, Valproato, Fenitoina, Carbamazepina e Lamotrigina, specialmente nel bambino. Quando un singolo farmaco non è sufficiente al controllo delle crisi, lo step successivo prevede una terapia in "add-on" che porta all'uso combinato di due farmaci (politerapia).

Più del 70% dei casi ottiene una remissione delle crisi relativamente rapida: in particolare, circa il 50% diventa privo di crisi con un farmaco antiepilettico di prima scelta, ed un addizionale 20% ottiene un controllo soddisfacente delle crisi con ulteriori aggiustamenti della terapia. Rimane tuttavia un 20-30% di casi non responsivi agli AEDs, definiti come refrattari, farmacoresistenti.[39]

1.2. EPILESSIA FARMACO-RESISTENTE

1.2.1. DEFINIZIONE

L'ILAE definisce l'epilessia come farmaco-resistente (*Drug Resistant Epilepsy - DRE*) nell'adulto quando l'uso di due farmaci in monoterapia, o in combinazione, alla massima dose tollerata, per due anni, non è sufficiente ad abolire le crisi o a ridurle almeno dell'85% [40]. Il periodo di osservazione di due anni può essere modificato in situazioni in cui la farmacoresistenza può essere appurata più precocemente come in presenza di lesioni altamente epilettogene, ad esempio le lesioni tumorali a basso grado della serie gliale, la sclerosi temporale mesiale o alcune malformazioni dello sviluppo corticale [41].

Nei pazienti pediatrici, invece, i criteri di farmacoresistenza non sono definiti e si giunge alla definizione della farmacoresistenza più precocemente rispetto all'adulto, perché bisogna considerare il forte impatto sullo sviluppo cognitivo del bambino che hanno sia l'epilessia sia l'uso dei farmaci anticomiziali (AED), compresi gli effetti indesiderati associati. Le conseguenze dell'epilessia

nell'età pediatrica possono infatti essere devastanti nello sviluppo del bambino, dal punto di vista psichiatrico, neurocognitivo, comportamentale e di integrazione sociale, senza considerare l'impatto sulla famiglia.

Nel definire la farmacoresistenza bisogna porre attenzione alle condizioni che possono simulare tale condizione, tra cui la mancata compliance alla terapia, l'uso inappropriato di farmaci come dosi inadeguate o interazioni farmaco-farmaco, crisi erroneamente classificate come epilettiche, l'errata diagnosi del tipo di crisi o della sindrome epilettica e problemi legati allo stile di vita come l'abuso di alcol e/o droghe, lo stress e la privazione del sonno [40].

1.2.2. EPIDEMIOLOGIA

Circa il 30 – 40% delle persone affette da epilessia hanno crisi non controllate dai farmaci antiepilettici; questi rappresentano l'80% del costo dell'epilessia negli Stati Uniti [42], determinando quindi non solo un problema per la salute dei pazienti e per le loro famiglie, ma anche un costo per la società.

Nonostante i precisi criteri per la farmacoresistenza definiti dall'ILAE, spesso questi non sono utilizzati correttamente nella pratica clinica, quindi le stime riportate in letteratura possono non essere rappresentative delle stime attuali di incidenza o prevalenza della DRE. Una metanalisi del 2018 afferma che l'epilessia farmaco-resistente presenta un'incidenza tra 0,06 e 0,51 e una prevalenza tra 0,11 e 0,58, tuttavia evidenzia i problemi di congruenza dei dati citati in precedenza, inoltre sottolinea che l'epilessia è una malattia con un decorso clinico altamente variabile sia a livello inter- che intraindividuale, e che sono state descritte ripetute remissioni e ricadute in pazienti con DRE; questi dati potrebbero parzialmente spiegare l'alterazione delle stime epidemiologiche [43].

1.2.3. TRATTAMENTO

Le opzioni di trattamento una volta posta diagnosi di farmacoresistenza sono varie tra cui la chirurgia curativa, la chirurgia palliativa, la dieta chetogenica e il cannabidiolo (CBD).

In primis è necessario valutare se il paziente è candidabile a chirurgia curativa tramite uno studio approfondito per determinare qual è il focus epilettogeno. La valutazione pre-chirurgica deve includere un'anamnesi accurata e un esame clinico tramite cui si indagano le caratteristiche delle crisi e le loro manifestazioni e frequenza; questo può già permettere di ipotizzare l'area coinvolta. Inoltre, si valutano l'età e l'associazione con altri disturbi che orientano il sospetto diagnostico verso una forma sindromica e una possibile eziologia, ad esempio in un anziano è maggiormente indicato sospettare un'origine traumatica, neoplastica oppure vascolare, piuttosto che delle crisi rolandiche tipiche del bambino. Di fondamentale importanza è tenere sempre a mente che l'epilessia è una malattia soggetta a continui cambiamenti: ciò significa che un paziente epilettico da anni può presentare caratteristiche del tutto diverse rispetto a quelle che presentava agli esordi della sua patologia.

Valutato il pattern clinico, è necessario effettuare un elettroencefalogramma (EEG). Il video-EEG critico è il *gold standard* perché consente di valutare le correlazioni elettro-cliniche, ma non sempre è possibile da effettuare; quindi, spesso si ricorre a EEG intercritici, che possono comunque dare informazioni utili. L'ideale è monitorare il paziente tramite video-EEG per due o tre giorni: più le crisi sono frequenti, più aumenta la probabilità di registrarne una. Eventualmente, può essere effettuato un EEG in deprivazione di sonno, imput che potrebbe slatentizzare una crisi.

Successivamente si ricorre al *neuroimaging*: il *gold standard* è la RM (esami di II linea sono SPECT, PET, fMRI). L'obiettivo è rilevare, nel punto in cui si ritiene abbia origine l'epilessia, lesioni, alterazioni tissutali, tumori o altro, che possano essere la causa scatenante degli attacchi.

Nell'iter pre-chirurgico e nel follow-up post-operatorio è fondamentale la valutazione cognitiva e neuropsicologica soprattutto nel paziente pediatrico ma anche nell'adulto.

Nella valutazione pre-chirurgica l'ideale è trovare una perfetta concordanza anatomo-elettro-clinica, in cui i dati rilevati da *imaging*, EEG e manifestazioni cliniche sono coerenti nell'identificare un focus epilettogeno. Se manca una di queste, è necessario effettuare indagini più invasive: le principali opzioni sono

la registrazione dell'attività cerebrale mediante elettrodi subdurali e la stereo elettroencefalografia (stereo-EEG), metodica di registrazione invasiva dell'attività elettrica cerebrale, che utilizza elettrodi intracerebrali impiantati stereo-tatticamente.

Lo scopo della chirurgia dell'epilessia è ottenere il massimo sollievo dalle crisi, minimizzare gli effetti collaterali dei farmaci ed evitare le conseguenze a lungo termine delle crisi e della terapia (soprattutto nell'età dello sviluppo), sia sulla condizione di salute, ma anche sugli aspetti cognitivi, sociali, familiari e lavorativi dei pazienti. Quindi il fine principale dell'intervento è migliorare la qualità della vita.

La terapia chirurgica dell'epilessia può essere suddivisa in chirurgia "curativa" e chirurgia "palliativa". Il fine della chirurgia resettiva-curativa è eliminare completamente le crisi disabilitanti, mentre la chirurgia palliativa, in cui è inclusa la neurostimolazione, è volta a ridurre l'intensità e la frequenza delle crisi epilettiche, con il rationale di limitare o impedire la propagazione della scarica epilettica e di diminuire l'eccitabilità neuronale sopprimendo sistemi facilitanti o esaltando sistemi inibenti.

Diversi tipi di interventi chirurgici sono attualmente disponibili come terapia curativa, in base al tipo di crisi epilettiche e alle presunte cause sottostanti. In particolare, vi sono:

- Ablazioni, classificabili in base all'individuazione o meno della zona epilettogena:
 - Resezioni individualizzate (quando si individua una precisa area epilettogena): lesionectomia, resezione sublobare, resezione lobare, resezione multilobare;
 - Resezioni standardizzate (resezione a limiti predeterminati in una presunta localizzazione dell'origine della scarica critica): lobectomia temporale antero-mesiale e amigdalo-ippocampectomia (a sua volta suddivisibile in selettiva e in neocortico-amigdalo-ippocampectomia) per l'epilessia del lobo temporale mesiale (MTLE) [44], ed emisferectomia

(exeresi dell'emisfero), che viene presa in considerazione usualmente in neonati e bambini piccoli con grave epilessia farmaco-resistente in genere causata da emimegalencefalia, cisti poro-encefaliche, Sturge-Weber, Encefalite di Rasmussen, quindi quando le aree epilettogene sono diffuse ma limitate ad un emisfero.

- Disconnessioni, che consistono nella separazione anatomico-funzionale del tessuto epilettogeno dal restante tessuto sano: il vantaggio rispetto alla sua asportazione risiede nel limitare gli effetti secondari conseguenti a una resezione tissutale, quali la dislocazione del tessuto cerebrale residuo, l'idrocefalo, le raccolte extracerebrali, l'emosiderosi. Questi interventi possono essere classificati in:
 - Disconnessioni individualizzate;
 - Emisferotomia, alternativa all'emisferectomia che consiste nella disconnessione dell'emisfero epilettogeno dalle strutture sottocorticali.

La chirurgia palliativa invece prevede:

- Callosotomia: divisione delle vie commissurali interemisferiche per limitare la diffusione della scarica epilettica. Può essere totale, frontale, anteriore o mediana;
- Transezioni subpiali multiple: interruzione selettiva delle fibre intracorticali orizzontali, preservando l'architettura colonnare (verticale e radiale, con inclusa vascolarizzazione); viene impiegata soprattutto nelle epilessie focali dell'area motoria o dell'area del linguaggio;
- *Vagus Nerve Stimulation* (VNS);
- *Deep Brain Stimulation* (DBS): i target principali sono il talamo anteriore o centro-mediano, il subtalamo, l'ipotalamo posteriore, il caudato. [41]

Un ulteriore tipo di terapia proponibile a pazienti non candidabili a chirurgia è la dieta chetogenica, definita come qualunque terapia dietetica in cui la composizione della dieta porta a uno stato chetogenico del metabolismo [45]. La dieta si riferisce generalmente a una dieta ad alto contenuto di grassi, basso contenuto di carboidrati e proteine moderate. La classica dieta chetogenica (cKD), proposta da Wilder et al. nel 1921 è basata sul consumo di una grande quantità di trigliceridi saturi a catena lunga e piccole quantità di trigliceridi a catena media in un rapporto 3:1 - 4:1 della dieta chetogenica (rapporto KD) di grassi rispetto a carboidrati e proteine; successivamente sono state proposte nuove diete nel tentativo di aumentarne l'appetibilità. Attualmente, ci sono quattro principali KDT: la cKD, la dieta Atkins modificata (MAD), la dieta chetogenica a media catena di trigliceridi (MCTKD) e il trattamento a basso indice glicemico (LGIT) [46]. La dieta chetogenica ha la funzione di creare una sorta di condizione di digiuno a livello cerebrale che impone la formazione di corpi chetonici, i quali interferiscono con la normale attività cerebrale in particolare nelle aree epilettogene; in questo modo si previene o comunque si riduce la frequenza delle crisi epilettiche [47].

Infine, recentemente è emerso un certo interesse per una nuova terapia in questo ambito: il cannabidiolo (CBD), la componente non psico-attiva della cannabis. Infatti, la cannabis contiene vari tipi di cannabinoidi, tra cui il tetraidrocannabinolo (THC) psicoattivo e il cannabidiolo (CBD) non psicoattivo. I cannabinoidi sono stati usati in medicina per migliaia di anni, ed esistono dati in letteratura riguardo i loro effetti sulle convulsioni fin dal XIX secolo. Nel corso degli anni la ricerca si è concentrata nel formulare nuove preparazioni mirate a ridurre la componente di THC a favore di quella di CBD, fino alla autorizzazione del primo farmaco a base di CBD, approvato come Epidiolex® negli Stati Uniti e Epidyolex® dall'EMA [48], quest'ultimo in particolare è indicato, come terapia aggiuntiva in associazione con Clobazam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) o sindrome di Dravet (DS) nei pazienti a partire da 2 anni di età. Inoltre, nel 2021 è stato approvato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate a sclerosi tuberosa complessa (TSC) in pazienti a partire da 2 anni di età. [49]

Questa recente indicazione suggerisce che probabilmente grazie a nuovi trial clinici si riuscirà ad ampliare lo spettro di indicazioni di questo farmaco.

Il meccanismo d'azione del cannabidiolo alla base della riduzione delle crisi nell'uomo è sconosciuto; tuttavia, a livello molecolare è stato dimostrato che il CBD possiede affinità per obiettivi multipli che permettono una modulazione funzionale dell'eccitabilità neuronale [50]. Vi sono tre meccanismi d'azione su cui si è concentrata la letteratura; il primo, anche se solo parzialmente chiarito, riguarda i recettori endocannabinoidi CB1 e CB2, in particolare pare che il CBD inibendo l'idrolisi e l'uptake di anandamide (ANA), ne aumenti la disponibilità permettendo l'attivazione di tali recettori, con effetto anticonvulsivo. Un altro meccanismo d'azione proposto è l'attivazione del *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1), che è anche un bersaglio per ANA e può modulare i canali del calcio aumentandone l'afflusso e, quindi, l'attività neurale e il rilascio di glutammato [51]. Nonostante sembri contraddittorio rispetto a quanto detto riguardo la fisiopatologia dell'epilessia, alcuni autori suggeriscono che il meccanismo anticonvulsivante derivi dalla desensibilizzazione di tali recettori indotta dall'agonista, ovvero dal cannabidiolo [52]. Infine, il CBD ha un'azione antagonista sul *G protein-coupled receptor 55* (GPR55), considerato un nuovo recettore dei cannabinoidi ed espresso nell'ippocampo, nelle cellule piramidali e negli interneuroni dello strato di cellule piramidali, che ha dimostrato di modulare la plasticità sinaptica ippocampale [53]. Molte altre attività del CBD potrebbero plausibilmente contribuire all'attività anticonvulsivante, come il blocco dei recettori del sodio o del calcio. In ultima analisi il CBD, con un meccanismo analogo alla VNS, sembra avere un effetto antinfiammatorio nel SN diminuendo le funzioni pro-infiammatorie e l'attività degli astrociti per prevenire l'aumento di citochine infiammatorie (come IL-6) in modelli animali di epilessia [54].

1.3. STATO EPILETTICO

1.3.1. DEFINIZIONI

Classicamente lo Stato Epilettico o *Status Epilepticus* (SE) è stato definito come una condizione caratterizzata da una crisi epilettica sufficientemente prolungata o ripetuta a intervalli sufficientemente brevi in modo da produrre un'invariabile e duratura condizione epilettica; tuttavia, l'imprecisione di tale definizione ne ha reso mandatoria una revisione. Nel 2015 l'ILAE ha proposto una nuova definizione di SE come una condizione risultante dal fallimento dei meccanismi responsabili della terminazione delle crisi o dall'inizio di meccanismi che portano a crisi anomale e prolungate (dopo un tempo t_1 , che permette di definire il tempo oltre il quale la crisi deve essere considerata un'attività convulsiva continua). È una condizione che può avere conseguenze a lungo termine (dopo un tempo t_2), tra cui la morte neuronale, lesioni neuronali, e l'alterazione di reti neuronali, a seconda del tipo e della durata delle crisi.

Esperimenti su animali e ricerche cliniche hanno permesso di definire dei criteri temporali per lo SE convulsivo tonico-clonico, in particolare t_1 pari a 5 minuti e t_2 pari a 30 minuti. Nonostante questi studi risultino incompleti e ci sia una considerevole variazione, questi *time points* vanno considerati come le migliori stime attualmente disponibili. Tali dati non sono ancora disponibili per le altre forme di SE, tuttavia con l'aumentare delle conoscenze al riguardo, i *time points* potranno essere definiti per le forme specifiche di SE sulla base dell'evidenza scientifica. [55]

In base alla durata delle crisi e alla risposta terapeutica ai farmaci, lo SE può essere definito:

- SE iniziale, dopo i primi 5-10 minuti;
- SE definito o consolidato, dopo i primi 30 minuti;
- SE Refrattario (R-SE) se non si interrompe in seguito a trattamento con benzodiazepine associate ad un farmaco antiepilettico endovena (e.v.) [56];

-
- SE Super-Refrattario (S-RSE), se si prolunga per 24 ore nonostante la terapia farmacologica con anestetici e.v. [57].

1.3.2. EPIDEMIOLOGIA

Gli studi sullo SE basati sulla popolazione mostrano un'incidenza media di circa 15-40 casi su 100.000 persone l'anno. L'incidenza ha una distribuzione bimodale, più alta nei pazienti più giovani, soprattutto entro il primo anno di vita, e nei più anziani, soprattutto dopo gli 80 anni. In queste stime sono valutati gli Stati Epilettici clinicamente evidenti; quindi, alcuni SE non convulsivi (NCSE) potrebbero non essere stati inclusi e l'incidenza potrebbe essere sottostimata [58]. Lo SE Refrattario è per definizione meno comune dello SE, e lo S-RSE è meno comune di RSE. Tra il 14 e il 46% degli episodi di SE sono resistenti alla terapia di terza linea, progredendo in RSE, mentre circa il 4-12% degli episodi di SE (13-42% di RSE) persistono nonostante 24 ore di trattamento anestetico diventando S-RSE [59]. Viceversa, la mortalità è più alta in caso di S-RSE rispetto a RSE ed SE, infatti il 6% degli S-RSE muore durante la terapia e il 35% dei casi di S-RSE non sopravvive fino alla dimissione dall'ospedale [60].

1.3.3. CLASSIFICAZIONE

Nel 2015 l'ILAE ha proposto un nuovo sistema di classificazione diagnostica dello SE che permette di avere un quadro di riferimento per la diagnosi clinica, le indagini e gli approcci terapeutici per ogni paziente. Sono stati individuati 4 assi: semiologia, eziologia, correlati elettroencefalografici (EEG) ed età.

- Il primo asse riguarda la semeiotica, quindi la presentazione clinica dello SE, che rappresenta le fondamenta di tale classificazione. I due principali criteri classificativi sono:
 - La presenza o assenza di sintomi motori prominenti
 - Il grado di alterazione della coscienza

Le forme con sintomi motori prominenti e compromissione della coscienza sono riassunte come SE convulsivo in contrapposizione alle forme non convulsive di SE (NCSE).

In particolare, può essere classificato come:

A) *SE con sintomi motori prominenti*

A.1 **SE convulsivo** (CSE, sinonimo: SE tonico-clonico)

A.1.a. Convulsivo generalizzato

A.1.b. Insorgenza focale che evolve in SE convulsiva bilaterale

A.1.c. Sconosciuto se focale o generalizzato

A.2 **SE mioclonico** (scatti mioclonici epilettici prominenti)

A.2.a. Con coma

A.2.b. Senza coma

A.3 **Focale motorio**

A.3.a. Crisi motorie focali ripetute (Jacksoniane)

A.3.b. Epilessia parziale continua (EPC)

A.3.c. Stato avversivo

A.3.d. Stato oculoclonico

A.3.e. Paresi rettale (cioè, SE inibitorio focale)

A.4 **Stato tonico**

A.5 **SE ipercinetico**

B) *SE senza sintomi motori prominenti (cioè, SE non convulsivo, NCSE)*

B.1 **NCSE con coma** (incluso il cosiddetto SE "sottile")

B.2 **NCSE senza coma**

B.2.a. Generalizzato

B.2.a.a Stato di assenza tipico

B.2.a.b Stato di assenza atipico

B.2.a.c Stato di assenza mioclonica

B.2.b. Focale

B.2.b.a Senza compromissione della coscienza (aura continua, con autonomo, sensoriale, visivo, olfattivo, gustativo, emotivo/ psichico/esperienziale, o sintomi uditivi)

B.2.b.b Stato afasico

B.2.b.c Con coscienza compromessa

B.2.c Sconosciuto se focale o generalizzato

B.2.c.a Autonomico SE

- Il secondo asse riguarda l'eziologia ed è suddiviso in cause sintomatiche (o note), in cui lo SE è causato da un disordine strutturale, metabolico, infiammatorio, infettivo, tossico o genetico, e cause criptogenetiche (o sconosciute). In particolare:

A) *Cause note (alias sintomatiche)*, suddivise in base al criterio temporale:

Acute (come ictus, intossicazione, malaria, encefalite, ecc.)

Remote (come post-traumatico, post-encefalitico, post-ictus, ecc.)

Progressive (come tumore al cervello, malattia di Lafora e altre *Progressive Myoclonus Epilepsy* PME, demenze)

SE in sindromi elettrocliniche definite

B) *Cause sconosciute (alias criptogenetiche)*.

Condizioni attualmente indeterminate

- Encefalopatie epilettiche
 - Coma con pattern EEG epilettiforme non in evoluzione
 - Disturbi comportamentali (es. psicosi) in pazienti con epilessia
 - Stati confusionali acuti (es. il delirio) con pattern EEG epilettiforme
- Il terzo asse riguarda i correlati EEG e, nonostante attualmente non esistano criteri EEG per lo SE basati sull'evidenza, si adottano le ultime raccomandazioni derivate dai risultati di grandi serie descrittive. Si usano i seguenti descrittori:

-
1. Localizzazione: generalizzato (compresi i patterns sincroni bilaterali), lateralizzato, bilaterale indipendente, multifocale.
 2. Nome del pattern: scariche periodiche, attività ritmica delta o attività spike-and-wave/sharp-and-wave più sottotipi.
 3. Morfologia: nitidezza, numero di fasi (per esempio morfologia trifasica), ampiezza assoluta e relativa, polarità.
 4. Caratteristiche legate al tempo: prevalenza, frequenza, durata e indice giornaliero, insorgenza (improvvisa o graduale) e dinamica (in evoluzione, fluttuante o statica).
 5. Modulazione: stimolo indotto vs. spontaneo
 6. Effetto dell'intervento (farmaci) sull'EEG.

Nessuno dei pattern EEG ictali di qualsiasi tipo di SE è specifico. Le scariche epilettiformi sono considerate il segno distintivo dello SE, tuttavia con l'aumentare della durata possono prevalere le modifiche nell'EEG e dei pattern ritmici non epilettiformi.

- Infine, l'ultimo asse divide l'età in:
 1. Neonatale (da 0 a 30 giorni).
 2. *Infancy* (da 1 mese a 2 anni).
 3. *Childhood* (> 2 a 12 anni).
 4. Adolescenza ed età adulta (> 12 a 59 anni).
 5. Anziani (\geq 60 anni).

Si elencano alcuni esempi di SE che si verificano prevalentemente in alcuni gruppi di età, tuttavia non esclusivamente:

- **SE nelle sindromi epilettiche neonatali e ad esordio infantile**
 - Stato tonico (es nella sindrome di Ohtahara o nella sindrome di West)
 - Stato mioclonico nella sindrome di Dravet
 - Stato focale
 - SE febbrile

-
- **SE principalmente in *childhood* e nell'adolescenza**
 - SE autonomo nell'epilessia occipitale infantile benigna a esordio precoce
 - benigna dell'infanzia (sindrome di Panayiotopoulos)
 - NCSE in specifiche sindromi ed eziologie di epilessia infantile (per esempio, cromosoma ad anello 20 e altre anomalie del cariotipo, sindrome di Angelman, epilessia con crisi miocloniche-atoniche, altre encefalopatie miocloniche infantili; vedi appendici 1-3)
 - Stato tonico nella sindrome di Lennox-Gastaut
 - Stato mioclonico nelle epilessie miocloniche progressive
 - Stato elettrico epilettico nel sonno ad onde lente (ESES)
 - Stato afasico nella sindrome di Landau-Kleffner

 - **SE principalmente nell'adolescenza e nell'età adulta**
 - Stato mioclonico nell'epilessia mioclonica giovanile
 - Stato di assenza nell'epilessia giovanile da assenza
 - Stato mioclonico nella sindrome di Down

 - **SE principalmente negli anziani**
 - Stato mioclonico nella malattia di Alzheimer
 - SE non convulsivo nella malattia di Creutzfeldt-Jakob
 - Stato di assenza de novo (o recidivante) in età avanzata

La SE nei neonati può essere difficile da riconoscere. Alcune forme di SE sono parte integrante della sindrome elettroclinica, altre possono verificarsi nel contesto di una certa sindrome elettroclinica o quando sono presenti fattori scatenanti o cause precipitanti, come la privazione del sonno, intossicazione, o inappropriato farmaci.

Come in altre condizioni neurologiche acute, le manifestazioni cliniche e il modello EEG nello SE sono molto dinamici e possono cambiare in brevi periodi di tempo. Quindi, ripetuti esami neurologici e indagini EEG in un paziente con SE possono portare ad una diversa classificazione [55].

1.3.4. FEBRILE INFECTION-RELATED EPILEPSY SYNDROME (FIRES)

La *Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome* (FIRES) è una sottocategoria di *New-Onset Refractory Status Epilepticus* (NORSE), che è una presentazione clinica, non una diagnosi specifica, in un paziente senza epilessia attiva o altri disturbi neurologici rilevanti preesistenti, con uno RSE di nuova insorgenza senza una chiara causa strutturale, tossica o metabolica acuta o attiva. Per la definizione di FIRES è necessario sia presente una precedente infezione febbrile, con febbre che inizia tra le 2 settimane e le 24 ore prima dell'inizio dello RSE, con o senza febbre all'inizio dello SE [61].

La FIRES è una sindrome rara con un'incidenza stimata di uno su un milione e una prevalenza di uno su 100.000. Il tasso di mortalità durante la fase acuta è tra il 9-18%. Inoltre, solo il 18% dei bambini mantengono una funzione cognitiva normale dopo la fase acuta, e oltre il 90% sviluppa un'epilessia refrattaria che richiede un trattamento a vita [62]. Rispetto alla NORSE, la FIRES colpisce un numero maggiore di bambini maschi e l'età mediana di insorgenza è di circa 8 anni.[61]

Attualmente la fisiopatologia e l'eziologia della FIRES sono solo parzialmente conosciute, i dati preliminari suggeriscono una disregolazione con attivazione del sistema immunitario innato, che determina un'inflammatione neurogenica cerebrale fulminante. Tale ipotesi è supportata dall'aumento dei livelli di molecole infiammatorie nel liquor e dalla risposta terapeutica ai trattamenti con farmaci antinfiammatori. Quindi la FIRES può essere considerata una disregolazione del sistema immunitario post-infettivo in individui sani, ma vulnerabili; non sono state segnalate mutazioni di un singolo gene coerente in pazienti con FIRES, ma una predisposizione genetica all'inflammatione può essere importante. Inoltre, è stata ipotizzata una base autoimmune [63].

1.3.5. TRATTAMENTO

Il trattamento dello SE prevede degli step successivi: in prima linea è indicato somministrare una benzodiazepina (Diazepam, Midazolam, Lorazepam), in seguito, in caso di mancata risoluzione dello SE, è necessario associare un

farmaco antiepilettico endovena (e.v.) (come Fenitoina, Acido Valproico, Levetiracetam, Lacosamide, Fenobarbital). Se lo SE persiste è indicato il ricovero in terapia intensiva e la somministrazione di anestetici per via endovenosa come Midazolam, Propofol, Tiopentone o Ketamina e poi da terapie alternative agli AEDs standard [64].

Il trattamento viene riassunto schematicamente nella Figura 4:

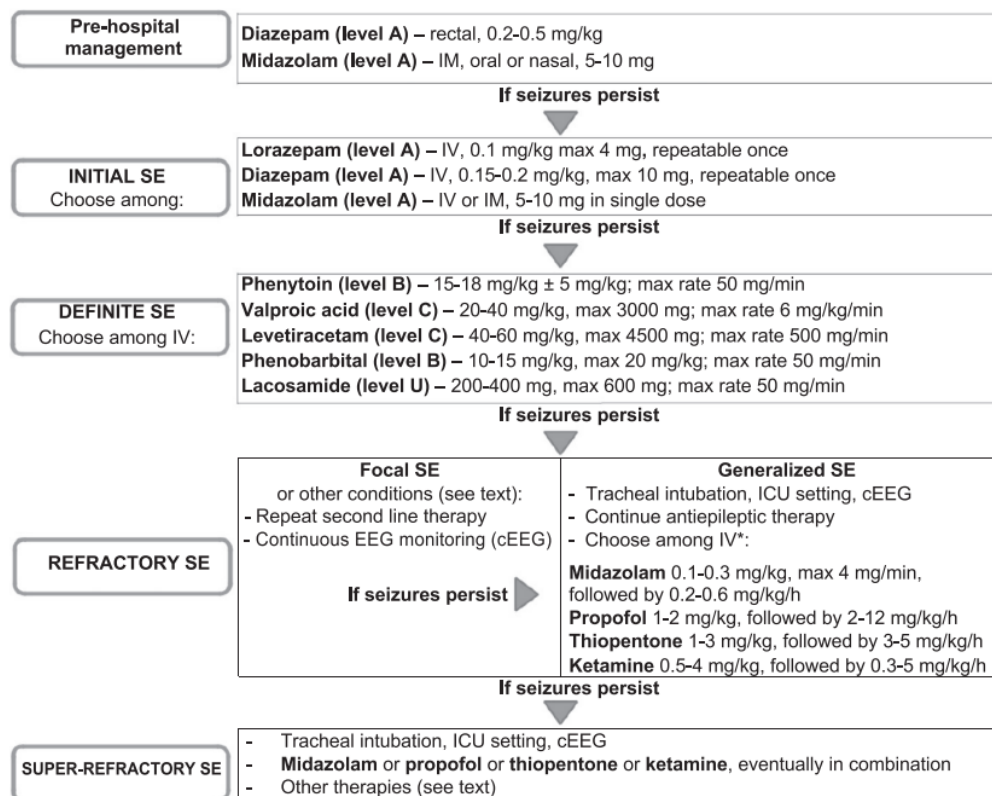


Figura 4 - Trattamento SE

Le Linee Guida della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) [65] raccomandano nella gestione pre-ospedaliera dello SE la somministrazione di Diazepam endorettale o Midazolam intramuscolare (i.m.), buccale o intranasale, dato che spesso non è possibile la via di somministrazione e.v.

Invece la gestione ospedaliera dello SE iniziale (dopo i primi 5-10 minuti) prevede la valutazione e normalizzazione della condizione cardio-circolatoria, è necessario assicurare la pervietà delle vie aeree e, se indicato, somministrare ossigeno, eseguire lo stick glicemico e, se necessario, somministrare glucosio e.v. (preceduto da tiamina 100 mg i.m. in pazienti con sospetto abuso cronico di alcool), prendere un accesso venoso ed eseguire un prelievo venoso per

valutare emocromo, VES, coagulazione, CPK, LDH, funzionalità epatica e renale, sodio, potassio, calcio e magnesio, eventuale dosaggio dei farmaci antiepilettici e analisi tossicologiche e infine monitorare e trattare l'acidosi. A livello farmacologico in questa fase dello SE è indicato somministrare Lorazepam e.v., Diazepam e.v. o Midazolam i.m. o e.v.

Nella fase di SE definito è raccomandato stabilire la causa dello SE attraverso indagini diagnostiche appropriate al contesto clinico (come TC, RM, puntura lombare) ed iniziare il trattamento eziologico appena possibile. È necessario iniziare il monitoraggio EEG per confermare la diagnosi e verificare l'efficacia della terapia, monitorare e trattare le alterazioni patologiche della pressione arteriosa, programmare un possibile trasferimento in terapia intensiva per proseguire il trattamento e correggere eventuali problemi metabolici. In questa fase è indicato somministrare AEDs e.v.: la scelta ricade tra Fenitoina, Acido Valproico, Levetiracetam, Lacosamide e Fenobarbital.

Quando lo SE non risponde al trattamento con benzodiazepine e almeno un farmaco antiepilettico idoneo per il trattamento dello stato definito si configura la condizione di SE Refrattario (RSE). In questa specifica fase nessun farmaco ha una indicazione registrata; quindi, il rationale del trattamento deriva dai dati disponibili in letteratura. Nello RSE vengono utilizzati in genere Midazolam, Propofol, Tiopentone o Ketamina. Il trattamento con questi anestetici ha il fine di interrompere rapidamente le crisi, prevenendo le complicanze sistemiche acute e i danni neuronali secondari. La maggior parte degli esperti concordano sul fatto che la terapia anestetica dovrebbe essere titolata fino a cessazione di tutta l'attività EEG critica e/o al raggiungimento di un pattern di tipo burst-suppression [66]. L'infusione continua con anestetici deve essere mantenuta, in associazione con AEDs, per un periodo di 24-48 ore; in casi selezionati può essere considerato un periodo più breve di 12 ore [67]. Se le crisi recidivano, non vi è accordo sulla migliore strategia. Opzioni possibili sono la re-introduzione del farmaco anestetico utilizzato in precedenza a dosaggio uguale o maggiore, l'associazione di un secondo agente o il passaggio ad un diverso anestetico. Dopo una recidiva è pratica comune aumentare la durata del periodo successivo di anestesia [68].

Se, nonostante adeguata terapia anestetica di terza linea, lo SE persiste per almeno 24 ore o ricorre dopo sospensione della terapia stessa, si configura lo stadio di SE Super-Refrattario (S-RSE). Anche in questa fase le opzioni terapeutiche hanno un insufficiente livello di evidenza e vengono utilizzate sulla base dei dati presenti in letteratura; si possono utilizzare dei farmaci come Lidocaina, anestetici inalatosi come isoflurano e desflurano che agiscono come GABA agonisti, Topiramato, Perampanel (inibitore dei recettori AMPA, parrebbe vantaggioso vista la up-regulation glutammatergica in corso di RSE), Pregabalin, Clobazam, Oxcarbazepina, Carbamazepina rettale, Rufinamide, Stiripentolo, Paraldeide, Clometiazolo, Etomidato, Verapamil, Piridossina, Statine oppure magnesio, anche se vi sono pochi i casi riportati al di fuori del contesto dell'eclampsia. Può essere utilizzata una terapia immunomodulante, tra cui si valuta il metilprednisolone e.v., eventualmente seguito da prednisone per os, plasmaferesi, immunoglobuline e.v., Ciclofosfamide e Rituximab in casi selezionati. L'utilizzo di una terapia immunomodulante o immunosoppressiva poggia sul razionale che una quota di RSE e S-RSE riconosca un'eziologia autoimmune o che l'infiammazione possa costituire sia effetto che causa della persistenza delle crisi.

Possibili terapie alternative includono la dieta chetogena, l'ipotermia, la neurochirurgia resettiva nel caso in cui vi sia una lesione aggredibile a livello neurochirurgico, la stimolazione trigeminale, la stimolazione magnetica transcranica, la stimolazione cerebrale profonda (DBS) e l'*Electroconvulsive Therapy* ECT. Una delle terapie più utilizzate ad oggi è la stimolazione del nervo vago (*Vagus Nerve Stimulation* - VNS). Inoltre, molto recentemente in letteratura è stato valutato l'uso del cannabidiolo (CBD) nel trattamento dello S-RSE, in particolare nel NORSE [69].

Infine, tra le terapie non farmacologiche si segnalano aneddotici case reports sull'esposizione alla musica classica e sull'utilizzo di drenaggio liquorale.

1.4. STIMOLAZIONE DEL NERVO VAGO

1.4.1. PRINCIPI GENERALI

La stimolazione del nervo vago (*vagus nerve stimulation* – VNS) è una terapia neurochirurgica che prevede una stimolazione intermittente e protratta nel tempo del nervo vago. Il posizionamento dello stimolatore del nervo vago è un intervento di neurochirurgia funzionale, una branca neurochirurgica che ha la finalità di modulare l'attività biologica del sistema nervoso avvalendosi di diversi ausili come la modulazione elettrica.

Attualmente è una terapia approvata per la depressione farmaco-resistente e per l'epilessia farmaco-resistente; tuttavia, negli ultimi anni conoscenze più approfondite in merito all'anatomia e alla fisiologia del nervo vago hanno permesso di capire maggiormente il meccanismo d'azione, l'efficacia clinica e la sicurezza della VNS nelle patologie sopracitate ed un possibile suo utilizzo in altre patologie, di seguito analizzate [70].

1.4.2. ANATOMIA NERVO VAGO (X n.c.)

La VNS è una terapia rivolta alla modulazione dell'attività elettrica del decimo nervo cranico: il nervo vago (dal latino *vagus*= errante, vagabondo), chiamato anche nervo pneumogastrico. È il nervo più lungo dell'organismo, che si estende dalle colonne dei nuclei centrali dei nervi cranici al colon [71].

È il principale componente del sistema parasimpatico, e con le sue fibre efferenti innerva condotto uditivo esterno, faringe, laringe, esofago, stomaco, fegato, pancreas, l'intestino fino alla flessura splenica del colon, cuore, albero tracheo-bronchiale, polmoni, rene e vasi; fra gli effetti principali contribuisce alla regolazione della frequenza cardiaca in senso depressivo, al calibro delle vie aeree determinandone la broncodilatazione e alla motilità gastrica in senso procinetico [72].

Il nervo vago emerge a livello del bulbo dalla confluenza di otto/dieci radici in corrispondenza del solco tra oliva e peduncolo cerebellare inferiore, caudalmente al nervo glossofaringeo (IX nervo cranico (n.c.)). Le radici si

affiancano e formano un cordone appiattito per uscire dalla cavità cranica attraverso il forame giugulare con il nervo glossofaringeo (IX n.c) e accessorio del vago (radice cranica dell'XI n.c.). A questo livello il vago forma due rigonfiamenti: il ganglio giugulare (superiore) e il ganglio nodoso (inferiore), sedi delle afferenze vagali. Superati i gangli, il nervo vago discende nel collo verticalmente compreso nella guaina carotidea del collo assieme all'arteria carotide (interna fino al margine superiore della cartilagine tiroidea, poi comune) e alla vena giugulare interna, strutture che nell'insieme formano il fascio vascolo-nervoso del collo. A destra incontra anteriormente il primo tratto dell'arteria succlavia, penetra in torace, prosegue in mediastino prima dietro la vena brachiocefalica destra e poi a destra della trachea. Passa posteriormente al bronco principale destro fino a raggiungere la superficie posteriore del peduncolo polmonare, dove si staccano i rami bronchiali posteriori che insieme alle fibre nervose provenienti dal secondo, terzo e quarto ganglio toracico del simpatico, formano il plesso polmonare posteriore destro. Dalla porzione inferiore di questo plesso partono alcuni rami destinati all'innervazione dell'esofago che anastomizzandosi con fibre del vago di sinistra formano il plesso esofageo posteriore. Da qui si sviluppa un tronco che scorre dietro l'esofago e penetra in addome attraverso l'orifizio esofageo diaframmatico. A sinistra il vago entra in torace tra arteria carotide comune e arteria succlavia, dietro la vena brachiocefalica sinistra, per scendere in mediastino, dove incontra l'arco aortico e passa posteriormente il peduncolo polmonare di sinistra. A questo punto si divide in rami bronchiali che si uniscono anch'essi con filamenti dei gangli simpatici formando il plesso polmonare posteriore sinistro. Da tale plesso dipartono due rami che scendono anteriormente all'esofago, costituendo il plesso esofageo anteriore, dal quale origina un tronco, che contiene fibre da entrambi i vaghi, e che scende anteriormente all'esofago ed entra in addome tramite l'orifizio esofageo diaframmatico. In addome il tronco vagale posteriore si separa in un esile ramo gastrico che innerva parte dello stomaco e in un ramo celiaco che termina principalmente nel plesso celiaco, ma che rilascia fibre anche ai plessi splenico, epatico, renale, surrenale, mesenterico superiore. Il tronco vagale anteriore fornisce alcuni rami per l'innervazione della regione del cardias per poi separarsi in un gruppo nervoso di sinistra e un gruppo nervoso di destra.

Il primo segue la piccola curvatura gastrica e innerva parte dello stomaco mentre il secondo va a sua volta a formare tre rami, uno che si distribuisce al fegato, canale pilorico, duodeno e testa del pancreas, l'altro a parte del corpo dello stomaco e il terzo alla piccola curvatura gastrica. Al fine di comprendere il razionale della neuromodulazione è di primaria importanza sottolineare come a livello cardiaco il nervo vago di destra innervi il nodo senoatriale, mentre quello di sinistra il nodo atrioventricolare [73].

1.4.2.1. **NEUROFISIOLOGIA DEL NERVO VAGO (X n.c.)**

Il nervo vago è un nervo misto, motore e sensitivo somatico e viscerale, composto per l'80% da fibre sensitive e per il 20% da fibre motorie. Contiene fibre di tipo A, fibre di tipo B e fibre di tipo C definite in base al diametro, alla velocità di conduzione e alla mielinizzazione, secondo la classificazione di Erlanger and Gasser, 1937. Le fibre A trasmettono le informazioni afferenti viscerali e gli input motori, le fibre B gli input parasimpatici, mentre le fibre C le informazioni afferenti viscerali [74].

Il nervo vago contiene tre tipi di afferenze e due tipi di efferenze:

- GSA: afferenze somatiche generali.
- SVA: afferenze viscerali speciali.
- GVA: afferenze viscerali generali.
- GVE: efferenze viscerali generali.
- SVE: efferenze viscerali speciali.

Le fibre efferenti originano dal nucleus ambiguus (NA) e dal nucleo dorsale motore del nervo vago (*dorsal motor nucleus of the vagus* - DMN), passano attraverso i gangli giugulari e nodosi, e solo quando raggiungono l'organo target, si pongono in connessione mediante sinapsi con i neuroni post-gangliari parasimpatici, organizzati in gangli intramurali. Queste fibre sono prevalentemente colinergiche, tra gli altri neurotrasmettitori rilasciati, vi sono ossido nitrico (NO), peptide intestinale vasoattivo (*Vasoactive Intestinal Peptide* - VIP) e *calcitonin gene-related protein* (CGRP).

Le fibre afferenti derivano da neuroni pseudounipolari localizzati nei gangli giugulare (superiore) e nodoso (inferiore), i quali presentano un assone che si

divide in due rami: il ramo periferico si dirige verso l'organo bersaglio, mentre la branca centrale si porta al SNC dove si connette con la radice spinale del nucleo trigeminale (*Spinal Nucleus of the Trigeminal Nerve - SNT*) e con il nucleo del tratto solitario (*nucleus of the solitary tract - NST*). Queste fibre rilasciano glutammato, CGRP e sostanza P.

Nel ganglio superiore si trovano i neuroni pseudounipolari delle fibre afferenti somatiche generali, mentre in quello inferiore sono presenti i corpi cellulari delle fibre sensitive del gusto. Gli assoni sensitivi viscerali generali originano da entrambi i gangli [75].

Il nervo vago, quindi, presenta quattro nuclei a livello bulbare da cui partono o afferiscono le diverse fibre di cui è formato, in particolare:

- Nucleo dorsale motore del vago (DMN), anche detto nucleo motore viscerale, che riceve input da amigdala, corteccia insulare, ipotalamo, nucleo parabrachiale, formazione reticolare, nuclei del rafe e nucleo del tratto solitario.

È sede del primo neurone parasimpatico da cui emergono le GVE, fibre parasimpatiche pregangliari che innervano la muscolatura involontaria di tutti gli organi toracici e addominali non innervati dal sistema parasimpatico sacrale S2-S4, come bronchi, cuore, esofago e intestino tenue e crasso fino alla metà destra del colon trasverso. È interessante sottolineare come più dell'80% dei neuroni proiettano agli organi del tratto gastro intestinale in modo indiretto [76], e che l'innervazione viscerale addominale è organizzata in una serie di sub-nuclei allineati longitudinalmente a colonne cui corrispondono specifici rami vagali addominali con una distribuzione viscerotopica [77]. Altre proiezioni del DMN si dirigono al nucleo parabrachiale e al cervelletto [76].

- Nucleo ambiguo o Nucleus Ambiguus (NA), anche detto nucleo motore ventrale, che viene suddiviso in una parte brachiomotoria dorsale, dal quale originano le fibre SVE ed una formazione esterna che contiene i neuroni degli assoni GVE parasimpatici. Le efferenze viscerali speciali innervano la muscolatura striata di faringe, laringe ed esofago superiore tramite il nervo vago e il nervo accessorio, eccetto il muscolo stilofaringeo

controllato dal glossofaringeo [74]. Il nucleo ambiguus è coinvolto nella regolazione di numerosi riflessi, come ad esempio vomito e tosse.

È interessante evidenziare che il NA e DMN attraverso le fibre parasimpatiche mediano il mantenimento del calibro delle vie respiratorie e la loro secrezione e presentano un effetto cardio inibitorio tramite interazione con i gangli epicardici [78].

- Nucleo del tratto solitario (NST), che è diviso in parte rostrale e caudale. La parte rostrale riceve le fibre SVA dei calici gustativi di epiglottide e vallecule via nervo vago, nonché le afferenze gustative dei due terzi anteriori (via nervo faciale, VII n.c.) e un terzo posteriore (via nervo glossofaringeo, IX n.c.) della lingua. Da qui gli assoni si dirigono al nucleo posteromediale ventrale del talamo (*ventral posteromedial nucleus* - VPM), il quale a sua volta proietta alla corteccia gustatoria [79].

La parte caudale, invece, riceve, attraverso il nervo vago e il nervo glossofaringeo, gli input sensoriali viscerali (meccanici, termici, metabolici ed ormonali) da laringe, faringe, cuore, arco aortico, polmoni, esofago, stomaco, intestino tenue e crasso fino alla metà destra del colon trasverso. Queste fibre sono importanti perché forniscono informazioni sull'omeostasi individuale, come sottolineato dall'articolo di Craig et al. [80].

Un ruolo importante è svolto dagli astrociti nel NST, che attivati dalle afferenze vagali modulano i network neurali attraverso mediatori neuroattivi per mantenere l'omeostasi in varie condizioni interne [81]. Esistono varie evidenze che descrivono come il NST regoli l'omeostasi dell'organismo, un esempio è il riflesso vago vagale, in cui la parete intestinale fornisce stimoli meccanocettivi o chimici che attivano le fibre afferenti vagali, le quali proiettano al nucleo del tratto solitario, che integra gli input ormonali e viscerali neurali (come colecistochinina (CCK) e il *tumor necrosis factor* (TNF)). Questo è in stretta connessione con la componente parvocellulare della formazione reticolare e la DMN per regolare la motilità e secrezione intestinale, il comportamento alimentare e le difese mucosali. Il riflesso vago-vagale permette di regolare la fase

cefalica della deglutizione e le modifiche digestive emozionali [82]. Il senso di fame e sazietà è regolato da connessioni reciproche tra NST e nucleo arcuato, amigdala e nucleo accumbens [83].

Il nucleo del tratto solitario riceve informazioni anche dal midollo spinale, dall'area postrema, dal grigio periacqueduttale (*Peri-Aqueductal Gray* - PAG), dal nucleo parabrachiale (*parabrachial nucleus* - PBN), dall'ipotalamo, dal talamo, dall'amigdala, dal cervelletto e dai nuclei vestibolari [84].

Dal NST originano assoni diretti agli interneuroni inibitori vasomotori della porzione caudale ventrolaterale bulbare, al midollo spinale, al locus coeruleus, al nucleo del rafe dorsale (*Dorsal Raphe Nucleus* - DRN), a interneuroni del tronco encefalico che fanno parte della formazione reticolare, al nucleo parabrachiale, al talamo, ipotalamo, amigdala, nucleo del letto della stria terminalis e corteccia insulare [85]. Inoltre, i neuroni del NST proiettano anche ai neuroni vagali del NA e DMN, oltre che ai nuclei motori dei nervi trigeminali, facciale e ipoglosso [86].

Per quanto riguarda la regolazione della nocicezione, il nucleo del tratto solitario proietta al PAG e ai nuclei viscerali del midollo spinale. Invia fibre anche ai nuclei monoaminergici (come il locus coeruleus) per la modulazione dell'umore e del dolore [87].

- Nucleo della radice spinale del nucleo trigeminale (SNT), che riceve le fibre afferenti somatiche generali (GSA) che raccolgono la sensibilità nocicettiva, termica e tattile di meato acustico esterno, fossa meningea posteriore, laringe ed esofago superiore. Altri input somatici provengono dal nervo trigeminale, facciale e glossofaringeo [75].

Il SNT è suddiviso in 3 subnuclei: orale, interpolare e caudale; contribuisce a formare la *intranuclear pathway* [88], in connessione, a sua volta, con il PAG e il nucleo del tratto solitario; infine, tramite il tratto trigemino-talamico anteriore, si dirige al VPM, il quale invia le informazioni ricevute alla corteccia sensitiva [86].

Una novità degli ultimi anni in questo campo di studi è il ruolo del nervo vago nella modulazione del sistema immunitario: i dati presenti in letteratura dimostrano che l'attività vagale è in grado di controllare la produzione di citochine, diminuendo, da un lato, quella delle citochine pro-infiammatorie e aumentando, dall'altro, quella delle citochine antinfiammatorie. Il risultato è una riduzione dello stato di infiammazione, che potrebbe avere importanti implicazioni nella terapia di malattie infiammatorie croniche quali artrite reumatoide, morbo di Crohn, colite ulcerosa e molte altre ancora [89].

1.4.3. CENNI STORICI

I primi cenni in letteratura sulla possibilità di stimolare le fibre afferenti del nervo vago per controllare le crisi epilettiche, risalgono a circa 2000 anni fa, ai tempi di Pelope, maestro di Galeno, il quale per primo ebbe tale intuizione [90].

Nel 1883 Corning propose la prima teoria sul funzionamento della stimolazione vagale nell'epilessia, in particolare ipotizzò che la causa delle crisi fosse una modifica del flusso sanguigno che portava ad un'iperemia venosa: si apriva dunque la possibilità di stimolare il nervo vago per ridurre la frequenza cardiaca, il flusso cerebrale, e di conseguenza anche l'iperemia stessa, cui conseguivano gli attacchi epilettici. Sebbene non avesse funzionato correttamente, Corning introdusse l'idea della VNS nel mondo [91].

Nel 1934 Soma Weiss, medico e fisico ungherese, per primo ipotizzò che la compressione del seno carotideo producesse una risposta diretta a livello cerebrale, che si manifestava con una sincope: si trattava quindi di un effetto diverso da quelli descritti da Corning, non direttamente correlato alla variazione di frequenza e pressione [92].

Successivamente, nel 1938, Bailey e Bremer dimostrarono che la stimolazione vagale induceva modificazioni elettroencefalografiche [93].

Dell e Olson, nel 1951 dimostrarono che la stimolazione vagale evocava risposte a livello talamico, in special modo nel complesso ventrale posteriore e nelle regioni intralaminari, tramite le vie talamo-corticali, con

sincronizzazione dell'attività corticale. Questa sincronizzazione non si annullava se si evitavano variazioni riflesse della pressione arteriosa e dell'ossigenazione sanguigna (risultato ottenuto grazie allo studio su topi decerebrati in seguito alla sezione midollare a livello di C1), tuttavia se si effettuava una legatura del tronco del nervo vago l'effetto si annullava; giunsero quindi definitivamente alla dimostrazione che gli effetti a livello corticale erano indipendenti dalla modifica di flusso sanguigno, pressione e frequenza cardiaca [94]. L'anno successivo, Zanchetti et al. descrissero una desincronizzazione globale e fusi del sonno durante la VNS in modelli di gatti decerebrati in cui erano indotte farmacologicamente delle crisi [95].

In seguito nel 1961 Magnes et al. stimolarono il NST a basse (1-16Hz) e alte (>30Hz) frequenze e notarono rispettivamente una sincronizzazione e una desincronizzazione [96]; mentre nel 1967 Chase et al. notarono una sincronizzazione e una desincronizzazione all'EEG rispettivamente se si stimolavano fibre afferenti vagali ad alta velocità di conduzione o lenta [97].

Nel 1985, Zabara, neurofisiologo della Temple University, dimostrò che la stimolazione elettrica del X n.c. produce un'alterazione elettrica a livello cerebrale in grado di porre fine alle convulsioni in modelli canini [98]. Fu sempre Zabara, insieme a Terry Reese, ingegnere elettronico esperto nella produzione di pacemaker, a fondare la Cyberonics nel dicembre del 1987, impegnandosi nel progetto di realizzazione degli stimolatori vagali [99].

Un anno dopo, William Bell, neurochirurgo, e J. Kiffen Penry, neurologo, impiantarono il primo dispositivo di VNS in un ragazzo di 25 anni [100]; visti i successi ottenuti, iniziò la campagna per promuoverne l'approvazione dalla FDA (*Food and Drug Administration*). Gli studi condotti dimostrarono, con risultati più che soddisfacenti, l'efficacia clinica e la sicurezza: due studi pilota e uno studio randomizzato [101].

Dopo circa cent'anni dalle prime ipotesi, nel 1994 venne approvato in Europa l'uso della NeuroCybernetic Prosthesis per la stimolazione vagale nelle epilessie farmaco-resistenti [102]. A seguito di altri studi controllati, nel 1997 l'uso della VNS venne approvato anche dalla FDA negli USA come terapia aggiuntiva a quella farmacologica per ridurre la frequenza di crisi convulsive

nelle epilessie farmaco-resistenti in adulti e adolescenti sopra i 12 anni di età [103]. Infine, nel 2017 l'indicazione è stata estesa anche a bambini sopra i 4 anni, dal momento che più è precoce l'intervento, migliori sono i risultati, soprattutto nel caso di forme di epilessie severe, tra cui quelle correlate a sindromi genetiche [104].

Nel 2000, Elger et al notarono un miglioramento dei sintomi depressivi in un campione di pazienti sottoposti alla stimolazione vagale per trattare le crisi convulsive. Questo effetto antidepressivo venne mantenuto a 6 mesi di follow-up, e si dimostrò indipendente dall'effetto antiepilettico. Tra gli effetti benefici individuati, ci furono anche un aumento dell'attenzione, un miglioramento della funzione psicosociale, della capacità di cooperare e del temperamento [105]. Questo studio, insieme alle evidenze che molti dei principali farmaci antiepilettici, come Valproato, Carbamazepina e Gabapentina, hanno anche un effetto sull'umore, e che il nucleo del tratto solitario proietta ai principali centri nervosi coinvolti nel controllo dell'umore, portarono nel 2001 in Europa e nel 2005 negli Stati Uniti ad approvare l'uso della VNS anche per la depressione farmaco-resistente unipolare e bipolare in soggetti maggiori di 18 anni.

1.4.4. IPOTESI DEL MECCANISMO D'AZIONE

Attualmente l'esatto meccanismo d'azione con cui agisce la VNS è solo parzialmente conosciuto, tuttavia sono state suggerite varie ipotesi, avvalorate da studi condotti su animali e umani.

Per quanto riguarda l'epilessia farmaco-resistente è noto che il meccanismo d'azione è diverso da quello dei tipici antiepilettici che hanno effetti diretti sulla conduttanza ionica della membrana dei neuroni o sulle funzioni dei neurotrasmettitori e dei siti di legame dei recettori [106]. Fondamentalmente il meccanismo con cui si ipotizza agisca la VNS nella riduzione delle crisi epilettiche è la diminuzione dell'attività cerebrale parossistica e della sua propagazione a distanza tramite l'innalzamento della soglia epilettogena e l'attivazione di meccanismi neuroprotettori.

Ohemeng e Parham nel 2020 hanno riassunto alcuni dei meccanismi d'azione proposti negli anni, specificando però che sicuramente non si limitano ad essi [107]; tra questi ci sono:

- Proiezioni vagali sensoriali afferenti alle regioni generatrici di crisi nel prosencefalo basale e nella corteccia insulare tramite il nucleo parabrachiale del ponte dorsolaterale e il nucleo parvicellulare ventro-postero-laterale del talamo, come suggerito da uno studio di Cechetto e Saper del 1987 che aveva lo scopo di indagare l'organizzazione funzionale della corteccia insulare dei ratti registrando le risposte neuronali agli stimoli sensoriali viscerali [108].
- Desincronizzazione dell'attività corticale ipersincronizzata (l'attività convulsiva); questo meccanismo è stato suggerito da uno studio del 1966 di Chase et al. in cui hanno dimostrato che la stimolazione dei nervi vagali cervicali nel cervello di gatto era in grado di suscitare pattern di attività sia sincronizzati che desincronizzati dalla corteccia cerebrale e da alcune strutture sottocorticali, in base ai vari parametri di stimolazione, in particolare si è descritta una desincronizzazione dell'attività corticale all'aumentare di frequenza ed intensità di stimolo [109]–[111]. Bonaz et al. hanno riportato alcune evidenze che dimostrano un ruolo del nervo vago nello spegnere il firing in regioni altamente eccitabili, quali il sistema limbico, il talamo e le proiezioni talamo-corticali [112]. Inoltre, la VNS sembra agire in regioni del mesencefalo e del cervelletto che contribuiscono a sopprimere le crisi, anche se gli specifici cambiamenti in questi circuiti corticali rimangono sconosciuti.

Multipli studi affermano che l'epilessia farmaco-resistente produce cambiamenti regionali nella connettività funzionale del cervello che possono essere osservati all'EEG come sincronia. La connettività funzionale (non determinata da connessioni anatomiche dirette) permette di svolgere varie funzioni fisiologiche complesse; tuttavia,

gioca un ruolo importante anche nelle crisi epilettiche, dove si rileva un grande aumento della connettività all'interno delle reti epilettogene che successivamente diminuisce dopo la cessazione [113]. A partire da questi studi, è stato valutato l'impatto della VNS sulla connettività funzionale, in particolare un lavoro ha indagato la sincronicità intercorticale nell'EEG durante i periodi ON e OFF della VNS. L'indice di ritardo di fase, una misura della sincronia dei ritmi interictali misurabili con l'EEG determinata da tutti gli elettrodi del cuoio capelluto, era generalmente più basso nei pazienti che rispondevano alla VNS rispetto ai non rispondenti [114].

Quindi è stato visto che la VNS modifica l'attività corticale tramite cambiamenti nella sincronia in diverse regioni del cervello, tra cui il nucleo del tratto solitario, il nucleo parabrachiale, il talamo, l'amigdala, la corteccia insulare e la corteccia orbitofrontale e la corteccia cingolata [115].

- Aumento del flusso sanguigno e dell'attività neurale nel talamo, nel sistema limbico e in più regioni corticali. Nel 1992 un team di ricerca guidato da Garnett ha studiato il flusso sanguigno cerebrale regionale (rCBF) in 5 pazienti con VNS per il trattamento di crisi refrattarie; hanno dimostrato specifici cambiamenti rCBF localizzati al talamo anteriore e al giro cingolato anteriore, ipsilaterali all'impianto VNS [116]. Un altro studio ha valutato il flusso sanguigno cerebrale regionale pre e post-VNS tramite (99 m) Tc-ECD (dimero di etilcisteina) SPECT; dopo il trattamento con VNS è stato osservato un cambiamento significativo nel flusso sanguigno a livello di talamo, ippocampo e nel giro para-ippocampale. Inoltre, è stata trovata una correlazione tra l'efficacia clinica del trattamento e l'iperperfusione limbica in acuto e l'ipoperfusione talamica in cronico [117].
- Inibizione corticale secondaria al rilascio di neurotrasmettitori inibitori, come glicina e GABA. Uno studio del 2003 di Marrosu et al ha dimostrato in dieci soggetti con epilessia parziale farmaco-

resistente che la risposta terapeutica alla VNS era significativamente correlata alla normalizzazione della densità corticale dei recettori GABA-A (GRD), esaminata alla tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli dopo un anno di follow-up [118].

Inoltre, tramite analisi neurochimiche dei livelli di amminoacidi tissutali in campioni tissutali o a livello di liquor cefalo-rachidiano (CSF) o plasma, è stato dimostrato che nei foci epilettogeni si ha un'aumentata attività degli amminoacidi eccitatori glutammato e aspartato e una riduzione dell'attività inibitoria mediata principalmente dal GABA [119]. Tra questi, spicca lo studio di Ben-Menachem et al. del 1995 in cui è stato analizzato il cambiamento del livello di amminoacidi e dei loro metaboliti nel CSF in pazienti con epilessia parziale prima e dopo l'impianto di VNS. È interessante notare la diminuzione di aspartato, un amminoacido eccitatorio e la riduzione di GABA, il principale amminoacido inibitorio [120].

La valutazione dell'espressione di c-Fos o Δ FosB tramite immunoistochimica ha permesso di studiare le pathway ascendenti stimulate dalla VNS. Il primo è considerato un marker di attivazione neuronale in acuto, mentre il secondo in cronico essendo la sua comparsa tardiva e prolungata nel tempo. Cunningham et al. hanno riportato un aumento sia di c-Fos sia di Δ FosB nel nucleo del tratto solitario [121]. Da questo dipartono diverse proiezioni, tra cui quelle dirette al locus coeruleus (LC) e al nucleo del rafe magno (*dorsal raphe nucleus* - DRN), rispettivamente sedi del sistema noradrenergico e serotoninergico. In acuto la VNS aumenta il firing dei neuroni noradrenergici del LC, ma non quelli serotoninergici del DRN che si attivano solo dopo 2 settimane [122]. Come dimostrato da diversi studi la noradrenalina aumenta rapidamente in corteccia prefrontale mediale, amigdala e ippocampo, grazie alla rapida attivazione del LC e alle sue proiezioni nelle diverse regioni [123] [124]. È importante notare, come citato in precedenza, che la VNS sopprime l'inibizione data dai neuroni GABAergici, portando ad un ulteriore rilascio di noradrenalina. Invece l'aumento dei valori di serotonina in DRN si hanno solo

in caso di VNS cronica [125]. Il firing serotonergico è tuttavia dipendente del LC, attraverso l'attivazione postsinaptica degli alfa 1 adrenocettori [126].

Vari esperimenti hanno dimostrato che il LC è una struttura critica nella soppressione delle crisi epilettiche; il primo di questi confrontava l'effetto della VNS sulle crisi epilettiche indotte attraverso l'elettroshock massimale in ratti che avevano subito una lesione bilaterale del LC con 6-idrossidopamina rispetto a ratti che invece presentavano il LC funzionale. È emerso che in assenza del locus ceruleus la VNS non influenza in modo significativo la gravità delle convulsioni, viceversa in caso di LC funzionalmente integro, in cui è stato dimostrato una riduzione della gravità delle convulsioni rispetto al baseline pre-VNS. In un secondo esperimento il LC è stato inattivato con lidocaina, un bloccante del canale del sodio, ottenendo gli stessi risultati [127]. Più recentemente, la VNS ha dimostrato di ridurre la gravità di una crisi indotta da pilocarpina infusa nell'ippocampo del ratto; questo effetto è abolito quando viene infuso nell'ippocampo SKF-86466, un $\alpha 2$ -adrenorecettore antagonista [128].

Sono minori, invece, le evidenze riguardo il ruolo della serotonina dei nuclei del rafe, indotta dalla VNS, nel sopprimere le convulsioni. Uno dei primi studi ha descritto un aumento del 33% nei livelli di 5-HIAA, marcatore di attività della serotonina, dopo la VNS. Inoltre, è stato dimostrato che la VNS è in grado di sopprimere le crisi epilettiche indotte nei ratti con pentilenetrazolo (PTZ); effetto inibito dalla distruzione dei neuroni serotonergici mediante 5,7-diidrossitriptamina (5,7-DHT), neurotossina selettiva della serotonina [129].

L'attivazione del LC e del DRN, e il rispettivo aumento di noradrenalina e serotonina, è fondamentale anche nel meccanismo d'azione della VNS ipotizzato per la depressione farmaco-resistente. In questa patologia è coinvolta anche la dopamina e Carpenter et al. hanno riscontrato un aumento di metaboliti dopaminergici nel liquor di pazienti con VNS [130]. A differenza dei tradizionali trattamenti farmacologici, inoltre, si è visto che la VNS non determina la *downregulation* degli autorecettori della serotonina o della noradrenalina [131].

Negli ultimi anni è stata posta particolare attenzione anche sulla funzione antinfiammatoria del nervo vago e della stimolazione dello stesso come trattamento. Questo effetto antinfiammatorio principalmente coinvolge tre meccanismi:

- L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene: lo stato infiammatorio attiva le fibre afferenti del X n.c. che trasportano l'informazione al nucleo del tratto solitario, dove vengono attivati i neuroni del gruppo A2 noradrenergico che inviano proiezioni alla zona parvo-cellulare del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, provocando il rilascio di CRH. Quest'ultimo, a sua volta, determina la produzione di ACTH (*Adreno Cortico Tropic Hormone*) dall'adenoipofisi, il quale stimola il rilascio di cortisolo dal surrene, abbassando l'infiammazione. L'asse può essere altresì attivato dalla prostaglandina E2, la cui produzione può essere mediata dalla presenza di citochine infiammatorie nel circolo cerebrale. Il passaggio al circolo cerebrale delle citochine periferiche avviene in modo diretto tramite le strutture circumventricolari (zone del SNC sprovviste di barriera ematoencefalica): l'area postrema, l'organo vascoloso (o cresta sopraottica), la neuroipofisi, l'organo subfornicale, l'organo subcommissurale, l'eminenza mediana e l'epifisi [132].
- CAP (cholinergic anti-inflammatory pathway): percepito lo stato infiammatorio, le afferenze vagali, mediante l'intermediazione del nucleo del tratto solitario, determinano l'attivazione delle fibre efferenti che provocano il rilascio di acetilcolina. Questa sostanza si lega ad $\alpha 7$ nAChR (*$\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor*), uno specifico recettore nicotinic presente sulla superficie dei macrofagi e di altre cellule deputate all'immunità, che induce una riduzione del rilascio di citochine pro-infiammatorie, specialmente IL-1, IL-6 e TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*), e un aumento di quelle antinfiammatorie, come IL-10 [133].
- Vago-splenic pathway: esiste una connessione nervo vago-nervo splenico a livello della milza che, conseguentemente allo stimolo da

parte delle fibre vagali, causa il rilascio di norepinefrina. Questa lega i recettori β_2 dei linfociti T localizzati nella polpa bianca della milza, stimolandoli a rilasciare acetilcolina, la quale a sua volta lega il recettore α_7 nAChR presente sui macrofagi, bloccando il rilascio di TNF- α [134].

È importante ricordare che le due principali patologie target della VNS, ovvero l'epilessia e il disturbo depressivo, presentano un'importante correlazione con l'infiammazione e per questo si può ipotizzare un effetto antiinfiammatorio della VNS nel meccanismo d'azione.

Fino a poco tempo fa si considerava l'aumentata infiammazione cerebrale un epifenomeno dell'epilessia; ad oggi, vi sono sempre più evidenze a supporto dell'ipotesi che essa abbia un ruolo nella sua eziologia. In particolare, attualmente è molto accreditata l'ipotesi secondo la quale la modifica del microambiente infiammatorio cerebrale abbia un ruolo nell'indurre un'iperexcitabilità neuronale che porterebbe ad un abbassamento della soglia epilettogena; tale ruolo è svolto in primis dalle cellule della glia [135].

Una review del 2016 [136] ha descritto un aumento di varie citochine, tra cui IL-1 α , IL-1 β , IL-6 e CXCL8/IL-8 nel siero, nel CSF e in frammenti di tessuto cerebrale in pazienti epilettici con differenti eziologie, mentre altre proteine sono in aumento solo in determinati tipi di epilessia. L'infiammazione nel cronico si accompagna ad un aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica, ad uno squilibrio ionico, ad un'iperproduzione di glutammato e ad un continuo rilascio di mediatori infiammatori. Inoltre, è noto che le citochine prodotte vanno ad alterare anche la normale produzione di glutammato e di recettori del GABA, determinando un aumento delle concentrazioni extracellulari di glutammato e una riduzione di GABA [137], [138].

Tra le conseguenze dell'infiammazione cerebrale si riscontra la formazione di una fibrosi nel tessuto gliale che può portare a convulsioni, crisi epilettiche o danno neuronale. In questo contesto è interessante ricordare che alcuni farmaci antiepilettici come il Levetiracetam e la Carbamazepina sono in grado di ridurre i mediatori flogistici in colture di cellule gliali, e il Valproato può

compromettere l'attivazione della microglia. Inoltre, trattamenti come la somministrazione endovenosa di immunoglobuline (Ig) riescono a controllare crisi resistenti alla convenzionale terapia antiepilettica [135].

Allo stesso modo sono stati riscontrati valori elevati di citochine nel sangue e nel liquor dei pazienti affetti da depressione, inoltre studi di neuroimaging e autoptici hanno osservato un'attivazione di microglia, macrofagi e astrociti a livello cerebrale rispetto ai soggetti sani. È stato dimostrato che l'infiammazione a livello cerebrale va ad interagire con i pathway molecolari dei neurotrasmettitori e dei neuro-circuiti responsabili della sintomatologia depressiva [139].

Il meccanismo d'azione della neuromodulazione del nervo vago si intreccia con l'eziopatogenesi neurotrofica del disturbo depressivo. Biggio et al hanno visto un aumento del numero di Brd-U (Bromodeoxyuridine) positive cell (analogo della timidina usato come marker per la proliferazione cellulare in tessuti vivi) nel giro dentato ippocampale sia in acuto sia in cronico dopo l'impianto di VNS e un aumento dei livelli di DCX (doublecortina, proteina associata ai microtubuli), nel giro dentato fino a 3 settimane dalla fine del trattamento [140]. A Padova è stato condotto il primo studio che ha permesso di correlare la VNS e l'aumento del volume ippocampale in sei pazienti con diagnosi di depressione maggiore farmaco-resistente; inoltre è stato rilevato anche un progressivo miglioramento della sintomatologia [141].

Infine, la VNS può influenzare la sopravvivenza e la differenziazione cellulare attraverso l'espressione di fattori neurotrofici come il BDNF, che interagisce con i recettori Trk (*tropomyosin receptor kinase*) A, B, C [85].

È interessante notare la differenza del meccanismo d'azione e di conseguenza nell'applicazione della VNS nella depressione e nell'epilessia. Infatti, in questo ultimo caso l'efficacia della terapia è dovuta all'effetto anticonvulsivo che si esercita soprattutto nelle regioni sottocorticali e si manifesta rapidamente a parametri di stimolazione elevati, mentre l'azione antidepressiva coinvolge diverse aree corticali solo dopo un trattamento cronico con parametri di stimolazione minori.

1.4.5. INDICAZIONI

I molteplici meccanismi attraverso i quali si ipotizza agisca la VNS spiegano le molteplici indicazioni all'impianto di VNS. Come detto in precedenza, la VNS è approvata da FDA ed EMA per l'epilessia farmaco-resistente, lo SE e la depressione farmaco-resistente.

In particolare, la VNS trova indicazione come terapia "palliativa", in aggiunta alla terapia antiepilettica standard, nelle forme di epilessia resistenti ai farmaci, nel caso in cui queste non siano trattabili mediante la chirurgia resettiva, o nei casi di fallimento della stessa. La non idoneità alla terapia chirurgica resettiva viene stabilita in base alle caratteristiche del paziente o del tipo di epilessia; fra le più comuni vi sono la mancata identificazione di un focus epilettogeno oppure il coinvolgimento di un'area impossibile da asportare, come l'area visiva o del linguaggio, oppure il coinvolgimento di entrambi gli emisferi [142]. Più precisamente, le forme di epilessia farmaco-resistente in cui trova indicazione la VNS sono le crisi focali, focali secondariamente generalizzate, primariamente generalizzate, tutte di tipo idiopatico, oltre alle multifocali, le crisi tonico-cloniche, le forme refrattarie associate alla sindrome di Lennox-Gastaut e alla sclerosi tuberosa. Il ricorso alla VNS in queste forme di epilessia può determinare una diminuzione della dose e del numero di antiepilettici usati, riducendo così anche i possibili effetti avversi legati alla terapia farmacologica [143].

Nonostante gli ottimi risultati dimostrati dalla VNS, questa tecnica non è considerabile un sostituto della chirurgia resettiva nei pazienti candidabili ad essa, in quanto quest'ultima resta la prima scelta con outcomes migliori rispetto alla VNS [144].

Un ulteriore utilizzo è il trattamento dello "status epilettico" refrattario o Super-Refrattario, in cui la VNS si è rivelata essere efficace sia nell'impedire l'insorgenza delle crisi, che nel ridurre o addirittura azzerare la recidiva dello stesso [145].

Inoltre la VNS trova indicazione in caso di disturbi dell'umore: più precisamente l'Agenzia Europea per i Medicinali indica l'impianto di VNS in caso di depressione resistente in pazienti affetti da episodi depressivi maggiori

resistenti o intolleranti al trattamento (> 2 trattamenti), incluse la depressione unipolare e il disturbo bipolare, mentre la Food and Drug Administration come trattamento aggiuntivo di lungo termine per la depressione cronica (episodio ricorrente > 2 anni) o ricorrente (storia di numerosi episodi di depressione progressivi) in pazienti di età > 18 anni, che sono attualmente affetti da episodio depressivo maggiore (sia unipolare sia bipolare) e non hanno ottenuto una adeguata risposta a 4 o più trattamenti antidepressivi adeguati.

Negli ultimi anni è emerso un certo interesse riguardo l'anatomia e le funzioni del nervo vago che ha permesso di approfondire la sua funzione immunoregulatoria; ciò ha consentito di ampliare lo spettro di indicazioni all'impianto di VNS a patologie in cui si ha una disregolazione del sistema immunitario verso uno stato infiammatorio. Alcuni esempi di patologie in cui la VNS è stata proposta come possibile terapia sono:

- Dolore neuropatico: negli ultimi anni sono stati svolti numerosi studi riguardo l'applicazione della VNS a diversi tipi di dolore neuropatico, tra cui la nevralgia del trigemino, la fibromialgia e il dolore pelvico cronico [146]. Un esempio è il trial clinico eseguito da Lange et al. su una piccola coorte di 14 pazienti fibromialgici, che ha permesso di dimostrare, oltre alla sicurezza della stimolazione vagale, una riduzione dei punti dolorosi, sia in numero che in entità dolorosa; inoltre 5 pazienti, a 11 mesi di follow-up, raggiunsero un miglioramento tale da non soddisfare più i criteri diagnostici definenti la fibromialgia [147].
- Cefalea: di recente è emersa l'ipotesi di un'eziologia infiammatoria della cefalea, o comunque di una correlazione di questa e l'infiammazione. In linea con questa teoria infiammatoria l'FDA nel 2017 ha approvato la VNS transcutanea (*transcutaneous VNS - tVNS*) per uso adiuvante nel trattamento preventivo della cefalea a grappolo in pazienti adulti, poi nel 2018 l'indicazione è stata estesa anche alla terapia in acuto del dolore associato alla cefalea a grappolo episodica e del dolore acuto associato all'emicrania in pazienti adulti. La tVNS sembra anche efficace per l'emicrania parossistica, l'emicrania continua e per il trattamento preventivo dell'emicrania [148]. In seguito, è stata stabilita la sicurezza

e l'efficacia della VNS invasiva nella terapia della cefalea a grappolo cronica refrattaria [149].

- Trauma cranico: Bansal et al. hanno analizzato l'effetto della VNS nel trauma cranico attraverso la misurazione della grelina tissutale e sierica e del TNF α sierico. Il loro studio nasce dall'ipotesi che la prevenzione dell'aumento infiammatorio dopo il trauma potrebbe prevenire la sepsi, la multi organ failure e altri effetti avversi [150].
- Ictus: in una recente review Engineer et al. hanno descritto un miglior recupero motorio se al trattamento riabilitativo si associava l'effetto terapeutico della VNS [151].
- Alterazione dello stato di coscienza: presupponendo che lo stato vegetativo sia caratterizzato da un'alterazione delle vie cortico-corticali e talamo-corticali, Corazzol et al. propongono la stimolazione del circuito talamo-corticale attraverso VNS per migliorare lo stato di coscienza in pazienti in coma vegetativo. Più precisamente, hanno impiantato lo stimolatore vagale in un paziente che si trovava in stato vegetativo da 15 anni conseguentemente ad un trauma cranico, e ne hanno osservato gli effetti, in seguito ad un esame obiettivo, uno studio EEG e uno studio PET pre e post-impianto, con un follow-up di sei mesi. Dopo un mese dall'inizio della stimolazione, sono stati notati diversi miglioramenti, soprattutto nell'eccitabilità generale del paziente, nel mantenimento dell'attenzione, nella motilità del corpo e nella risposta visiva. Il punteggio nel CRS-R (*Coma Recovery Scale-Revised*) è salito da 5 a 10 (all'intensità massima di stimolazione, pari a 1.5 mA), indicando un passaggio da stato vegetativo a stato di minima coscienza. Inoltre, all'EEG si è notato un incremento significativo della potenza delle onde theta (4-7 Hz), elemento clinico che distingue lo stato vegetativo dallo stato di minima coscienza, nello specifico nella zona parieto-temporo-occipitale e parietale inferiore destra, regioni encefaliche adibite al controllo dello stato di coscienza. Tali reperti sono stati supportati dalle immagini PET: infatti, a soli tre mesi dall'inizio della stimolazione si è

visto un aumento dell'attività a livello parieto-fronto-occipitale e della regione dei gangli della base [152].

- Malattia di Alzheimer: recentemente sono state eseguite delle analisi del sangue periferico in pazienti affetti da Alzheimer che hanno dimostrato un incremento significativo di citochine pro-infiammatorie (come IL-1 β , IL-6), di TGF- β (*transforming growth factor-beta*), MCP-1 (*Monocyte chemoattractant protein-1*) e CHI3L1 (*chitinase 3-like protein 1*) nel CSF [153]. Questo permette di ipotizzare un'eziologia infiammatoria, o comunque una partecipazione dell'infiammazione nello sviluppo o progressione della malattia, il che la renderebbe una possibile candidata all'uso della VNS. Il gruppo di ricerca svedese di Sjogren ha studiato 10 pazienti con morbo di Alzheimer trattati con VNS; a tre mesi, si constatò un miglioramento di 7 pazienti su 10 nella scala di valutazione ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale*), e di 9 pazienti su 10 nella scala MMSE (*Mini-Mental State Examination*), con un mantenimento della risposta e dei miglioramenti a sei mesi dall'intervento, e con effetti indesiderati transitori di importanza non rilevante [154]. Il team, sulla base di questi risultati promettenti, continuò lo studio reclutando altri 7 pazienti affetti da Alzheimer, per un totale di 17 pazienti, con un follow-up di un anno. In 7 di loro notarono che il punteggio ADAS-Cog non peggiorò ma anzi migliorò, e in 12 di loro si verificò lo stesso nel MMSE. Questo studio concluse quindi che la VNS invasiva è sicura, ben tollerata, e permette un miglioramento significativo della funzione cognitiva [155].
- Malattia infiammatorie croniche intestinali e sindrome dell'intestino irritabile: Bonaz et al. hanno descritto un abbassamento del fisiologico tono parasimpatico in pazienti con patologie intestinali infiammatorie croniche e sindrome del colon irritabile, condizione che favorirebbe l'infiammazione periferica. L'ipotesi proposta è che una condizione di stress (e quindi un aumento dei mediatori simpatici con conseguente riduzione del tono vagale) causerebbe un'alterazione del microbioma intestinale (disbiosi), una delle caratteristiche di maggior riscontro in pazienti con morbo di Crohn, colite ulcerosa e sindrome dell'intestino

irritabile. Dato che la VNS è in grado di modulare il microbioma, è stata proposta come terapia per ripristinare l'omeostasi intestinale: Hu e Wang dimostrarono, in ratti con alterazione della permeabilità intestinale causata da ischemia, che la VNS è in grado di ridurre la permeabilità intestinale, aumentando l'espressione di tight junctions e diminuendo la permeabilità dell'epitelio. Questo risultato potrebbe essere sfruttato anche in condizioni di infezione, per prevenire uno shock settico bloccando il passaggio di tossine in circolo [156].

- **Obesità:** Burneo et al. hanno osservato che la VNS determinava una riduzione del peso del 62% in pazienti epilettici trattati con VNS [156], mentre Bodenlos et al. hanno descritto la riduzione del *food craving* in una coorte di pazienti affetti da depressione con VNS [157].
- **Diabete mellito:** dato che l'attivazione parasimpatica riduce il rilascio di glucosio dal fegato e aumenta la produzione di insulina dal pancreas in condizioni di iperglicemia, Meyers et al. hanno proposto la VNS come possibile terapia di questa patologia, in un esperimento che ha coinvolto 8 topi con una stimolazione esclusiva delle fibre efferenti. Questo ha permesso di dimostrare un aumento temporaneo dei livelli di glicemia e glucagonemia associato ad un aumento di insulinemia significativo e mantenuto nel tempo [158].
- **Artrite reumatoide (AR):** Koopman et al. crearono dei modelli di ratti con AR, e dimostrarono che la stimolazione vagale era in grado di ridurre i segni clinici dell'artrite, abbassando l'infiammazione sinoviale, i livelli di citochine nel siero e conferendo una protezione contro l'erosione ossea [159]. Invece la SetPoint Medical Corporation ha testato la sicurezza ed efficacia della VNS in pazienti con AR, valutati dopo 6 settimane di trattamento, dimostrando un miglioramento del 20% nei sintomi [70].
- **Cancro:** Rejimen et al. hanno proposto un possibile ruolo del nervo vago nel rallentamento dello sviluppo tumorale, grazie alle sue proprietà antiinfiammatorie, mediate dal recettore $\alpha 7nAChR$. Nei loro studi su modelli animali dimostrarono una modifica rilevante della risposta

immunologica nel microambiente tumorale in seguito all'impiego della VNS: l'idea è quindi che la VNS, associata ai trattamenti antitumorali classici, promuovendo l'immunità antitumorale possa migliorare la prognosi in pazienti oncologici [160].

- **Insufficienza cardiaca:** vari studi hanno dimostrato un diminuito tono del sistema parasimpatico nello scompenso cardiaco, che si correla in modo significativo alla progressiva perdita della funzione ventricolare sinistra. Nel 2008, dunque, è stato fatto il primo trial umano per il trattamento di questi pazienti con la VNS, ed è stata vista una riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro e dei valori della scala NYHA (*New York Heart Association*) a sei mesi di follow-up [161].
- **Disturbi d'ansia:** George et al. hanno descritto un miglioramento dei sintomi in 11 pazienti con Disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo di Panico o Disturbo post traumatico da stress [162].
- **Disturbi dello spettro autistico (*Autism Spectrum Disorder* - ASD):** è stato dimostrato che in queste patologie il tono vagale è ridotto e una recente review ha osservato che la VNS si associa a un miglioramento del comportamento, indipendentemente dal beneficio antidepressivo e anticonvulsivante. Quanto riportato, tuttavia, è stato valutato da pochi case series e un case report; nuovi e rigorosi studi sono necessari [163].
- **COVID-19:** attualmente è risaputo che la recente pandemia di COVID 19 causata dal *Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) è caratterizzata a livello fisiopatologico da una fase di eccessiva infiammazione, definita "tempesta citochinica", strettamente legata alla sua alta mortalità. Per contrastare tale fase al momento non esistono terapie specifiche, tuttavia diverse terapie farmacologiche immunomodulate si sono rivelate potenzialmente utili e affidabili, quali Tocilizumab, inibitore dell'interleuchina (IL)-6, i corticosteroidi, i checkpoints inhibitors anti- (PD)-1/PDL1, i dispositivi di assorbimento delle citochine e le immunoglobuline. Inoltre, è stata posta l'attenzione verso terapie non farmacologiche, come la VNS non invasiva. Staats et al. hanno riportato i casi di due pazienti che hanno mostrato un netto

miglioramento dei sintomi clinici dopo l'applicazione della t-VNS [164], mentre Boezaart e Botha hanno dimostrato, oltre che un miglioramento sintomatologico, una drastica riduzione dei livelli di IL-6 in due pazienti [165]. Quindi la stimolazione transcutanea del nervo vago come terapia aggiuntiva in corso di COVID-19 potrebbe alleviare la disfunzione d'organo e migliorare l'outcome dei pazienti. Attualmente sono in corso due studi prospettici randomizzati e controllati che hanno il fine di indagare l'efficacia e la sicurezza della t-VNS in pazienti SARS-COV-2 positivi: lo studio SAVIOR condotto da C. Tornero e lo studio SAVIOR II condotto invece da T. Cheema [166].

1.4.6. CONTROINDICAZIONI

Le controindicazioni all'impianto di VNS di pertinenza chirurgica sono:

1. Coagulopatie gravi.
2. Cardiopatie.
3. Immunodepressione.
4. Comorbilità gravi.

È importante sottolineare soprattutto le anomalie della conduzione cardiaca (come la sindrome del QT lungo) dato che la VNS, soprattutto a livello della branca destra, può peggiorarne l'entità. Si ricorda, infatti, che l'intervento viene eseguito sulla branca sinistra del nervo proprio per limitare effetti indesiderati che si possano avere sulla funzionalità cardiaca (dal momento che il vago di destra innerva il nodo seno-atriale). Ulteriore controindicazione è un pregresso intervento di vagotomia bilaterale o cervicale sinistra. Inoltre, è bene valutare se sia il caso di operare pazienti che soffrono di difficoltà respiratorie, che sia essa dovuta a cause cardiache o respiratorie, come apnee ostruttive del sonno e broncopneumopatia cronica ostruttiva, dal momento che la VNS potrebbe peggiorare la condizione preesistente [107].

In aggiunta, l'efficacia e la sicurezza della terapia non è stata approvata per pazienti che presentano in anamnesi disordini bipolari a ciclo rapido,

schizofrenia, disturbi schizoaffettivi, disturbi deliranti, pensieri o comportamenti suicidi acuti [167]. È possibile, tuttavia, che studi futuri smentiscano queste controindicazioni e rendano possibile l'impianto anche in pazienti con le caratteristiche sopraelencate; per esempio, uno studio svolto da Marangell et al. sull'uso della VNS su 8 pazienti con disturbo bipolare a ciclizzazione rapida, ne ha dimostrato l'efficacia e la tolleranza [168].

La VNS a sua volta controindica l'utilizzo della diatermia a onde corte, a microonde e ultrasonica terapeutica; queste possono rilasciare energia che si concentra o viene riflessa dal dispositivo di VNS impiantato, producendo calore anche a temperature molto inferiori alla soglia di distruzione dei tessuti. Ciò può causare danni temporanei o permanenti a nervi, vasi sanguigni e tessuti. Anche in assenza di lesione la diatermia potrebbe danneggiare i componenti della VNS con perdita di efficacia e rimozione/sostituzione del sistema. L'uso dell'ecografia diagnostica, però, non è controindicato [107].

L'utilizzo della RM in pazienti con VNS è possibile, ma è necessario prestare attenzione alle indicazioni riportate da Livanova [169], perché l'inadempienza ad esse può determinare surriscaldamento degli elettrodi con il rischio di lesioni [170].

1.4.7. TECNICA CHIRURGICA

La strumentazione inclusa nella VNS è formata da componenti impiantabili ed esterne. Le prime includono un generatore di impulsi in titanio (localizzato a livello sottocutaneo sottoclaveare sinistro) con una batteria al litio e un elettrodo bipolare (che avvolge il nervo vago cervicale sinistro). Questi devices sono collegati da un cavo conduttore sottocutaneo.

Le componenti esterne, invece, sono formate da un sistema di programmazione, che permette di modificare i parametri di stimolazione, e un magnete (qualora sia prevista la modalità di stimolazione con magnete), che permette di attivare il dispositivo on demand [171].

La Figura 5 illustra schematicamente la collocazione delle componenti interne della VNS, mentre la Figura 6 illustra le componenti esterne.

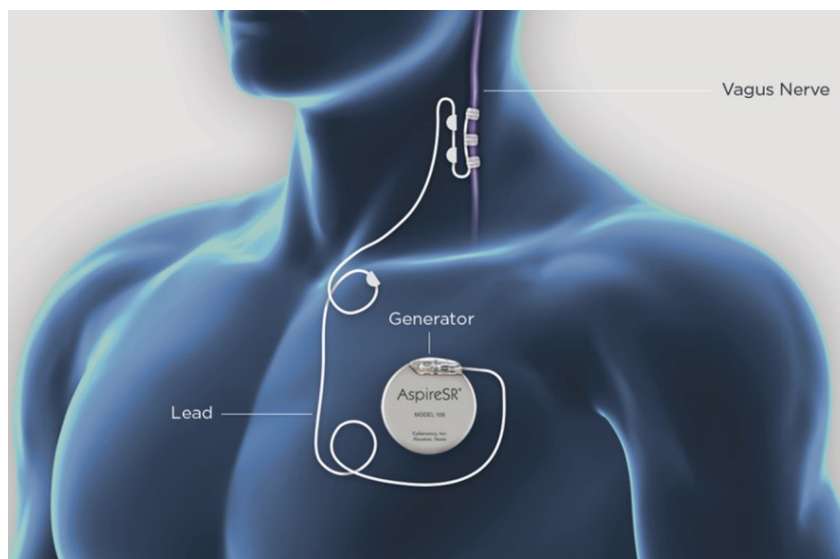


Figura 5: Componenti impiantabili VNS



Figura 6: Sistema di programmazione, immagine tratta da Sentiva: Technical Guide.

L'elettrodo è costituito da dei terminali a forma di spirale costituiti da un contatto negativo posizionato cranialmente, uno positivo al centro e un terzo di ancoraggio caudale, che assicura non vengano esercitate eccessive tensioni sul nervo vago in seguito ai movimenti del collo. Questi terminali sono avvolti intorno al tronco del nervo vago in posizione cervicale media.

In genere l'elettrodo viene posizionato nella branca sinistra del nervo vago perché è quella che innerva il nodo atrioventricolare mentre quella di destra innerva il nodo senoatriale, pacemaker naturale del cuore e principale regolatore della frequenza cardiaca. In questo modo si evitano, a parità di efficacia, delle possibili complicanze cardiache (come bradicardia e asistolie), dimostrati da alcuni esperimenti in modelli animali [172].

L'elettrodo viene collegato tramite un cavo conduttore ad un generatore di impulsi che inizialmente aveva una dimensione media di 55 mm di diametro e 13 mm di spessore, mentre oggi ha raggiunto dimensioni inferiori (circa la metà) grazie alla realizzazione di nuovi modelli sempre più piccoli. È una sorta di pacemaker, alimentato da una batteria in litio-cadmio che ha una durata in media di 6-8 anni, alloggiato in un modulo in titanio che contiene un collettore in resina epossidica, cui viene connesso il cavo elettrico [167].

La tecnica di impianto è stata inizialmente descritta da Reid nel 1990, e tuttora è valida e standardizzata come definito dal produttore [173].

L'intervento standard viene eseguito in chirurgia open e consiste nell'inserimento dell'elettrodo a livello del tronco vagale sinistro e del sistema di stimolazione nel sottocute del torace, nell'emisoma sinistro. Ha una durata di circa un'ora e dieci minuti, viene eseguito in anestesia generale.

Il paziente è posizionato supino con la testa in posizione leggermente più alta rispetto al torace per facilitare il ritorno venoso; il capo è esteso e lievemente ruotato verso destra. Si incide il lato sinistro di collo (tra le cartilagini cricoidee e la clavicola) per 3-4 cm, medialmente al muscolo sternocleidomastoideo. Successivamente si sezionano le fasce superficiale e intermedia del collo, il muscolo platisma e infine la fascia cervicale profonda lungo il margine anteriore del capo sternale dello sternocleidomastoideo, permettendone così la sua mobilizzazione lateralmente. Viene eseguita la palpazione della pulsazione carotidea per identificare il fascio neurovascolare; quindi, viene praticata un'incisione a livello della fascia carotidea.

Il nervo vago si trova, in genere, in posizione profonda medialmente rispetto alla vena giugulare e lateralmente all'arteria carotide. Esiste, tuttavia, una grande variabilità nella posizione relativa di queste strutture.

Dopo aver isolato e retratto la vena giugulare interna, in genere, si identifica il tronco del nervo e lo si isola per 3-4 centimetri, evitando di danneggiare i vasa nervorum e preservare il perinervio. In Figura 7 sono riportate due immagini intraoperatorie della preparazione del nervo vago all'impianto dell'elettrodo.

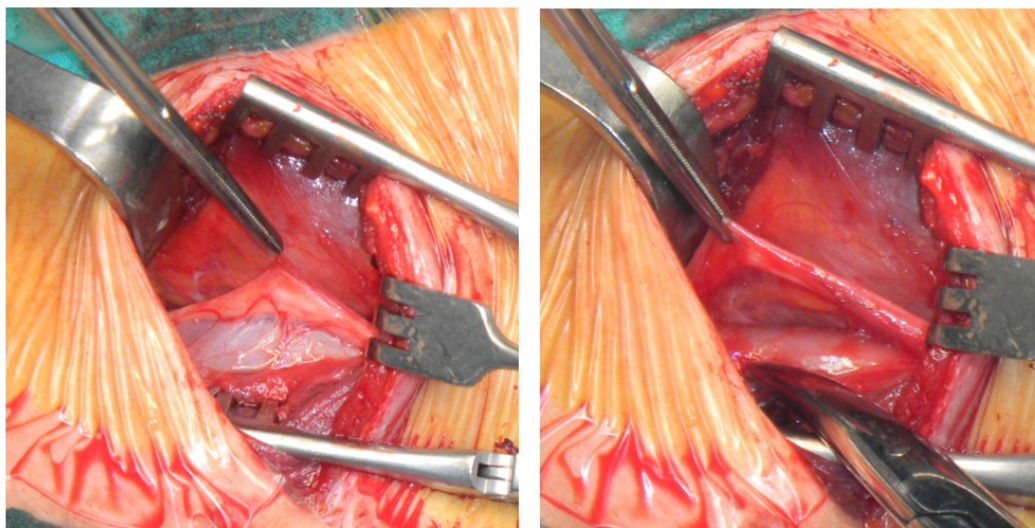


Figura 7: Preparazione del nervo vago

Prima di procedere al posizionamento dell'elettrodo, viene creata la tasca sottocutanea che ospiterà il dispositivo generatore di impulsi. Viene eseguita un'incisione traversa sul torace di circa 7 centimetri sotto la clavicola sinistra, al di sopra del capezzolo. Si disseziona il grasso sottostante fino alla fascia pettorale, e si predispose, al di sopra di essa, la tasca sottocutanea.

In realtà, dato che tra le più frequenti complicanze dell'intervento ci sono la deiscenza della cute a livello dell'incisione toracica e l'infezione della stessa, che, anche se raramente, può rendere necessaria una revisione chirurgica, circa vent'anni fa si è pensato di posizionare il generatore di impulsi a livello subpettorale, tra il grande pettorale e il piccolo pettorale tramite un'incisione ascellare. Più precisamente, l'incisione cutanea è effettuata sul bordo laterale del grande pettorale, circa 20 cm sotto il livello della clavicola lungo la linea ascellare mediale. Lo strato di grasso del sottocute viene diviso fino alla fascia pettorale, che viene divisa in modo atraumatico fino alla fascia subpettorale. Quindi viene creata una tasca tra il muscolo piccolo pettorale e il grande pettorale. Generalmente, la tasca viene estesa medialmente fino all'inserzione del pettorale a livello dello sterno. Nel 2005 Bauman et al. hanno confrontato in modo retrospettivo l'impianto sottocutaneo e il subpettorale; da questo studio è emerso che, rispetto alla tasca sottocutanea, la sub-pettorale presenta un risultato cosmetico migliore e una minore incidenza di migrazione del generatore, sindromi di Twiddler (malfunzionamento del device a causa della

dislocazione dell'elettrocatteter) e traumi dovuti a convulsioni o attività fisica, tuttavia non è stata rilevata una differenza nell'incidenza di infezioni [174].

In Figura 8 viene illustrato il diverso approccio di inserimento subpettorale e sottocutaneo.

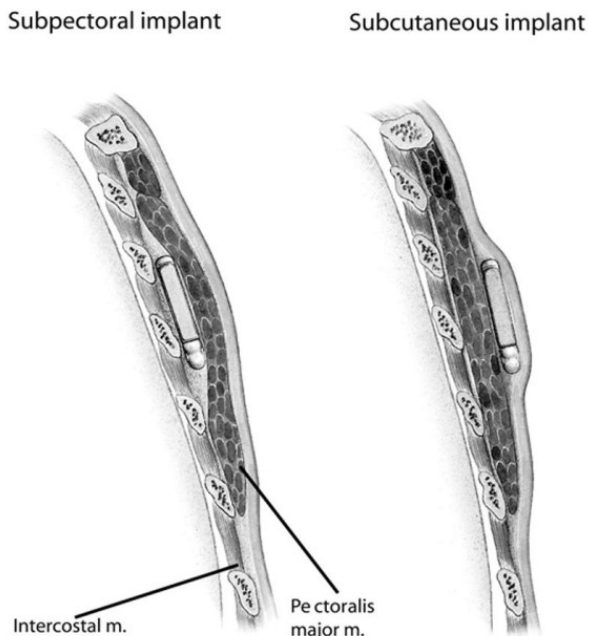


Figura 8: Schema di profilo dell'impianto subpettorale e subcutaneo.

Dopo il confezionamento della tasca toracica, a prescindere dalla tecnica utilizzata, con l'ausilio del microscopio si posizionano gli elettrodi di stimolazione che hanno una struttura elicoidale che spontaneamente si spiralizza intorno al tronco nervoso. A seconda della dimensione del tratto di nervo esposto, si utilizzano elettrodi piccoli o grandi, in modo che aderiscano intorno al nervo, senza però generare una compressione. Nella maggior parte dei pazienti si utilizzano elettrodi di due mm di diametro, ma esistono anche modelli da tre mm. È importante posizionare l'elettrodo inferiormente alla branca cardiaca del nervo vago per evitare effetti collaterali [175].

La Figura 9 illustra schematicamente la localizzazione dell'elettrodo della VNS e come questo viene posizionato a livello del nervo vago.

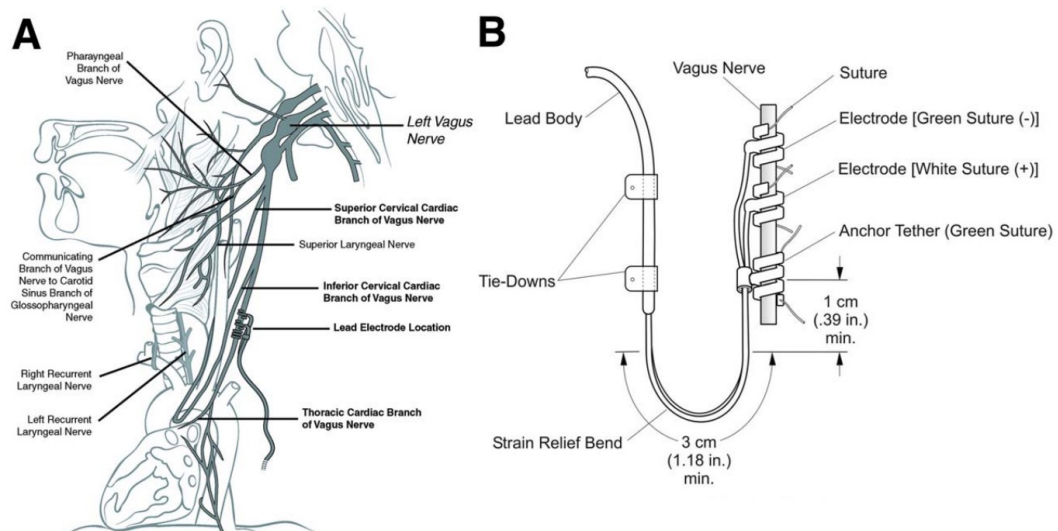


Figura 9: (A) Anatomia del nervo vago e posizionamento dell'elettrodo. (B) Schema dei tre elettrodi.

In Figura 10 viene riportata l'immagine intraoperatoria dell'elettrodo avvolto al nervo vago.

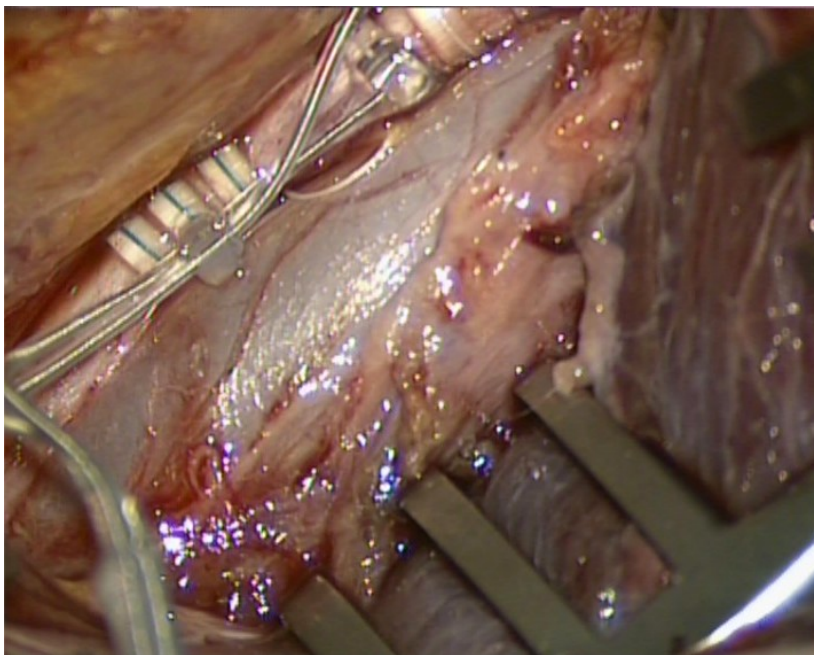


Figura 10: Nervo vago con elettrodo avvolto

A questo punto si utilizza un tunnelizzatore per creare un tramite sottocutaneo tra le due incisioni. Esso viene fatto scorrere dal sito cervicale a quello toracico, per minimizzare il rischio di lesionare le strutture vascolari del collo. Tramite il tunnelizzatore, viene fatto passare l'elettrocattetero, i cui connettori vengono connessi e fissati al generatore a livello sottocutaneo toracico.

Durante queste ultime procedure, sono eseguiti dei test elettrodiagnostici del generatore preliminari per misurare l'impedenza dell'elettrocattetero, valutare l'accoppiamento di tutte le connessioni e verificare l'integrità del sistema nel complesso. Se viene rilevata un'impedenza elevata ($>1,700-2,000 \Omega$), implica che gli elettrodi non sono ben posizionati a stretto contatto con il nervo, quindi andrà revisionata la loro posizione. Si esegue inoltre un test di stimolazione ad una frequenza di 20 Hz, con un'intensità di corrente di 1 mA ed un'ampiezza di impulso di 500 μ s, durante il quale si monitorano i segni vitali e l'ECG del paziente. Quando si testa l'impedenza del cavo, con una probabilità di uno su mille, può avvenire la stimolazione delle fibre vagali a livello cardiaco con l'insorgenza di asistolia [176]. Raramente si può avere una profonda bradicardia.

Accertatisi del funzionamento del device, i chirurghi procedono al fissaggio dell'imbando dell'elettrocattetero alla fascia muscolare per impedirne lo scivolamento; quindi, viene introdotto il generatore di impulsi nella tasca sottocutanea a livello toracico precedentemente creata e infine si procede alla sutura cosmetica delle ferite chirurgiche: a questo punto l'intervento per terapia di VNS è completato [177].

Nonostante sia un intervento considerabile miniminvasivo, relativamente breve e sicuro, che potrebbe essere eseguito in Day-Hospital, si preferisce mantenere il paziente in osservazione almeno la prima notte, per controllare l'eventuale insorgenza di complicanze post-operatorie come disfagia, disfonia o dispnea.

Le complicanze postoperatorie correlate all'operazione, in realtà, sono abbastanza rare; l'infezione è la principale con una prevalenza del 3-6%. Nei rari casi in cui fallisca la terapia antimicrobica conservativa, si richiede la rimozione del sistema di stimolazione [178]. Altre possibili complicanze, seppur ancora più rare, sono:

- Trauma chirurgico durante la dissezione del collo che può causare una compromissione delle vie aeree e/o disfunzione laringofaringea [179].
- Ematoma peritracheale per danno all'arteria carotidea o alla vena giugulare che può richiedere un'evacuazione dell'ematoma [179].

-
- Paralisi della corda vocale di sinistra nell'1% con conseguente disfonia dovuta all'eccessiva manipolazione del vago, che solitamente si risolve nel giro di qualche settimana [142].

Non è frequente la necessità di una nuova operazione per rimuovere il device o riposizionarlo; tuttavia, può essere considerato in caso di malfunzionamento del dispositivo (4 - 16.8%), fallimento della terapia con VNS, effetti collaterali non tollerabili o su richiesta del paziente [177].

1.4.8. PARAMETRI DI STIMOLAZIONE

I parametri di stimolazione sono:

- Intensità di corrente in uscita (I): questa varia da 0.25 mA a 3.50 mA. Solitamente questo parametro viene aumentato di 0.25 mA - 0.50 mA, fino alla tolleranza del paziente [180].
- Frequenza del segnale (Fq): il numero di scariche somministrate al secondo, misurate in Hz. Il range varia da 1 a 30 Hz. Frequenze ≤ 5 Hz sono inefficaci e determinano un rapido esaurimento della batteria [181].
- Ampiezza dell'impulso (pulse width, PW): la durata di ogni singolo impulso, misurato μ s. Il range va da 130 μ s a 1000 μ s. L'ampiezza degli impulsi è inversamente proporzionale all'I. La riduzione del primo parametro da 500 a 250 μ s può portare benefici a livello di tolleranza. Moltiplicando la pulse width per l'intensità si ottiene la potenza dello stimolo erogato [182].
- Tempi di stimolazione: esiste un'alternanza di periodi di attivazione (ON times) e disattivazione (OFF times). I primi possono variare dai 7 ai 60 secondi, mentre il range in cui il segnale è assente comprende tempi da 0.2 minuti a 180 minuti. Il ciclo di lavoro (duty cycle, DC) viene definito come la percentuale di tempo durante la quale gli impulsi vengono erogati dal dispositivo, dividendo la somma degli ON times per la somma degli OFF times (entrambi misurati in s), il tutto moltiplicato

per 100. Un tempo di attivazione superiore di quello di disattivazione (*duty cycle* > 50%) può provocare una degenerazione del nervo [181].

Normalmente in caso di epilessia farmaco-resistente e depressione farmaco-resistente si procede all'accensione della VNS in regime ambulatoriale, in maniera non invasiva (tramite la generazione di un campo magnetico), due settimane dopo l'intervento chirurgico, grazie ad un sistema esterno di programmazione, formato da un rilevatore telemetrico connesso ad un computer/tablet. Questo strumento permette l'attivazione del device e la modifica dei parametri di stimolazione nelle settimane successive, fino al raggiungimento di una stimolazione efficace, tenendo sempre presente che il suo effetto aumenta progressivamente nel tempo. Il paziente, durante queste procedure, deve essere strettamente monitorato, al fine di controllare l'insorgenza di effetti indesiderati o l'eventuale non tolleranza della stimolazione, con necessità di riarrangiamento dei parametri impostati. Invece in caso di un intervento d'urgenza, come ad esempio in un paziente in S-RSE, la stimolazione viene accesa subito dopo l'intervento, e l'amperaggio in genere efficace, pari a 1 mA, viene raggiunto in un periodo molto più breve (circa 36 ore) [167].

I parametri iniziali raccomandati secondo il protocollo standard sono i seguenti: intensità di 0.25 mA, frequenza di 20 Hz, ampiezza (periodo) di 250 μ s, tempo di stimolazione di 30 secondi ON alternati a 5 minuti OFF (ciclo di lavoro:10%) [167]. Successivamente, in maniera graduale, si modificano i valori di tali parametri, fino al raggiungimento del range terapeutico ottimale, che è estremamente individuale, sulla base della tolleranza del paziente e della gravità e frequenza delle crisi.

Solitamente si raggiunge la tolleranza per valori tra 1-2 mA. Se dopo 6-12 mesi non è avvenuta una risposta clinica alla VNS alla massima intensità tollerata, si può incrementare il ciclo di lavoro variando i parametri ON times e OFF times. Questo passaggio richiede però una riduzione sia dell'intensità sia dell'ampiezza degli impulsi per ridurre gli effetti indesiderati [180].

Le modalità che possono essere impostate nella VNS therapy di LivaNova sono due: la modalità "normale" e la modalità "magnete". In questo ultimo caso il

paziente può attivare la stimolazione in qualunque istante in caso di necessità, ad esempio quando percepisce una crisi epilettica imminente o una progressione della stessa, oppure, viceversa, può disattivare la stimolazione, in maniera temporanea, e poi riattivarla. Questa modalità di attivazione è valida in molteplici circostanze, come nel caso in cui si verifichi uno dei principali effetti indesiderati della VNS, la raucedine: se quindi, ad esempio, il paziente deve affrontare un discorso in pubblico o altri eventi nei quali ha bisogno di eliminare temporaneamente gli effetti sul tono della voce, può usare il magnete per spegnere la stimolazione.

Una modalità aggiuntiva, presente in alcuni modelli di stimolatore Sentiva, è la modalità Autostim (o *automatic stimulation*). Questa è indicata in pazienti con epilessia preceduta da tachicardia ictale o parossistica, una particolare forma di epilessia che insorge in concomitanza con l'aumento della frequenza cardiaca. Lo stimolatore è in grado di rilevare questi cambiamenti di FC e di autoattivarsi [167].

SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo della nostra ricerca è stato analizzare l'efficacia clinica della VNS nella fase acuta dello S-RSE in pazienti pediatrici e l'efficacia e la sicurezza del trattamento nel lungo termine.

Lo S-RSE è una condizione critica per cui attualmente le opzioni terapeutiche hanno un insufficiente livello di evidenza e sono per lo più impostate sulla base dei dati presenti in letteratura; in considerazione della rarità di questa condizione nella popolazione pediatrica, i dati vengono spesso estrapolati da piccole corti di pazienti. Tra le varie alternative vi sono terapie farmacologiche, dietetiche e la neuromodulazione.

In questo studio l'outcome primario è il controllo, quindi l'interruzione, dello S-RSE, il tempo di latenza clinica e i parametri di stimolazione utilizzati con maggiore efficacia; gli outcome secondari sono gli effetti della stimolazione vagale nel controllo delle crisi, tra cui le recidive di SE, e nel numero di farmaci antiepilettici assunti nel follow-up, gli effetti collaterali ed avversi della VNS.

Il lavoro svolto è stato suddiviso in due fasi di:

- Revisione sistematica della letteratura.
- Studio interventistico a singolo braccio multicentrico condotto presso l'Azienda Ospedale - Università di Padova e l'Ospedale San Gerardo di Monza.

MATERIALI E METODI

3.1. REVISIONE SISTEMATICA

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

3.1.1. RICERCA DELLA LETTERATURA

Le *keywords* utilizzate per la ricerca sistematica sono: "(VNS OR "vagus nerve stimulation") AND (Super-Refractory Status Epilepticus OR S-RSE) AND (Children)"; questa è stata effettuata su due database elettronici (PubMed e Scopus), nell'intervallo temporale tra il 10 Ottobre 2021 al 30 Aprile 2022.

3.1.2. SELEZIONE DEGLI ARTICOLI

I criteri di inclusione sono stati:

- Intervento di posizionamento del dispositivo di VNS in corso di S-RSE.
- Intervento eseguito nella fase acuta dello S-RSE.
- Pazienti pediatrici (0-18 anni).

I criteri di esclusione sono stati:

- Intervento chirurgico di VNS per altre indicazioni cliniche approvate.
- Intervento eseguito non in acuto, bensì in seguito alla risoluzione dello SE.
- Stato Epilettico o Stato Epilettico solamente Refrattario.
- Pazienti non pediatrici.

La selezione è stata svolta in due fasi consecutive: la prima fase prevedeva la valutazione di titolo e abstract dei risultati di ricerca, con eliminazione degli articoli che non si presentavano pertinenti per contenuti e/o mostravano un criterio di esclusione; la fase successiva è stata la lettura ed analisi dei *full text*

degli studi potenzialmente ammissibili. Solo gli studi che soddisfacevano tutti i criteri di idoneità sono stati inclusi nella revisione.

In assenza di studi longitudinali, come studi controllati e randomizzati (*randomized controlled trial - RCT*), crossover, a singolo braccio o case-series, nella selezione sono stati inclusi case reports, revisioni sistematiche e meeting abstracts. Da osservare che non è stata imposta nessuna restrizione per lingua o data di pubblicazione.

3.1.3. ESTRAZIONE E SINTESI DEI DATI

I dati estrapolati dagli articoli sono:

- Dati bibliografici: autori, anno di pubblicazione, DOI.
- Dati demografici: sesso ed età al momento dell'impianto.
- Tipo di S-RSE ed eziologia.
- Tempo trascorso tra l'insorgenza dello S-RSE e l'intervento chirurgico di impianto di VNS.
- Successo della VNS nel controllo dello S-RSE in acuto ed in caso di outcome positivo, la latenza di tale effetto.
- Parametri di stimolazione iniziali, modalità di incremento degli stessi (*ramping-up*), parametri di stimolazione efficaci nell'interrompere lo S-RSE e parametri di stimolazione al follow-up.
- Terapia pre- VNS e post-VNS; effetto sul numero di AEDs necessari a controllare le crisi al follow-up.
- Effetto sulla frequenza delle crisi epilettiche e sulle recidive di SE al follow-up.
- Effetti collaterali ed avversi.
- Dati di neuroimaging e neurofisiologia strutturale e funzionale.

I dati raccolti dagli studi inclusi sono stati inseriti in una tabella Excel per essere confrontati. Nel caso in cui articoli diversi riportassero informazioni

riguardo lo stesso paziente, quest'ultimo è stato inserito solo una volta e sono state integrate le diverse informazioni presenti nei differenti articoli.

3.1.4. ANALISI STATISTICA

È stata eseguita un'analisi statistica descrittiva, in particolare media aritmetica con deviazione standard (σ) e moda della popolazione totale di 30 pazienti, del campione di 27 pazienti (escludendo i pazienti affetti da EPC) e dei 3 pazienti con EPC.

3.2. STUDIO INTERVENTISTICO A SINGOLO BRACCIO

3.2.1. POPOLAZIONE DI STUDIO

I pazienti oggetto di studio sono stati operati presso l'U.O.C di Neurochirurgia dell'Ospedale San Gerardo di Monza e l'U.O.C di Neurochirurgia Pediatrica dell'Azienda Ospedale – Università di Padova tra il 2012 e il 2021.

I criteri di inclusione sono stati:

- Intervento di posizionamento del dispositivo di VNS in corso di S-RSE, come definito dall'ILAE nel 2015 [55].
- Intervento eseguito nella fase acuta dello S-RSE.
- Pazienti pediatrici (0-18 anni).

I criteri di esclusione sono stati:

- Intervento chirurgico di VNS per altre indicazioni cliniche approvate.
- Intervento eseguito non in acuto, bensì in seguito alla risoluzione dello SE.
- Stato Epilettico o Stato Epilettico solamente Refrattario.
- Pazienti non pediatrici.

Lo studio è stato condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki; il consenso informato scritto è stato somministrato al caregiver, dopo essere stato informato riguardo tutti i possibili rischi e benefici del trattamento.

3.2.2. INTERVENTO

Il sistema di stimolazione vagale impiantato nei pazienti oggetto di studio è composto da un generatore connesso tramite un cavo elettroconduttore agli elettrodi ancorati al nervo vago cervicale di sinistra e un dispositivo di programmazione esterno. Il generatore o *implantable pulse generator* (IPG) è stato posizionato in regione subclaveare tramite una tasca sottocutanea in quattro pazienti mentre per l'ultima paziente è stata confezionata una tasca subpettorale.

Il sistema di programmazione esterna è formato da un computer o tablet con un software di programmazione (*VNS Therapy® programmer software*) e una testa di programmazione, connessi tra loro via wireless.

L'intervento chirurgico di posizionamento di VNS è avvenuto presso l'U.O.C. di Neurochirurgia dell'Ospedale San Gerardo di Monza per quattro pazienti e presso l'U.O.C di Neurochirurgia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova per l'ultima paziente.

A seguito dell'insorgenza dello S-RSE, documentato da un monitoraggio EEG e la rispettiva refrattarietà ai farmaci, i pazienti sono stati ricoverati presso i reparti di terapia intensiva pediatrica dei rispettivi ospedali, e sono stati operati rispettivamente dopo 4 giorni, 4 giorni, 5 giorni, 39 giorni e 122 giorni dall'insorgenza dell'SE.

L'intervento è stato eseguito in anestesia generale, per una durata di una/due ore. In tutti i pazienti è stato inserito il modello di generatore n 103 Cyberonics / Livanova®. L'attivazione del dispositivo di VNS è avvenuta lo stesso giorno dell'atto chirurgico con i seguenti parametri di stimolazione iniziale:

- Intensità di corrente: 0.25 mA per tutti i pazienti
- Frequenza: 30 Hz per tutti i pazienti

-
- Ampiezza dello stimolo: 500 μ s per due pazienti e 250 μ s per tre
 - Periodo di erogazione (*ON time*): 30 sec per tutti i pazienti
 - Periodo di sospensione (*OFF time*): 5 min per tutti i pazienti
 - *Duty cycle*: 10%

Il *ramping-up* (aumento dei parametri di stimolazione) prevedeva un aumento dell'intensità di corrente pari a 0.25 mA ogni 12h fino al target di 1 mA per quattro pazienti, mentre in un paziente, data la gravità del caso e la mancanza di risposta, è stato necessario aumentare di 0.25 mA ogni 8 ore. Durante il follow-up, i parametri sono stati aumentati in base alla risposta clinica e alla tolleranza alla stimolazione; in un caso sono stati riscontrati effetti collaterali correlati ad una eccessiva stimolazione.

3.2.3. RACCOLTA DEI DATI

I dati sono stati raccolti per tutti i pazienti tramite la documentazione clinica elettronica su E-Health Galileo.

3.2.4. OUTCOME DI INTERESSE

Gli outcome di interesse nel nostro studio sono stati:

- Tempo trascorso tra l'insorgenza dello S-RSE e l'intervento chirurgico di impianto di VNS.
- Successo terapeutico della VNS nel controllo dello S-RSE.
- Latenza dell'effetto terapeutico.
- Rapporto parametri di stimolazione-risposta clinica, in fase acuta e nel follow-up.
- Terapia pre- VNS e post-VNS; effetto sul numero di AEDs necessari a controllare le crisi al follow-up.
- Effetto sul controllo delle crisi e sulle recidive di SE al follow-up.

- Effetti collaterali ed avversi.

3.2.5. ANALISI STATISTICA

È stata eseguita un'analisi statistica descrittiva, tramite media aritmetica e deviazione standard e moda.

RISULTATI

4.1. REVISIONE SISTEMATICA

4.1.1. SELEZIONE DEGLI STUDI

L'allegato I mostra il diagramma di flusso degli studi selezionati: degli iniziali 34 risultati dei due motori di ricerca sono stati eliminati quattro lavori, di cui due revisioni sistematiche e due articoli, in quanto duplicati, contenenti gli stessi pazienti analizzati singolarmente dagli articoli poi selezionati. È stato esaminato il *full text* di 30 studi potenzialmente ammissibili nella revisione sistematica: sono stati esclusi 16 lavori in quanto non pertinenti per contenuti e/o presentanti un criterio di esclusione. Sono stati infine inclusi 9 articoli [183]–[191] e 5 meeting abstracts [192]–[196] che soddisfacevano tutti i criteri di selezione predeterminati. Fra i nove articoli è presente uno studio che riguarda una particolare forma di S-RSE (l'Epilessia Parziale Continua (EPC) [191]) non confrontabile con gli altri casi, per tanto si è resa necessaria anche una valutazione a sé stante dei pazienti.

4.1.2. CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI E DELLA POPOLAZIONE

Gli studi inclusi nella revisione sistematica sono:

- 9 articoli per un totale di 17 pazienti: 14 pazienti presentavano S-RSE e 3 pazienti erano affetti da Epilessia Parziale Continua
- 5 meeting abstract per un totale di 13 pazienti.

L'allegato II descrive le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione oggetto della revisione sistematica.

Considerando il totale di 30 pazienti:

- Non sono state rilevate differenze di sesso (11 femmine e 11 maschi – in 8 casi non è stato dichiarato)
- L'età al momento dell'intervento è di 5,5 anni \pm 4,8 (0,5 – 16 anni).

Escludendo i tre pazienti con EPC per i motivi soprariportati, si evidenzia una prevalenza del sesso maschile (11 maschi, 8 femmine – 8 non dichiarati) e l'età media è pari a 5,3 anni \pm 4,9 (0,5 – 16 anni). I tre casi EPC erano, invece, 3 femmine con età media di 7,6 anni \pm 3,3 (3 – 10 anni).

Il tipo di epilessia e di S-RSE è stato riportato da tutti gli articoli, l'eziologia in 22 pazienti su 30 totali; al riguardo è emersa un'importante eterogeneità dei dati.

La terapia antiepilettica pre-VNS è stata resa nota per 24 pazienti sul totale dei 30 con un numero medio di farmaci antiepilettici pari a $7 \pm 2,7$ (2 - 10); escludendo i pazienti affetti da EPC si rileva un numero medio di AEDs di $7 \pm 2,5$ (2 - 10). I tre casi EPC assumevano $5,3 \pm 1,2$ (4 – 7 AEDs) di media.

4.1.3. OUTCOMES

I risultati della revisione sistematica sono riportati nel dettaglio dall'allegato III.

Dall'analisi degli studi è emerso che la VNS in fase acuta ha controllato lo S-RSE in 22 su 27 pazienti, in una percentuale pari all'81,5% dei casi. Riguardo i pazienti con EPC è emerso che la VNS ha permesso di interrompere l'S-RSE in tutti i pazienti (100%). Quindi prendendo in considerazione il totale di 30 pazienti l'efficacia della VNS nel controllo dello S-RSE è pari all'83,3%.

La latenza clinica è stata descritta da 7 studi per un totale di 11 pazienti: è emerso che la latenza media di tale effetto è pari a 11 giorni \pm 15,2 (2 - 56 giorni), mentre per tre pazienti è stata segnalata un'interruzione "early". I tre pazienti affetti da EPC hanno avuto una latenza clinica di 15, 45 e 65 giorni, con una media di 40 giorni. Considerando, infine, entrambe le coorti di pazienti si rileva una latenza dell'effetto di interruzione dell'S-RSE di 18 giorni \pm 20,1 (2 - 60).

L'analisi dei parametri di stimolazione è stata effettuata considerando come parametro cardine la moda: non essendovi attualmente in vigore delle linee guida in merito, il protocollo di stimolazione della VNS è impostato sulla base dell'esperienza clinica; la moda, esprimente l'intensità di utilizzo di un dato

parametro, risulta essere l'elemento statistico più rappresentativo del tono empirico della terapia, che al meglio può guidare il curante nella scelta dei parametri di stimolazione della VNS da utilizzare nello S-RSE, da poco indicazione alla VNS, con risultati ancora discussi. I parametri di stimolazione modali che hanno garantito l'interruzione dello S-RSE sono: I 1 mA, Fq 30 Hz, PW 500 μ s, ON time 30 s, OFF time 5 minuti. Il dispositivo VNS è stato attivato lo stesso giorno dell'intervento in 12 su 15 pazienti (80% dei casi); nella maggior parte dei pazienti (8 su 23 casi, 34,8% dei casi) i parametri di stimolazione iniziali erano pari a I 0.25 mA, Fq 30 Hz, PW 500 μ s, ON time 30 s, OFF time 5 minuti. Il *ramping up* modale è stato un aumento dell'intensità di 0.25 mA ogni 72h se l'analisi viene condotta prendendo in considerazione l'articolo di De Benedicts et al., che tratta di pazienti affetti da EPC, mentre è pari a 0.25 mA ogni 24 ore, escludendo suddetti pazienti. Nei pazienti affetti da EPC l'attivazione del dispositivo è avvenuta lo stesso giorno dell'intervento con parametri di stimolazione iniziali pari a I 0.25 mA, Fq 30 Hz, PW 500 μ s, ON time 30 s, OFF time 5 minuti e *ramping up* pari a 0.25 mA ogni 72h con target di intensità di 0.75 mA.

La Tabella I mostra i parametri di stimolazione iniziali e il relativo incremento, citando solo gli articoli che riportavano tali dati.

Tabella I – Parametri di stimolazione iniziale e *ramping-up* Revisione Sistemica

	I (mA)	Fq (Hz)	PW (μ s)	ON (sec)	OFF (min)	Attivazione	Ramping-up
De Benedicts et al., 2013	0.25	30	500	30	5	Stesso giorno	0.25 mA/72h; Target 0.75 mA
	0.25	30	500	30	5	Stesso giorno	0.25 mA/72h; Target 0.75 mA
	0.25	30	500	30	5	Stesso giorno	0.25 mA/72h; Target 0.75 mA
De Herdt et al., 2009	0.25	30	500	30	5	Stesso giorno	0.25 mA/9.5 h; Target 1.5 mA
Groni et al., 2018	0.25	30	500	30	5	Stesso giorno	0.25 mA/12 h; Target 1 mA
	0.25	30	250	30	5	Stesso giorno	0.25 mA/12 h; Target 1 mA
	0.25	30	500	30	5	Stesso giorno	0.25 mA/12 h; Target 1 mA
	0.25	30	250	30	5	Stesso giorno	0.25 mA/8 h; Target 1 mA
Howell et al., 2012	-	-	-	-	-	-	0.25 mA/6 h; Target 1.75 mA

Luo et al., 2021	0.20	30	500	30	5	-	0.20 mA/24 h; Target 1 mA
Mostacci et al., 2019	0.125	30	250	30	5	Stesso giorno	0.25 mA/8 h; Target 1.75 mA
Specchio et al., 2020	0.25	30	500	30	5	Stesso giorno	0.25 mA/24 h; Target 1.75 mA
	0.25	30	500	30	5	Stesso giorno	0.25 mA/24 h; Target 1 mA
Winston et al., 2013	0.25	30	500	7	2	Stesso giorno	0.25 mA/24 h; Target 1 mA
Zamponi et al., 2008	0.25	30	-	30	5	3 GP	0.25 mA/72 h; Target 1 mA
	0.25	30	-	30	5	7 GP	0.25 mA/72 h; Target 1 mA
	0.25	30	-	30	5	3 GP	0.25 mA/48 h; Target 2 mA
Soto et al., 2009	1	30	500	30	5	-	-
Soto et al., 2012	1	30	500	30	5	-	-
Donahue et al., 2013	0.25	30	250	30	3	-	-
	0.25	30	250	30	3	-	-
	0.25	30	250	30	3	-	-
	0.25	30	250	30	3	-	-

I = Intensità, Fq = Frequenza, PW = Ampiezza, ON = *ON time*, OFF = *OFF time*, GP = Giorni post-operatori.

L'insorgenza dello S-RSE ha preceduto l'impianto di VNS in media di 26 giorni \pm 16,3 (5 - 66 giorni), considerando i 14 pazienti per cui è stato riportato tale dato; solo per un paziente con EPC è stato descritto l'intervallo di tempo tra la comparsa di S-RSE e l'impianto, pari a 182 giorni. Valutando il totale di 15 pazienti, il tempo trascorso tra l'intervento e la manifestazione epilettica è stato in media di 36 giorni \pm 42,1 (5 - 182 giorni).

Il tempo di follow-up medio di 18 pazienti è di 1,6 anni \pm 1,2, in un intervallo tra le 8 settimane e i 3.9 anni. I parametri di stimolazione al follow-up modali sono pari a I 2.5 mA, Fq 30 Hz, PW 500 μ s, *ON time* 30 s, *OFF time* 5 min, DC 10%. L'intensità varia da 1 a 3 mA, la frequenza di stimolazione è per tutti i riportanti i dati 30 Hz tranne in un caso stimolato a 20 Hz, l'ampiezza del segnale è per 8 pazienti 500 μ s, per 3 è pari a 250 μ s e per un paziente di 750 μ s, l'*ON time* è per 14 casi pari a 30 secondi, per 3 di 7 sec, e per 1 di 14 secondi,

infine l'*OFF time* è di 5 minuti per 8 pazienti, di 3 minuti per 4, di 2 minuti per 2, di 1.8 per un paziente, di 1.1 per un altro e di 0.2 per gli ultimi due pazienti. Tali dati sono riassunti in dettaglio nella Tabella II.

Tabella II – Parametri di stimolazione modali al FU Revisione Sistemica

	I (mA)	Fq (Hz)	PW (μ s)	ON (sec)	OFF (min)
De Benedictis et al., 2013	1.5	30	500	30	5
	2.5	30	500	30	5
	2.5	30	500	30	5
De Herdt et al., 2009	1.75	30	500	30	5
Grioni et al., 2018	2	30	250	30	3
	1.75	30	500	30	3
	1.25	30	250	30	5
	-	-	-	-	-
Howell et al., 2012	-	-	-	-	-
Luo et al., 2021	3	30	750	14	1.8
Mostacci et al., 2019	1.75	30	500	30	2
Specchio et al., 2020	2.5	30	500	30	5
	1.75	30	500	30	3
Winston et al., 2013	2	20	250	7	2
Zamponi et al., 2008	2	30	-	30	3
	1.75	30	-	30	5
	2	30	-	30	5
Malik et al, 2005	1	-	-	30	1.1
	1.75	-	-	7	0.2
	2.5	-	-	7	0.2

I = Intensità, Fq = Frequenza, PW = Ampiezza, ON = *ON time*, OFF = *OFF time*

La terapia farmacologica antiepilettica in seguito al posizionamento di VNS al follow-up è stata riportata per 11 pazienti con una media di 2.9 AEDs \pm 1,5 (0 – 5 farmaci). Tuttavia, i dati relativi alla terapia pre-VNS e post-VNS sono stati riportati da 5 articoli per un totale di 9 pazienti: la riduzione di farmaci media è stata di 2.5 AEDs \pm 1,3 (1 – 5). In un paziente è stata riportata esclusivamente

la terapia post-VNS in quanto affetto da FIRES, sindrome che presenta come prima manifestazione clinica lo S-RSE in pazienti senza precedenti di epilessia, pertanto esenti da terapia farmacologica.

L'effetto della VNS sulla frequenza delle crisi è stato riportato per 18 pazienti su 27: solamente per un paziente non è stata vista una riduzione significativa delle crisi, negli altri casi sono stati evidenziati 5 casi di *seizure-free*, 2 con riduzione > 90%, 2 con riduzione > 60%, 1 con riduzione pari al 60%, 1 con riduzione > 50%, 3 con riduzione del 50%, 1 con riduzione del 40% e infine 2 casi con riduzione totale delle crisi generalizzate tonico-cloniche. Quindi la percentuale di riduzione delle crisi va dal 40% al 100%. Per quanto riguarda i pazienti affetti da EPC: una paziente non ha più presentato crisi di EPC e le scosse sono diventate meno continue ed intense, in un'altra paziente si è ridotta la frequenza delle crisi a 3 EPC/ mese con riduzione di intensità degli scatti e sporadiche crisi focali, infine anche nell'ultima paziente le crisi si sono ridotte fino ad avere piccoli e rari episodi di EPC e crisi epilettiche focali giornaliere. Per nessuno dei pazienti è stata riportata una recidiva di SE.

In ultima analisi, gli effetti collaterali ed avversi correlabili alla VNS si sono riscontrati esclusivamente in un paziente, che ha manifestato multipli episodi di bradicardia ed un episodio di asistolia; questi effetti collaterali sono stati risolti mediante modulazione dei parametri di stimolazione.

4.2. STUDIO INTERVENTISTICO A SINGOLO BRACCIO

4.2.1. CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

I pazienti inclusi nello studio sono cinque: tre femmine e due maschi, con un'età media al momento dell'impianto di 4 anni \pm 5.6, compresa tra 0.6 e 15.2 anni; eziologia e tipo di epilessia sono estremamente eterogenee, in particolare i pazienti sono affetti da:

- Epilessia focale motoria a causa di un'emimegalencefalia sinistra, cui si è associato un S-RSE focale.

- Epilessia focale motoria secondariamente generalizzata a causa di una microdelezione 1q43q44 che provoca epilessia, microcefalia e agenesia del corpo calloso; al momento dell'intervento chirurgico la paziente presentava un S-RSE focale secondariamente generalizzato.
- Epilessia focale mioclonica a causa dell'Iperglicinemia non chetotica o *Non Ketotic Hyperglycinemia* (NKH) che ha contribuito a determinare un S-RSE focale tonico asimmetrico.
- Epilessia focale motoria a causa dell'Epilessia Parziale Migrante severa dell'infanzia; la VNS è stata impiantata durante un S-RSE focale motorio migrante.
- S-RSE mioclonico a causa della FIRES.

Prima dell'intervento di posizionamento dello stimolatore vagale era stata impostata una terapia farmacologica antiepilettica solo per tre pazienti; gli altri due non la assumevano in quanto un bambino ha manifestato lo S-RSE all'età di 3 mesi; quindi, non vi è stato il tempo necessario ad impostare una terapia antiepilettica mentre l'altra paziente ha avuto lo S-RSE come prima manifestazione epilettica della FIRES. Il numero di farmaci medio assunto dalla corte analizzata era di $3,3 \pm 1,2$ (2 - 5).

Le caratteristiche descritte sono riassunte nella Tabella III:

Tabella III – Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti in studio

	Sesso	Età	Tipo di S-RSE	Eziologia	AEDs pre-VNS
Paziente 1	F	1.4 aa	S-RSE focale motorio	Emimegalencefalia	5
Paziente 2	F	1.5 aa	S-RSE focale motorio secondariamente generalizzato	Microdelezione 1q43q44	3
Paziente 3	M	1.3 aa	S-RSE focale tonico asimmetrico	Iperglicinemia non chetotica	2
Paziente 4	M	0.6 aa	S-RSE focale motorio migrante	Epilessia Parziale Migrante dell'Infanzia	-

Paziente 5 F 15.2 aa S-RSE mioclonico FIRES -

S-RSE = Stato Epilettico Super-Refrattario, AEDs = Anti-Epileptic Drugs, aa = anni, FIRES = *Febrile Infection-Related Epileptic Syndrome*.

Tutti i pazienti presentavano uno S-RSE al momento dell'intervento di posizionamento di VNS; il dispositivo è stato attivato lo stesso giorno dell'impianto con i seguenti parametri di stimolazione:

- Intensità: 0.25 mA per tutti i pazienti.
- Frequenza: 30 Hz per tutti i pazienti
- Ampiezza dell'impulso: 250 μ s per tre pazienti e 500 μ s per due
- *ON time*: 30 secondi per tutti i pazienti
- *OFF time*: 5 minuti per tutti i pazienti.
- Ciclo di lavoro (o *duty cycle*): 10%.

Il *ramping up* ha previsto un aumento dell'intensità pari a 0.25 mA ogni 12 ore fino al target di 1 mA per quattro pazienti, mentre in un paziente, data la gravità del caso e la mancanza di risposta, si è reso necessario un aumento dei parametri più rapido pari a 0.25 mA ogni 8 ore, che tuttavia non son stati sufficienti a garantire l'interruzione dello S-RSE.

I parametri di stimolazione e il relativo *ramping up* sono riportati nello specifico nella Tabella IV.

Tabella IV – Parametri di stimolazione e ramping up Studio Interventistico

	I (mA)	Fq (anni)	PW (μ s)	ON time (sec)	OFF time (min)	DC (%)	Ramping up
Paziente 1	0.25	30	500	30	5	10	0.25 mA/12h fino a 1 mA
Paziente 2	0.25	30	250	30	5	10	0.25 mA/12h fino a 1 mA
Paziente 3	0.25	30	500	30	5	10	0.25 mA/12h fino a 1 mA

Paziente 4	0.25	30	250	30	5	10	0.25 mA/8h fino a 1 mA
Paziente 5	0.25	30	250	30	5	10	0.25 mA/12h fino a 1 mA

I = Intensità, Fq = Frequenza, PW = Ampiezza, ON = *ON time*, OFF = *OFF time*, DC = Duty cycle.

4.2.2. OUTCOMES

Il controllo dello S-RSE mediante stimolazione vagale in fase acuta è stato raggiunto in quattro pazienti su cinque, con una percentuale di successo pari all'80%; un paziente è morto dopo un mese.

La latenza clinica dell'effetto è stata in media di 9,75 giorni \pm 10.6 (2 – 28 giorni). I parametri di stimolazione a cui è avvenuta l'interruzione dello SE sono stati: I 1 mA, Fq 30 Hz, PW 250/500 μ s, ON time 30 s, OFF time 5 min per tre pazienti, mentre per l'ultima I 2.25 mA, Fq 30 Hz, PW 250 μ s, ON time 30 s, OFF time 5 min.

L'intervento di posizionamento di VNS è avvenuto rispettivamente a 4, 4, 5, 122 e 39 giorni rispetto all'insorgenza dell'S-RSE, con una media di 35 giorni \pm 45.6 (4 – 122 giorni).

Il follow-up è stato diviso in due tempi per poter analizzare l'efficacia clinica e la tolleranza della stimolazione vagale sia a breve che a lungo termine: il primo follow-up (FU1) è stato effettuato ad una media di 2.4 anni \pm 1.3 (0.4 – 3.75 anni) rispetto all'intervento di posizionamento di VNS, mentre l'ultimo (FU2) è stato eseguito ad una media di 6.4 anni \pm 3.4 (0.75 – 9,5 anni).

I parametri di stimolazione al follow-up sono riportati nella Tabella V. Tutti i pazienti presentano parametri di stimolazione diversi, ed emerge che questi tra un follow-up e l'altro siano rimasti invariati per una paziente, aumentati per due e ridotti per una, in accordo con l'efficacia clinica e la tolleranza nei confronti della VNS.

Tabella V – Parametri di stimolazione al FU Studio Interventistico

	FU (anni)	I (mA)	Fq (Hz)	PW (μ s)	ON time (s)	OFF time (min)
Paziente 1	FU1: 3.75	2	30	250	30	3
	FU2: 9.5	2	30	250	30	3
Paziente 2	FU1: 2	1.75	30	500	30	3
	FU2: 8.6	2	30	250	30	5
Paziente 3	FU1: 3.3	1.25	30	250	30	3
	FU2: 6.75	1.75	30	250	30	1.8
Paziente 5	FU1: 0.4	2.25	30	250	30	3
	FU2: 1	1.75	30	250	30	3

FU = Follow-up, I = Intensità, Fq = Frequenza, PW = Ampiezza, ON = ON time, OFF = OFF time

La terapia farmacologica antiepilettica al primo follow-up si è ridotta in tutti i tre pazienti che presentavano una terapia al baseline, in particolare: in una paziente si è ridotta da 5 AEDs a 3, in una da 3 a 0, e nell'ultimo da 2 a 1. La riduzione media è stata pari a 2 farmaci \pm 0.8 (1 – 3 AEDs). Al FU1 la paziente affetta da FIRES presentava una terapia composta da 4 antiepilettici, CBD e prednisone. Al FU2 la terapia è rimasta invariata per due pazienti, per uno c'è stata una riduzione del dosaggio, mentre per l'ultima paziente si è evidenziato una riduzione da 4 a 2 antiepilettici.

Al primo follow-up nessuno dei pazienti ha manifestato una recidiva di SE e la frequenza delle crisi ha evidenziato una riduzione > 90% in due pazienti, l'assenza di spasmi per un bambino che continua a presentare brevi crisi legate prevalentemente allo stato febbrile, infine l'ultima paziente è diventata *seizure-free*. A lungo termine (FU2) l'effetto terapeutico della VNS si è mantenuto, in particolare: nessun paziente ha manifestato SE e la frequenza di crisi si è mantenuta sostanzialmente stabile per tre pazienti, nello specifico un caso presenta 3-6 brevi crisi prevalentemente morfeiche, una è affetta da brevi spasmi generalmente al risveglio e uno continua ad avere variazioni nelle crisi legate al rialzo della temperatura corporea; infine, l'ultima paziente ha presentato esclusivamente una breve crisi generalizzata, verosimilmente in relazione con la mancata assunzione di un farmaco antiepilettico.

Sono stati riscontrati effetti collaterali ed avversi solamente in una paziente, che al FU1 consistevano in disturbi del comportamento e dell'umore, tosse,

tachicardia e nausea, che ha causato un notevole problema nell'alimentarsi. In seguito alla modulazione dei parametri di stimolazione si è verificato un miglioramento di tutti questi effetti collaterali, ad eccezione della nausea con relativa difficoltà di alimentazione.

I risultati dello studio interventistico a singolo braccio multicentrico sono sintetizzati dalla Tabella VI:

Tabella VI – Outcomes Studio Interventistico

	Controll o S-RSE	Latenz a clinica (giorni)	PS efficac i	Intervall o S-RSE - impianto (giorni)	FU (anni)	AED s	Riduzione crisi epilettich e	Recidiv e SE	Effetti collaterali
1	Sì	4	1 mA 30 Hz 500us 30s 5 min	4	FU1: 3.75 FU2: 9.5	FU1: 3 FU2: 3	FU1: > 90% FU2: 3-6 brevi crisi morfeiche	NO	NO
2	Sì	2	1 mA 30 Hz 500us 30s 5 min	4	FU1: 2 FU2: 8.6	FU1: 0 FU2: 0	FU1: <i>spasmi- free</i> FU2: brevi crisi febbre - correlate	NO	NO
3	Sì	5	1 mA 30 Hz 500us 30s 5 min	5	FU1: 3.3 FU2: 6.75	FU1: 1 FU2: 1	FU1: > 90% FU2: brevi spasmi al risveglio	NO	NO
4	No	-	-	5	FU1: 0.1 FU2: -	FU1: - FU2: -	FU1: <i>seizure free</i> 4 giorni FU2: -	NO	NO
5	Sì	28	2.25 mA 30 Hz 500us 30s 5 min	39	FU1: 0.4 FU2: 0.75	FU1: 4 FU2: 2	FU1: 100% FU2: 1 crisi	NO	Tachicardia Tosse Disturbi del comportament o Disturbi dell'umore Nausea

S-RSE = Stato Epilettico Super-Refrattario, PS = Parametri di stimolazione, FU = Follow-up, AEDs = Anti-Epileptic Drugs, SE = Stato Epilettico.

DISCUSSIONE

Lo S-RSE è una manifestazione epilettica severa che si mantiene oltre le 24 ore nonostante la terapia antiepilettica di III linea; la refrattarietà al trattamento standard si rende responsabile della scarsa prognosi associata a tale patologia, con una percentuale di mortalità che raggiunge il 35% prima della dimissione dall'ospedale [60].

Il fallimento della terapia farmacologica standard in questa condizione clinica rende mandatoria la ricerca di terapie alternative, tra le quali, stando ai più recenti dati presenti in letteratura, la neuromodulazione sta assumendo un significato preponderante.

La VNS è utilizzata da anni nell'ambito dell'epilessia farmaco-resistente come terapia "palliativa" in associazione alla terapia farmacologica, con un'importante efficacia clinica per quanto riguarda la riduzione sia delle crisi epilettiche che del numero di farmaci antiepilettici assunti. La maggior parte degli studi condotti, tuttavia, indagava gli outcomes della VNS inserita in una fase di epilessia cronica, dopo il fallimento di varie terapie e, come accennato in precedenza, come terapia palliativa e non curativa.

Recentemente è nata l'idea di utilizzare la VNS in una condizione acuta e critica come lo SE; il primo articolo che riporta un case report di modulazione delle crisi mediante VNS nella fase acuta dello S-RSE in pazienti pediatriche risale al 2001. Da allora sono stati pubblicati ulteriori studi che hanno portato a due Revisioni Sistematiche sul posizionamento di VNS come trattamento di RSE e S-RSE [145], [197], che includevano sia casi pediatriche che di adulti; grazie a questi lavori è stata posta indicazione al posizionamento di VNS in corso di RSE e S-RSE su base empirica. A differenza delle precedenti, la nostra Revisione Sistemica della letteratura si è concentrata esclusivamente sui pazienti pediatriche affetti da S-RSE, in cui è stato impiantato lo stimolatore vagale in una fase acuta dello stesso; a nostro avviso contiene tutte le pubblicazioni riguardanti i casi pediatriche di S-RSE trattati con VNS in fase acuta.

Lo studio interventistico a singolo braccio multicentrico ha evidenziato dei risultati congrui alla Revisione Sistemica della letteratura. Nello specifico ha

confermato l'efficacia clinica della stimolazione vagale nel controllo della fase acuta dello S-RSE in pazienti pediatrici: si riporta una percentuale di successo nell'interruzione dello S-RSE dell'80% rispetto all'83,3% (inclusi i pazienti con EPC) e all'81,5% escludendoli, risultati dalla *review*. La latenza clinica media è stata di 9.75 giorni \pm 10.6 (2 - 28 giorni), analoga agli 11 giorni di latenza descritti in letteratura (invece, includendo i pazienti affetti da EPC, si raggiunge una latenza clinica pari a 18 giorni). I parametri di stimolazione modali efficaci sono stati: I 1 mA, Fq 30 Hz, PW 250 μ s, ON time 30 s, OFF time 5 min; gli stessi parametri modali sono stati rilevati dalla revisione sistematica, ad eccezione per il parametro ampiezza (PW) pari a 500 μ s, dato che tuttavia non è riportato da tutti gli articoli; tale differenza potrebbe essere legata alla mancanza di informazioni.

L'efficacia clinica della neuromodulazione si ottiene quando la VNS è attivata lo stesso giorno dell'intervento con i seguenti parametri di stimolazione modali: I 0.25 mA, Fq 30 Hz, PW 250 μ s, ON time 30 s, OFF time 5 min. In letteratura si riscontrano risultati concordi ad eccezione del parametro ampiezza; la mancanza di dati potrebbe spiegare il *mismatch* rispetto allo studio interventistico a singolo braccio. Il *ramping up* efficace prevedeva un rapido aumento di intensità pari a 0.25 mA ogni 12 ore nell'80% dei casi dello studio e di 0.25 mA ogni 24 h nella *review* (senza includere nell'analisi l'articolo sull'EPC).

Già da questa breve analisi si può intuire la motivazione che risiede alla base del considerare a parte i tre pazienti con Epilessia Parziale Continua riportati da De Benedicts et al. nel 2013. Infatti, nonostante l'EPC sia a tutti gli effetti considerata e classificata come una forma di SE, che può divenire, in base alla risposta clinica alla terapia farmacologica, Refrattario o Super-Refrattario, viene trattata in modo differente rispetto alle altre forme di S-RSE, in quanto coinvolgente il corpo in modo segmentario; il paziente, di conseguenza, nonostante la limitazione derivante da tale condizione, mantiene delle skills quotidiane che garantiscono una buona qualità di vita. Nel particolare contesto clinico analizzato in questa tesi, le principali differenze rilevate, alla luce della minore invasività dello SE, vedono l'intervento chirurgico proposto ad un intervallo di tempo dall'insorgenza della crisi epilettica maggiore rispetto agli

altri pazienti e la risoluzione dello SE presenta una latenza clinica maggiore rispetto alle altre forme di S-RSE. Tuttavia, è stato deciso di inserire tali pazienti nel nostro lavoro in primis poiché, come già in precedenza esposto, l'Epilessia Parziale Continua è una vera e propria forma di S-RSE, inoltre è uno dei primi studi in cui si riporta un outcome tanto positivo derivato dall'impianto di VNS in questa patologia. Si evidenzia, infatti, non solo la risoluzione dello S-RSE ma anche un'efficacia clinica a lungo termine (follow-up medio di 2.3 anni \pm 0.9) che riporta per una paziente l'assenza di recidive di EPC e per due la riduzione di frequenza ed intensità delle crisi: brevi e rari episodi in un caso e 3 EPC/mese per l'altro.

Nel nostro studio l'intervallo di tempo medio tra l'insorgenza dello S-RSE e l'intervento di posizionamento del device è stato pari a 35 giorni \pm 45.6 (4 – 122 giorni), analogamente a quanto riportato in letteratura pari a 36 giorni. L'analisi dello studio interventistico faceva presupporre una correlazione tra il tempo intercorso tra lo S-RSE e l'intervento chirurgico e l'outcome negativo, in quanto l'unico decesso era avvenuto quando il paziente è stato operato 122 giorni dopo l'insorgenza dello SE; tuttavia, ciò non è stato confermato dalla letteratura, dove l'unico paziente deceduto (in cui è stato riportato tale dato) l'intervallo tra S-RSE e operazione era pari a 14 giorni, in linea col tempo medio di impianto nei pazienti che hanno avuto outcome positivo.

L'efficacia della VNS impiantata nella fase cronica dell'epilessia farmaco-resistente riguardo la riduzione di crisi epilettiche e del numero di farmaci antiepilettici assunti sono ormai consolidati; tuttavia, il nostro lavoro ha permesso di confermare tali risultati anche quando l'impianto avviene in fase acuta durante uno S-RSE. In particolare, è stata rilevata dopo una media di 2,4 anni \pm 1,3 (0.4 – 3.75 anni) una riduzione sia delle crisi epilettiche che del numero di AEDs assunti dai pazienti. Lo stesso è stato evidenziato dalla revisione sistematica, che ha riportato una riduzione totale delle crisi in 5 pazienti. È interessante notare, inoltre, che per nessun paziente, sia nella Revisione Sistematica che nello Studio Interventistico, è stata riportata una recidiva di SE. Infine, il nostro lavoro ha evidenziato la permanenza di tali benefici clinici anche a distanza maggiore di tempo, pari a 6.4 anni \pm 3,4 (0.75 – 9,5 anni).

Gli effetti collaterali correlabili alla VNS sono attualmente misconosciuti e in fase di studio; il nostro lavoro ha evidenziato la sicurezza della stimolazione vagale in questa condizione clinica. Nella revisione sistematica si sono riscontrati effetti collaterali solamente in un caso (3,3%), analogamente nello studio si sono manifestati solo in una paziente (20% casi); tale percentuale è indubbiamente imputabile all'esiguo numero di pazienti incluso nello studio. In entrambi i casi gli effetti avversi si sono risolti in seguito alla modulazione dei parametri di stimolazione; per tanto si può affermare fossero correlati ad un'over stimolazione. Nel caso riportato dal nostro studio si è mantenuto come effetto collaterale esclusivamente la nausea e la conseguente difficoltà di alimentazione, verosimilmente correlabili all'assunzione di CBD [54].

La mortalità è stata di 5 pazienti nella Revisione Sistematica e di 1 paziente nello studio interventistico; in tre pazienti la VNS si era rivelata efficace, nei restanti invece era risultata fallimentare; tuttavia, in nessuno di questi casi la morte è stata imputabile all'impianto di VNS, motivo per cui non è stata inserita tra gli effetti avversi di tale trattamento.

I parametri di stimolazione al follow-up sono estremamente eterogenei, in accordo alla tolleranza e all'efficacia clinica dello stimolatore nel singolo paziente.

Una peculiarità del lavoro presentato è l'analisi dei risultati nei pazienti con FIRES; per tale condizione attualmente non esistono specifiche terapie con mortalità pari al 12% a causa della scarsa efficacia dei trattamenti standard, come antiepilettici o dieta chetogenica. In virtù dell'ipotesi infiammatoria di tale S-RSE nel tempo sono state provate varie terapie antinfiammatorie come steroidi, immunoglobuline (Ig), *plasma-exchange*, tacrolimus, rituximab, ciclofosfamide e anakinra; le Ig hanno dimostrato di migliorare l'outcome negli adulti ma si sono rivelate meno efficaci nei pazienti pediatrici. Tra le opzioni terapeutiche sono state proposte la neuromodulazione e il cannabidiolo, con risultati promettenti [198]. Nel nostro studio interventistico viene riportato il caso di una paziente che ha sviluppato FIRES all'età di 15 anni. Lo SE è stato trattato con i tradizionali antiepilettici, rivelatisi inefficaci, fino all'evoluzione della patologia in S-RSE; a questo punto è stato ritenuto necessario continuare le cure in terapia intensiva pediatrica: qui è stata trattata con anestetici che

hanno permesso la *burst-suppression*, con ripresa dello SE ad ogni tentativo di *de-escalation* dei farmaci. In accordo con la letteratura, è stata trattata con terapia steroidea, IgIV, Anakinra e cinque plasmaferesi con scarsi risultati a livello elettro-clinico; di conseguenza è stato tentato il trattamento con dieta chetogenica; anch'essa, tuttavia, non si è rivelata utile ai fini del controllo dello S-RSE. Dopo 39 giorni dall'insorgenza dello SE la paziente è stata sottoposta ad intervento chirurgico di posizionamento di VNS, che è stata attivata lo stesso giorno dell'intervento con parametri di stimolazione pari a I 0.25 mA, Fq 30 Hz, PW 250 μ s, *ON time* 30 s, *OFF time* 5 min e un *ramping up* di 0.25 mA ogni 12 ore. In seguito, in accordo con i dati presenti in letteratura, alla terapia farmacologica in atto è stato aggiunto il cannabidiolo (CBD). Dopo qualche giorno, la ragazza è uscita dallo S-RSE grazie all'associazione di VNS (parametri di stimolazione pari a I 2.25 mA, Fq 30 Hz, PW 250, *ON time* 30 s, *OFF time* 5 min) e del CBD. In futuro potrebbe essere interessante valutare l'effettiva correlazione, e plausibilmente sinergia, di queste due terapie nella fisiopatologia della FIRES. La paziente a 9 mesi di follow-up non ha presentato recidive di SE ed ha presentato una sola crisi, correlata verosimilmente alla mancata assunzione di un antiepilettico. Ha manifestato degli effetti avversi: alcuni correlabili alla VNS, migliorati a seguito della modulazione dei parametri di stimolazione, e altri correlabili all'utilizzo di CBD.

Nella Revisione Sistemica, invece, sono stati analizzati due case reports di FIRES. Howell et al. nel 2012 [188] hanno riportato il caso di un paziente in cui la VNS non è stata efficace nel controllo dello S-RSE con decesso del paziente dopo 19 giorni; Luo et al. nel 2021 [199], invece, hanno descritto il caso di un paziente con FIRES di 29 mesi in cui la VNS è stata impiantata dopo 14 giorni e ha permesso il controllo dello S-RSE dopo 56 giorni con parametri di stimolazione: I 3 mA, Fq 30 Hz, PW 750, *ON time* 14 s, *OFF time* 1.8 min.

Da ciò si può dedurre che in pazienti con FIRES ad oggi non vi sono parametri standard di stimolazione; tuttavia, si può affermare che rispetto all'analisi condotta su tutti i pazienti risulta siano necessari parametri di intensità di stimolazione più alti e *duty cycle* più rapido, inoltre risulta un tempo di latenza clinica maggiore. Attualmente questi dati non sono considerabili significativi,

a causa soprattutto della scarsità di casi presenti in letteratura; in futuro sarebbero necessari ulteriori studi per verificare tale ipotesi.

Il limite principale di questo studio è l'esiguo numero di pazienti pediatrici con uno S-RSE trattato in fase acuta con la VNS. A nostro avviso, la Revisione Sistemica contiene tutti i casi pediatrici pubblicati in letteratura e conta un totale di soli 30 pazienti. Inoltre, l'inclusione di soli case series e case reports nella *systematic review* introduce ulteriori limiti, come si può notare dalle Tabella I e Tabella II e dall'allegato III, quali un'incompletezza dei dati raccolti e un'eterogeneità nell'esposizione dei risultati da parte degli autori. In particolare, si evidenzia una lacuna di informazioni riguardo la terapia anti-epilettica farmacologica precedente all'inserimento del *device* e al follow-up (riportata solo per 9 pazienti su 30), il tempo intercorso tra l'insorgenza dello S-RSE e l'intervento (14 pazienti su 30) e i parametri di stimolazione, cosa che non permette di analizzare effettivamente quale possa essere la relazione tra una determinata stimolazione e l'efficacia clinica; infine esiste un'importante diversità nel riportare i dati soprattutto per quanto la riduzione delle crisi epilettiche a seguito di posizionamento di VNS, elemento che non consente un'analisi univoca dei risultati. Nello specifico, alcuni autori riportano la diminuzione delle crisi in percentuale (ad esempio: riduzione 60%), mentre altri descrivono la riduzione come > 60%, senza specificare ulteriormente.

Tra i limiti vi sono inoltre un'importante eterogeneità riguardo il tipo di *seizure*, l'eziologia e i parametri di stimolazione; questo non permette di concludere in modo univoco in che particolari pazienti e con che parametri di stimolazione sia indicato l'impianto di VNS nella fase acuta dello S-RSE nei pazienti pediatrici.

Sarà mandatoria in futuro un'analisi prospettica per avere dei risultati più concreti e statisticamente significativi.

CONCLUSIONI

Attualmente le conoscenze riguardo l'impianto della VNS durante la fase acuta dello S-RSE in pazienti pediatriche sono scarse e constano di case reports e due review; questi studi, tuttavia, includevano sia casi pediatriche che non, affetti sia da RSE sia da S-RSE e non sempre sottoposti ad intervento di posizionamento di VNS in fase acuta [145], [197]. In precedenza, la letteratura si era concentrata nel valutare gli effetti dell'impianto di VNS in una fase intercritica dell'epilessia in termini di riduzione delle crisi epilettiche e della terapia farmacologica a lungo termine. In vista di ciò, si può affermare che lo studio interventistico a singolo braccio effettuato tra il 2012 e il 2021 negli ospedali San Gerardo di Monza e Azienda Ospedaliera di Padova e la Revisione Sistemica inclusiva, a nostro avviso, di tutti i casi pediatriche pubblicati di posizionamento in acuto di VNS in corso di S-RSE, permette di implementare e probabilmente chiarire le conoscenze riguardo questo tema, tutt'oggi oggetto di ricerca.

Il nostro studio, in accordo con i dati presenti in letteratura, permette di affermare l'efficacia della VNS nel controllare lo S-RSE in fase acuta in pazienti pediatriche. L'outcome è raggiunto dopo una latenza clinica di circa 10 giorni con un rapido *ramping-up* dei parametri stimolazione pari a circa 0.25 mA ogni 12 - 24h. Inoltre, è importante sottolineare l'effetto che lo stimolatore presenta nel follow-up a lungo termine su vari outcomes secondari, quali: recidiva di SE, frequenza delle crisi epilettiche e numero di AEDs assunti. Infine, la VNS in questo contesto clinico si è dimostrata sicura: gli effetti collaterali si sono manifestati solo in pochi pazienti, tutti erano correlabili ad un over stimolazione e si sono risolti dopo modulazione dei parametri di stimolazione.

È importante, infine, sottolineare la necessità di eseguire studi prospettici a lungo termine, in modo da delineare le indicazioni cliniche a questo tipo di trattamento, focalizzando nello specifico il tipo di epilessia, le tempistiche e il protocollo di stimolazione; questo consentirebbe inoltre di descrivere con certezza i fattori prognostici positivi e negativi correlabili alla VNS.

BIBLIOGRAFIA

- [1] R. S. Fisher *et al.*, “ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 55, no. 4, pp. 475–482, Apr. 2014, doi: 10.1111/epi.12550.
- [2] Roberto Michelucci, Angela La Neve, Oriano Mecarelli, and Ettore Beghi, “Guida pratica per la gestione del paziente affetto da epilessia,” *Lega Italiana Contro l’Epilessia (LICE)*, Feb. 2013.
- [3] D. Chadwick, J. Taylor, and T. Johnson, “Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group,” *Epilepsia*, vol. 37, no. 11, 1996.
- [4] “WHO Epilepsy: A public Health Initiative,” Geneva , 2019.
- [5] GBD 2016 Epilepsy Collaborators, “Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016,” *Lancet Neurol*, vol. 18, no. 4, pp. 357–375, 2019, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30454-X.
- [6] A. K. Ngugi, C. Bottomley, I. Kleinschmidt, J. W. Sander, and C. R. Newton, “Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach.,” *Epilepsia*, vol. 51, no. 5, pp. 883–90, May 2010, doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x.
- [7] Neligan A, Hauser WA, and Sander JW, “The epidemiology of the epilepsies,” in *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 107, Amsterdam: Elsevier, 2012, pp. 113–133.
- [8] A. Fine and E. C. Wirrell, “Seizures in Children.,” *Pediatr Rev*, vol. 41, no. 7, pp. 321–347, Jul. 2020, doi: 10.1542/pir.2019-0134.
- [9] E. Beghi, G. de Maria, G. Gobbi, and E. Veneselli, “Diagnosis and Treatment of the First Epileptic Seizure: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 47, no. s5, pp. 2–8, Dec. 2006, doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00869.x.

-
- [10] W. A. Hoefnagels, G. W. Padberg, J. Overweg, E. A. van der Velde, and R. A. Roos, "Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope.," *J Neurol*, vol. 238, no. 1, pp. 39–43, Feb. 1991, doi: 10.1007/BF00319709.
- [11] I. E. Scheffer *et al.*, "Classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology," *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 512–521, Apr. 2017, doi: 10.1111/epi.13709.
- [12] "Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures: From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy," *Epilepsia*, vol. 22, no. 4, 1981, doi: 10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x.
- [13] R. S. Fisher *et al.*, "Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology," *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 522–530, Apr. 2017, doi: 10.1111/epi.13670.
- [14] E. Brodtkorb, "Common imitators of epilepsy.," *Acta Neurol Scand Suppl*, no. 196, pp. 5–10, 2013, doi: 10.1111/ane.12043.
- [15] A. T. Berg *et al.*, "Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009.," *Epilepsia*, vol. 51, no. 4, pp. 676–85, Apr. 2010, doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
- [16] "Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.," *Epilepsia*, vol. 30, no. 4, pp. 389–99, doi: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x.
- [17] A. McTague, K. B. Howell, J. H. Cross, M. A. Kurian, and I. E. Scheffer, "The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood.," *Lancet Neurol*, vol. 15, no. 3, pp. 304–16, Mar. 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00250-1.
- [18] A. Vezzani *et al.*, "Infections, inflammation and epilepsy.," *Acta Neuropathol*, vol. 131, no. 2, pp. 211–234, Feb. 2016, doi: 10.1007/s00401-015-1481-5.

-
- [19] E. E. Benarroch, "Neocortical interneurons: Functional diversity and clinical correlations," *Neurology*, vol. 81, no. 3, 2013, doi: 10.1212/wnl.0b013e31829c002f.
- [20] J. M. Zemianek, A. M. Shultz, S. Lee, M. Guaraldi, H. A. Yanco, and T. B. Shea, "Transient epileptiform signaling during neuronal network development: Regulation by external stimulation and bimodal GABAergic activity," *International Journal of Developmental Neuroscience*, vol. 31, no. 2, 2013, doi: 10.1016/j.ijdevneu.2012.11.003.
- [21] S. Sunderam, B. Gluckman, D. Reato, and M. Bikson, "Toward rational design of electrical stimulation strategies for epilepsy control," *Epilepsy and Behavior*, vol. 17, no. 1, 2010. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.10.017.
- [22] O. Devinsky, A. Vezzani, S. Najjar, N. C. de Lanerolle, and M. A. Rogawski, "Glia and epilepsy: excitability and inflammation.," *Trends Neurosci*, vol. 36, no. 3, pp. 174–84, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.tins.2012.11.008.
- [23] L. Héja *et al.*, "Astrocytes convert network excitation to tonic inhibition of neurons.," *BMC Biol*, vol. 10, p. 26, Mar. 2012, doi: 10.1186/1741-7007-10-26.
- [24] G. Seifert and C. Steinhäuser, "Neuron-astrocyte signaling and epilepsy.," *Exp Neurol*, vol. 244, pp. 4–10, Jun. 2013, doi: 10.1016/j.expneurol.2011.08.024.
- [25] K. A. Schindler, S. Bialonski, M.-T. Horstmann, C. E. Elger, and K. Lehnertz, "Evolving functional network properties and synchronizability during human epileptic seizures.," *Chaos*, vol. 18, no. 3, p. 033119, Sep. 2008, doi: 10.1063/1.2966112.
- [26] H. Blumenfeld, "What is a seizure network? Long-range network consequences of focal seizures," *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 813, 2014, doi: 10.1007/978-94-17-8914-1_5.
- [27] S. Karunakaran, D. W. Grasse, and K. A. Moxon, "Changes in network dynamics during status epilepticus," *Experimental Neurology*, vol. 234, no. 2, 2012, doi: 10.1016/j.expneurol.2012.01.020.

-
- [28] J. Falco-Walter, "Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology.," *Semin Neurol*, vol. 40, no. 6, pp. 617–623, Dec. 2020, doi: 10.1055/s-0040-1718719.
- [29] K. Morimoto, M. Fahnstock, and R. J. Racine, "Kindling and status epilepticus models of epilepsy: Rewiring the brain," *Progress in Neurobiology*, vol. 73, no. 1. 2004. doi: 10.1016/j.pneurobio.2004.03.009.
- [30] L. Menendez De La Prida, G. Huberfeld, I. Cohen, and R. Miles, "Threshold behavior in the initiation of hippocampal population bursts," *Neuron*, vol. 49, no. 1, 2006, doi: 10.1016/j.neuron.2005.10.034.
- [31] P. Jiruska, M. de Curtis, J. G. R. Jefferys, C. A. Schevon, S. J. Schiff, and K. Schindler, "Synchronization and desynchronization in epilepsy: Controversies and hypotheses," *Journal of Physiology*, vol. 591, no. 4. 2013. doi: 10.1113/jphysiol.2012.239590.
- [32] E. H. Bertram, "Neuronal circuits in epilepsy: do they matter?," *Exp Neurol*, vol. 244, pp. 67–74, Jun. 2013, doi: 10.1016/j.expneurol.2012.01.028.
- [33] L. Bonilha and S. S. Keller, "Quantitative MRI in refractory temporal lobe epilepsy: relationship with surgical outcomes.," *Quant Imaging Med Surg*, vol. 5, no. 2, pp. 204–24, Apr. 2015, doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.01.01.
- [34] N. J. Leek *et al.*, "Thalamohippocampal atrophy in focal epilepsy of unknown cause at the time of diagnosis.," *Eur J Neurol*, vol. 28, no. 2, pp. 367–376, 2021, doi: 10.1111/ene.14565.
- [35] M. K. Sidhu, J. S. Duncan, and J. W. Sander, "Neuroimaging in epilepsy.," *Curr Opin Neurol*, vol. 31, no. 4, pp. 371–378, 2018, doi: 10.1097/WCO.0000000000000568.
- [36] J. Engel, "Approaches to refractory epilepsy.," *Ann Indian Acad Neurol*, vol. 17, no. Suppl 1, pp. S12-7, Mar. 2014, doi: 10.4103/0972-2327.128644.

-
- [37] A. T. Berg and S. Shinnar, "The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review.," *Neurology*, vol. 41, no. 7, pp. 965–72, Jul. 1991, doi: 10.1212/wnl.41.7.965.
- [38] H. S. White, M. D. Smith, and K. S. Wilcox, "Mechanisms of action of antiepileptic drugs.," *Int Rev Neurobiol*, vol. 81, pp. 85–110, 2007, doi: 10.1016/S0074-7742(06)81006-8.
- [39] C. Loeb, E. Favale, and A. Seitun, *Neurologia di Fazio Loeb*, V Edizione. 2019.
- [40] P. Kwan *et al.*, "Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies.," *Epilepsia*, vol. 51, no. 6, pp. 1069–77, Jun. 2010, doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
- [41] Giorgio Lo Russo *et al.*, "Percorsi diagnostico-terapeutici in Chirurgia dell'Epilessia.," *Lega Italiana Contro l'Epilessia LICE*, 2010.
- [42] C. E. Begley *et al.*, "The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data.," *Epilepsia*, vol. 41, no. 3, pp. 342–51, Mar. 2000, doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00166.x.
- [43] L. Kalilani, X. Sun, B. Pelgrims, M. Noack-Rink, and V. Villanueva, "The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis.," *Epilepsia*, vol. 59, no. 12, pp. 2179–2193, 2018, doi: 10.1111/epi.14596.
- [44] J. Schramm, "Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review.," *Epilepsia*, vol. 49, no. 8, pp. 1296–307, Aug. 2008, doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01604.x.
- [45] K. Roehl and S. L. Sewak, "Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy.," *J Acad Nutr Diet*, vol. 117, no. 8, pp. 1279–1292, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.jand.2017.06.006.
- [46] E. H. Kossoff *et al.*, "Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the

-
- International Ketogenic Diet Study Group," *Epilepsia Open*, vol. 3, no. 2, pp. 175–192, Jun. 2018, doi: 10.1002/epi4.12225.
- [47] J. Wells, A. Swaminathan, J. Paseka, and C. Hanson, "Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy—A Review," *Nutrients*, vol. 12, no. 6, p. 1809, Jun. 2020, doi: 10.3390/nu12061809.
- [48] E. Gonzalez-Giraldo and J. E. Sullivan, "Advances in the Treatment of Drug-Resistant Pediatric Epilepsy," *Semin Neurol*, vol. 40, no. 2, pp. 257–262, 2020, doi: 10.1055/s-0040-1702941.
- [49] "European Medicines Agency."
- [50] R. A. Gray and B. J. Whalley, "The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy.," *Epileptic Disord*, vol. 22, no. S1, pp. 10–15, Jan. 2020, doi: 10.1684/epd.2020.1135.
- [51] T. Bisogno *et al.*, "Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide.," *Br J Pharmacol*, vol. 134, no. 4, pp. 845–52, Oct. 2001, doi: 10.1038/sj.bjp.0704327.
- [52] L. R. Vilela *et al.*, "Anticonvulsant effect of cannabidiol in the pentylenetetrazole model: Pharmacological mechanisms, electroencephalographic profile, and brain cytokine levels.," *Epilepsy Behav*, vol. 75, pp. 29–35, 2017, doi: 10.1016/j.yebeh.2017.07.014.
- [53] K. Hurst *et al.*, "A putative lysophosphatidylinositol receptor GPR55 modulates hippocampal synaptic plasticity.," *Hippocampus*, vol. 27, no. 9, pp. 985–998, 2017, doi: 10.1002/hipo.22747.
- [54] T. E. Gaston and J. P. Szaflarski, "Cannabis for the Treatment of Epilepsy: an Update.," *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 18, no. 11, p. 73, 2018, doi: 10.1007/s11910-018-0882-y.
- [55] E. Trinka *et al.*, "A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus," *Epilepsia*, vol. 56, no. 10, 2015, doi: 10.1111/epi.13121.

-
- [56] A. O. Rossetti and D. H. Lowenstein, "Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers.," *Lancet Neurol*, vol. 10, no. 10, pp. 922–30, Oct. 2011, doi: 10.1016/S1474-4422(11)70187-9.
- [57] D. Grioni, A. Landi, L. Fiori, and E. Pietro Sganzerla, "Does emergent implantation of a vagal nerve stimulator stop refractory status epilepticus in children?," *Seizure*, vol. 61, pp. 94–97, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.seizure.2018.08.008.
- [58] E. L. Johnson and P. W. Kaplan, "Status Epilepticus: Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology.," *Semin Neurol*, vol. 40, no. 6, pp. 647–651, Dec. 2020, doi: 10.1055/s-0040-1718722.
- [59] S. A. Mayer, J. Claassen, J. Lokin, F. Mendelsohn, L. J. Dennis, and B.-F. Fitzsimmons, "Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome.," *Arch Neurol*, vol. 59, no. 2, pp. 205–10, Feb. 2002, doi: 10.1001/archneur.59.2.205.
- [60] M. Ferlisi and S. Shorvon, "The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy.," *Brain*, vol. 135, no. Pt 8, pp. 2314–28, Aug. 2012, doi: 10.1093/brain/aws091.
- [61] L. J. Hirsch *et al.*, "Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions.," *Epilepsia*, vol. 59, no. 4, pp. 739–744, 2018, doi: 10.1111/epi.14016.
- [62] A. van Baalen, A. Vezzani, M. Häusler, and G. Kluger, "Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis.," *Neuropediatrics*, vol. 48, no. 1, pp. 5–18, Feb. 2017, doi: 10.1055/s-0036-1597271.
- [63] S. Koh *et al.*, "Proposal to optimize evaluation and treatment of Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A Report from FIRES workshop.," *Epilepsia Open*, vol. 6, no. 1, pp. 62–72, 2021, doi: 10.1002/epi4.12447.

-
- [64] S. E. Nelson and P. N. Varelas, "Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus.," *Continuum (Minneapolis, Minn)*, vol. 24, no. 6, pp. 1683–1707, 2018, doi: 10.1212/CON.0000000000000668.
- [65] Commissione STATO EPILETTICO, "La terapia dello Stato Epilettico: Position Paper della Lega Italiana Contro l'Epilessia - LICE," Jun. 2019.
- [66] A. O. Rossetti, G. Logroscino, and E. B. Bromfield, "Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis.," *Arch Neurol*, vol. 62, no. 11, pp. 1698–702, Nov. 2005, doi: 10.1001/archneur.62.11.1698.
- [67] E. Trinka, J. Höfler, M. Leitinger, and F. Brigo, "Pharmacotherapy for Status Epilepticus.," *Drugs*, vol. 75, no. 13, pp. 1499–521, Sep. 2015, doi: 10.1007/s40265-015-0454-2.
- [68] S. Shorvon and M. Ferlisi, "The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol.," *Brain*, vol. 134, no. Pt 10, pp. 2802–18, Oct. 2011, doi: 10.1093/brain/awr215.
- [69] S. Aydemir and P. Kandula, "High dose cannabidiol (CBD) in the treatment of new-onset refractory status epilepticus (NORSE).," *Seizure*, vol. 94, pp. 126–128, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.seizure.2021.11.020.
- [70] R. L. Johnson and C. G. Wilson, "A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention," *Journal of Inflammation Research*, vol. 11, 2018. doi: 10.2147/JIR.S163248.
- [71] H. R. Berthoud and W. L. Neuhuber, "Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system," in *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 2000, vol. 85, no. 1–3. doi: 10.1016/S1566-0702(00)00215-0.
- [72] N. Thompson, S. Mastitskaya, and D. Holder, "Avoiding off-target effects in electrical stimulation of the cervical vagus nerve: Neuroanatomical tracing techniques to study fascicular anatomy of the vagus nerve," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 325, 2019. doi: 10.1016/j.jneumeth.2019.108325.

-
- [73] de Caro Raffaele, "Nervo vago X n.c.," in *Lezioni di Neuroanatomia*, Padova: Cleup, 2015, pp. 275–280.
- [74] R. Ruffoli, F. S. Giorgi, C. Pizzanelli, L. Murri, A. Paparelli, and F. Fornai, "The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation," *Journal of Chemical Neuroanatomy*, vol. 42, no. 4. 2011. doi: 10.1016/j.jchemneu.2010.12.002.
- [75] H. Yuan and S. D. Silberstein, "Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part i," *Headache*, vol. 56, no. 1. 2016. doi: 10.1111/head.12647.
- [76] B. M. Mussa and A. J. M. Verberne, "The dorsal motor nucleus of the vagus and regulation of pancreatic secretory function," *Experimental Physiology*, vol. 98, no. 1. 2013. doi: 10.1113/expphysiol.2012.066472.
- [77] S. Y. Zhou, Y. X. Lu, H. R. Yao, and C. Owyang, "Spatial organization of neurons in the dorsal motor nucleus of the vagus synapsing with intragastric cholinergic and nitric oxide/VIP neurons in the rat," *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 294, no. 5, 2008, doi: 10.1152/ajpgi.00309.2006.
- [78] R. M. Bergström, "PHYSIOLOGY OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM," *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 8, 1964, doi: 10.1111/j.1399-6576.1964.tb00252.x.
- [79] S. A. Simon, I. E. de Araujo, R. Gutierrez, and M. A. L. Nicolelis, "The neural mechanisms of gustation: A distributed processing code," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 7, no. 11. 2006. doi: 10.1038/nrn2006.
- [80] A. D. Craig, "How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 3, no. 8, 2002, doi: 10.1038/nrn894.
- [81] C. M. Lamy, "Nucleus of tractus solitarius astrocytes as homeostatic Integrators," *Journal of Neuroscience*, vol. 32, no. 8. 2012. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6049-11.2012.

-
- [82] G. J. Dockray, "Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve," *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 13, no. 6. 2013. doi: 10.1016/j.coph.2013.09.007.
- [83] S. M. Appleyard *et al.*, "Proopiomelanocortin neurons in nucleus tractus solitarius are activated by visceral afferents: Regulation by cholecystokinin and opioids," *Journal of Neuroscience*, vol. 25, no. 14, 2005, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4177-04.2005.
- [84] A. (Bud) Craig, "Interoception: the sense of the physiological condition of the body," *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 13, no. 4, pp. 500–505, Aug. 2003, doi: 10.1016/S0959-4388(03)00090-4.
- [85] F. R. Carreno and A. Frazer, "Vagal Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression," *Neurotherapeutics*, vol. 14, no. 3. 2017. doi: 10.1007/s13311-017-0537-8.
- [86] D. J. H. A. Henssen *et al.*, "Vagus nerve stimulation for primary headache disorders: An anatomical review to explain a clinical phenomenon," *Cephalalgia*, vol. 39, no. 9. 2019. doi: 10.1177/0333102419833076.
- [87] S. Krahl, "Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of the peripheral mechanisms," *Surgical Neurology International*, vol. 3, no. 2, 2012, doi: 10.4103/2152-7806.91610.
- [88] W. M. Panneton and H. Burton, "Origin of ascending intratrigeminal pathways in the cat," *Brain Research*, vol. 236, no. 2, 1982, doi: 10.1016/0006-8993(82)90728-4.
- [89] B. Bonaz, V. Sinniger, and S. Pellissier, "Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation," *Journal of Physiology*, vol. 594, no. 20. 2016. doi: 10.1113/JP271539.
- [90] S. Ogbonnaya and C. Kaliaperumal, "Vagal nerve stimulator: Evolving trends," *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, vol. 4, no. 1. 2013. doi: 10.4103/0976-9668.107254.
- [91] D. J. Lanska, "J.L. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s," *Neurology*, vol. 58, no. 3. 2002. doi: 10.1212/WNL.58.3.452.

-
- [92] Ferris EB], Capps RB, and Weiss S, "CAROTID SINUS SYNCOPE AND ITS BEARING ON THE MECHANISM OF THE UNCONSCIOUS STATE AND CONVULSIONS: A STUDY OF 32 ADDITIONAL CASES," *Medicine*, Dec. 1935.
- [93] P. Bailey and F. Bremer, "A SENSORY CORTICAL REPRESENTATION OF THE VAGUS NERVE: WITH A NOTE ON THE EFFECTS OF LOW BLOOD PRESSURE ON THE CORTICAL ELECTROGRAM," *Journal of Neurophysiology*, vol. 1, no. 5, 1938, doi: 10.1152/jn.1938.1.5.405.
- [94] P. DELL and R. OLSON, "[Thalamic, cortical and cerebellar projections of vagal visceral afferences].," *Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales*, vol. 145, no. 13-14, pp. 1084-8, Jul. 1951.
- [95] A. Zanchetti, S. C. Wang, and G. Moruzzi, "The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 4, no. 3, 1952, doi: 10.1016/0013-4694(52)90064-3.
- [96] H. Yuan and S. D. Silberstein, "Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II," *Headache*, vol. 56, no. 2. 2016. doi: 10.1111/head.12650.
- [97] M. H. Chase, Y. Nakamura, C. D. Clemente, and M. B. Sterman, "Afferent vagal stimulation: Neurographic correlates of induced EEG synchronization and desynchronization," *Brain Research*, vol. 5, no. 2, 1967, doi: 10.1016/0006-8993(67)90089-3.
- [98] J. Zabara, "Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 61, no. 3, 1985, doi: 10.1016/0013-4694(85)90626-1.
- [99] D. Lulic, A. Ahmadian, A. A. Baaj, S. R. Benbadis, and F. L. Vale, "Vagus nerve stimulation.," *Neurosurg Focus*, vol. 27, no. 3, p. E5, Sep. 2009, doi: 10.3171/2009.6.FOCUS09126.
- [100] J. K. Penry and J. C. Dean, "Prevention of Intractable Partial Seizures by Intermittent Vagal Stimulation in Humans: Preliminary Results," *Epilepsia*, vol. 31, 1990, doi: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb05848.x.

- [101] E. Ben-Menachem *et al.*, "Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Partial Seizures: 1. A Controlled Study of Effect on Seizures," *Epilepsia*, vol. 35, no. 3, 1994, doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02482.x.
- [102] S. E. Krahl, "Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of the peripheral mechanisms.," *Surg Neurol Int*, vol. 3, no. Suppl 1, pp. S47-52, 2012, doi: 10.4103/2152-7806.91610.
- [103] H. F. J. González, A. Yengo-Kahn, and D. J. Englot, "Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy," *Neurosurgery Clinics of North America*, vol. 30, no. 2. 2019. doi: 10.1016/j.nec.2018.12.005.
- [104] K. Starnes, K. Miller, L. Wong-Kisiel, and B. N. Lundstrom, "A review of neurostimulation for epilepsy in pediatrics," *Brain Sciences*, vol. 9, no. 10. 2019. doi: 10.3390/brainsci9100283.
- [105] G. Elger, C. Hoppe, P. Falkai, A. J. Rush, and C. E. Elger, "Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients," *Epilepsy Research*, vol. 42, no. 2-3, 2000, doi: 10.1016/S0920-1211(00)00181-9.
- [106] J. A. Davies, "Mechanisms of action of antiepileptic drugs," *Seizure: European Journal of Epilepsy*, vol. 4, no. 4, 1995, doi: 10.1016/S1059-1311(95)80003-4.
- [107] K. K. Ohemeng and K. Parham, "Vagal Nerve Stimulation: Indications, Implantation, and Outcomes," *Otolaryngologic Clinics of North America*, vol. 53, no. 1. 2020. doi: 10.1016/j.otc.2019.09.008.
- [108] D. F. Cechetto and C. B. Saper, "Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat," *Journal of Comparative Neurology*, vol. 262, no. 1, 1987, doi: 10.1002/cne.902620104.
- [109] M. H. Chase and Y. Nakamura, "Cortical and subcortical EEG patterns of response to afferent abdominal vagal stimulation: Neurographic correlates," *Physiology and Behavior*, vol. 3, no. 5, 1968, doi: 10.1016/0031-9384(68)90121-2.

-
- [110] M. H. Chase, M. B. Sterman, and C. D. Clemente, "Cortical and subcortical patterns of response to afferent vagal stimulation," *Experimental Neurology*, vol. 16, no. 1, 1966, doi: 10.1016/0014-4886(66)90084-7.
- [111] M. H. Chase, Y. Nakamura, C. D. Clemente, and M. B. Sterman, "Afferent vagal stimulation: neurographic correlates of induced EEG synchronization and desynchronization.," *Brain Res*, vol. 5, no. 2, pp. 236–49, Jun. 1967, doi: 10.1016/0006-8993(67)90089-3.
- [112] B. Bonaz, C. Picq, V. Sinniger, J. F. Mayol, and D. Clarençon, "Vagus nerve stimulation: From epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway," *Neurogastroenterology and Motility*, vol. 25, no. 3. 2013. doi: 10.1111/nmo.12076.
- [113] F. Wendling, F. Bartolomei, and L. Senhadji, "Spatial analysis of intracerebral electroencephalographic signals in the time and frequency domain: Identification of epileptogenic networks in partial epilepsy," *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 367, no. 1887. 2009. doi: 10.1098/rsta.2008.0220.
- [114] C. Bodin *et al.*, "Responders to vagus nerve stimulation (VNS) in refractory epilepsy have reduced interictal cortical synchronicity on scalp EEG," *Epilepsy Research*, vol. 113, 2015, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.03.018.
- [115] J. H. Chae *et al.*, "A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS)," *Journal of Psychiatric Research*, vol. 37, no. 6. 2003. doi: 10.1016/S0022-3956(03)00074-8.
- [116] E. S. GARNETT, C. NAHMIA, A. SCHEFFEL, G. FIRNAU, and A. R. M. UPTON, "Regional Cerebral Blood Flow in Man Manipulated by Direct Vagal Stimulation," *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 15, no. 10, 1992, doi: 10.1111/j.1540-8159.1992.tb02936.x.
- [117] K. Vonck, V. de Herdt, T. Bosman, S. Dedeurwaerdere, K. van Laere, and P. Boon, "Thalamic and limbic involvement in the mechanism of action of vagus nerve stimulation, a SPECT study," *Seizure*, vol. 17, no. 8, 2008, doi: 10.1016/j.seizure.2008.05.001.

-
- [118] F. Marrosu, A. Serra, A. Maleci, M. Puligheddu, G. Biggio, and M. Piga, "Correlation between GABA(A) receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy," *Epilepsy Res*, vol. 55, no. 1–2, pp. 59–70, doi: 10.1016/s0920-1211(03)00107-4.
- [119] H. F. Bradford, "Glutamate, GABA and epilepsy," *Progress in Neurobiology*, vol. 47, no. 6. 1995. doi: 10.1016/0301-0082(95)00030-5.
- [120] E. Ben-Menachem *et al.*, "Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures," *Epilepsy Research*, vol. 20, no. 3, 1995, doi: 10.1016/0920-1211(94)00083-9.
- [121] J. T. Cunningham, S. W. Mifflin, G. G. Gould, and A. Frazer, "Induction of c-Fos and Δ FosB immunoreactivity in rat brain by vagal nerve stimulation," *Neuropsychopharmacology*, vol. 33, no. 8, 2008, doi: 10.1038/sj.npp.1301570.
- [122] S. Manta, J. Dong, G. Debonnel, and P. Blier, "Enhancement of the function of rat serotonin and norepinephrine neurons by sustained vagus nerve stimulation," *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, vol. 34, no. 4, 2009.
- [123] R. W. Roosevelt, D. C. Smith, R. W. Clough, R. A. Jensen, and R. A. Browning, "Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat," *Brain Research*, vol. 1119, no. 1, 2006, doi: 10.1016/j.brainres.2006.08.048.
- [124] S. Manta, M. el Mansari, G. Debonnel, and P. Blier, "Electrophysiological and neurochemical effects of long-term vagus nerve stimulation on the rat monoaminergic systems," *International Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 16, no. 2, 2013, doi: 10.1017/S1461145712000387.
- [125] C. R. Conway and W. Xiong, "The Mechanism of Action of Vagus Nerve Stimulation in Treatment-Resistant Depression: Current Conceptualizations," *Psychiatric Clinics of North America*, vol. 41, no. 3. 2018. doi: 10.1016/j.psc.2018.04.005.

-
- [126] S. Manta, J. Dong, G. Debonnel, and P. Blier, "Enhancement of the function of rat serotonin and norepinephrine neurons by sustained vagus nerve stimulation.," *J Psychiatry Neurosci*, vol. 34, no. 4, pp. 272–80, Jul. 2009.
- [127] S. E. Krahl, K. B. Clark, D. C. Smith, and R. A. Browning, "Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation.," *Epilepsia*, vol. 39, no. 7, pp. 709–14, Jul. 1998, doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01155.x.
- [128] J. D. Couch, A. M. Gilman, and W. K. Doyle, "Long-term Expectations of Vagus Nerve Stimulation: A Look at Battery Replacement and Revision Surgery.," *Neurosurgery*, vol. 78, no. 1, pp. 42–6, Jan. 2016, doi: 10.1227/NEU.0000000000000985.
- [129] Browning RA, Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, and Jensen RA, "Loss of anticonvulsant effect of vagus nerve stimulation in the pentylenetetrazol seizure model following treatment with 6-hydroxydopamine or 5,7-dihydroxytryptamine," *Society for Neuroscience - Abstracts*, vol. 23, p. 2424, 1997.
- [130] L. L. Carpenter *et al.*, "Effect of vagus nerve stimulation on cerebrospinal fluid monoamine metabolites, norepinephrine, and gamma-aminobutyric acid concentrations in depressed patients.," *Biol Psychiatry*, vol. 56, no. 6, pp. 418–26, Sep. 2004, doi: 10.1016/j.biopsych.2004.06.025.
- [131] A. E. Dorr and G. Debonnel, "Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 318, no. 2, 2006, doi: 10.1124/jpet.106.104166.
- [132] V. A. Pavlov, H. Wang, C. J. Czura, S. G. Friedman, and K. J. Tracey, "The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation.," *Mol Med*, vol. 9, no. 5–8, pp. 125–34.
- [133] G. R. Johnston and N. R. Webster, "Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 102, no. 4. 2009. doi: 10.1093/bja/aep037.
- [134] B. Bonaz, V. Sinniger, and S. Pellissier, "The vagus nerve in the neuro-immune axis: Implications in the pathology of the gastrointestinal tract,"

Frontiers in Immunology, vol. 8, no. NOV. 2017. doi: 10.3389/fimmu.2017.01452.

- [135] O. Devinsky, A. Vezzani, S. Najjar, N. C. de Lanerolle, and M. A. Rogawski, "Glia and epilepsy: excitability and inflammation.," *Trends Neurosci*, vol. 36, no. 3, pp. 174–84, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.tins.2012.11.008.
- [136] E. E. de Vries, B. van den Munckhof, K. P. J. Braun, A. van Royen-Kerkhof, W. de Jager, and F. E. Jansen, "Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis," *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 63, pp. 177–190, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.007.
- [137] T. Ravizza and A. Vezzani, "Pharmacological targeting of brain inflammation in epilepsy: Therapeutic perspectives from experimental and clinical studies," *Epilepsia Open*, vol. 3, no. S2, 2018, doi: 10.1002/epi4.12242.
- [138] E. Aronica *et al.*, "Neuroinflammatory targets and treatments for epilepsy validated in experimental models," *Epilepsia*, vol. 58, 2017, doi: 10.1111/epi.13783.
- [139] Miller AH and Raison CL, "The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target," *Nature Reviews Immunology*, vol. 16, no. 1, 2016.
- [140] F. Biggio *et al.*, "Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus," *International Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 12, no. 9, 2009, doi: 10.1017/S1461145709000200.
- [141] G. I. Perini *et al.*, "Hippocampal gray volumes increase in treatment-resistant depression responding to vagus nerve stimulation," *Journal of ECT*, vol. 33, no. 3, 2017, doi: 10.1097/YCT.0000000000000424.
- [142] J. W. Wheless, A. J. Gienapp, and P. Ryvlin, "Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update," *Epilepsy and Behavior*, vol. 88. 2018. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.06.032.

-
- [143] J. J. Fan, W. Shan, J. P. Wu, and Q. Wang, "Research progress of vagus nerve stimulation in the treatment of epilepsy," *CNS Neuroscience and Therapeutics*, vol. 25, no. 11. 2019. doi: 10.1111/cns.13209.
- [144] J. Engel, "Surgery for seizures.," *N Engl J Med*, vol. 334, no. 10, pp. 647–52, Mar. 1996, doi: 10.1056/NEJM199603073341008.
- [145] M. Dibué-Adjei, F. Brigo, T. Yamamoto, K. Vonck, and E. Trinka, "Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus – A systematic review," *Brain Stimulation*, vol. 12, no. 5. 2019. doi: 10.1016/j.brs.2019.05.011.
- [146] K. Chakravarthy, H. Chaudhry, K. Williams, and P. J. Christo, "Review of the Uses of Vagal Nerve Stimulation in Chronic Pain Management.," *Curr Pain Headache Rep*, vol. 19, no. 12, p. 54, Dec. 2015, doi: 10.1007/s11916-015-0528-6.
- [147] G. Lange *et al.*, "Safety and Efficacy of Vagus Nerve Stimulation in Fibromyalgia: A Phase I/II Proof of Concept Trial," *Pain Medicine*, vol. 12, no. 9, 2011, doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01203.x.
- [148] P. J. Goadsby, "Primary headache disorders: Five new things," *Neurology: Clinical Practice*, vol. 9, no. 3, 2019, doi: 10.1212/CPJ.0000000000000654.
- [149] A. Mauskop, "Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches," *Cephalalgia*, vol. 25, no. 2, 2005, doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00611.x.
- [150] V. Bansal *et al.*, "Vagal stimulation modulates inflammation through a ghrelin mediated mechanism in traumatic brain injury," *Inflammation*, vol. 35, no. 1, 2012, doi: 10.1007/s10753-011-9307-7.
- [151] N. D. Engineer, T. J. Kimberley, C. N. Prudente, J. Dawson, W. B. Tarver, and S. A. Hays, "Targeted vagus nerve stimulation for rehabilitation after stroke," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 13. 2019. doi: 10.3389/fnins.2019.00280.

-
- [152] M. Corazzol *et al.*, "Restoring consciousness with vagus nerve stimulation," *Current Biology*, vol. 27, no. 18, 2017. doi: 10.1016/j.cub.2017.07.060.
- [153] X. Chen, Y. Hu, Z. Cao, Q. Liu, and Y. Cheng, "Cerebrospinal Fluid Inflammatory Cytokine Aberrations in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Front Immunol*, vol. 9, p. 2122, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.02122.
- [154] M. J. C. Sjögren, P. T. O. Hellström, M. A. G. Jonsson, M. Runnerstam, H. C. son Silander, and E. Ben-Menachem, "Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: A pilot study," *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 63, no. 11, 2002, doi: 10.4088/JCP.v63n1103.
- [155] C. A. Merrill *et al.*, "Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: Additional follow-up results of a pilot study through 1 year," *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 67, no. 8, 2006, doi: 10.4088/JCP.v67n0801.
- [156] J. G. Burneo, E. Faught, R. Knowlton, R. Morawetz, and R. Kuzniecky, "Weight loss associated with vagus nerve stimulation," *Neurology*, vol. 59, no. 3, 2002, doi: 10.1212/WNL.59.3.463.
- [157] J. S. Bodenlos *et al.*, "Vagus nerve stimulation acutely alters food craving in adults with depression," *Appetite*, vol. 48, no. 2, 2007, doi: 10.1016/j.appet.2006.07.080.
- [158] E. E. Meyers, A. Kronemberger, V. Lira, K. Rahmouni, and H. M. Stauss, "Contrasting effects of afferent and efferent vagal nerve stimulation on insulin secretion and blood glucose regulation," *Physiological Reports*, vol. 4, no. 4, 2016, doi: 10.14814/phy2.12718.
- [159] F. A. Koopman, M. A. van Maanen, M. J. Vervoordeldonk, and P. P. Tak, "Balancing the autonomic nervous system to reduce inflammation in rheumatoid arthritis," *Journal of Internal Medicine*, vol. 282, no. 1, 2017, doi: 10.1111/joim.12626.

-
- [160] E. Reijmen, L. Vannucci, M. de Couck, J. de Grève, and Y. Gidron, "Therapeutic potential of the vagus nerve in cancer," *Immunology Letters*, vol. 202. 2018. doi: 10.1016/j.imlet.2018.07.006.
- [161] P. J. Schwartz *et al.*, "Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure. First experience in man," *European Journal of Heart Failure*, vol. 10, no. 9, 2008, doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.016.
- [162] M. S. George *et al.*, "A pilot study of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant anxiety disorders," *Brain Stimulation*, vol. 1, no. 2, 2008, doi: 10.1016/j.brs.2008.02.001.
- [163] A. van Hoorn, T. Carpenter, K. Oak, R. Laugharne, H. Ring, and R. Shankar, "Neuromodulation of autism spectrum disorders using vagal nerve stimulation," *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 63. 2019. doi: 10.1016/j.jocn.2019.01.042.
- [164] P. Staats, G. Giannakopoulos, J. Blake, E. Liebler, and R. M. Levy, "The Use of Non-invasive Vagus Nerve Stimulation to Treat Respiratory Symptoms Associated With COVID-19: A Theoretical Hypothesis and Early Clinical Experience," *Neuromodulation*, vol. 23, no. 6, 2020, doi: 10.1111/ner.13172.
- [165] A. P. Boezaart and D. A. Botha, "Treatment of Stage 3 COVID-19 With Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Drastically Reduces Interleukin-6 Blood Levels: A Report on Two Cases," *Neuromodulation*, vol. 24, no. 1. 2021. doi: 10.1111/ner.13293.
- [166] E. Azabou, G. Bao, R. Bounab, N. Heming, and D. Annane, "Vagus Nerve Stimulation: A Potential Adjunct Therapy for COVID-19," *Frontiers in Medicine*, vol. 8, 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.625836.
- [167] "Introduzione al sistema Therapy," in *Sistema VNSD Therapy Manuale del medico*, London: Livanova Publication, 2017, pp. 1–17.
- [168] L. B. Marangell *et al.*, "A 1-year pilot study of vagus nerve stimulation in treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder," *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 69, no. 2, 2008, doi: 10.4088/JCP.v69n0203.
- [169] P. Livanova, "RM con il Sistema VNS Therapy®." London, 2019.

- [170] J. C. de Jonge, G. I. Melis, T. A. Gebbink, G. A. P. de Kort, and F. S. S. Leijten, "Safety of a dedicated brain MRI protocol in patients with a vagus nerve stimulator," *Epilepsia*, vol. 55, no. 11, 2014, doi: 10.1111/epi.12774.
- [171] "Product Overview," in *Sentiva Technical Guide*, Houston: LivaNova USA Publ., 2019, pp. 4–8.
- [172] W. C. Randall, J. L. Ardell, and D. M. Becker, "Differential responses accompanying sequential stimulation and ablation of vagal branches to dog heart," *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, vol. 18, no. 1. 1985. doi: 10.1152/ajpheart.1985.249.1.h133.
- [173] S. A. Reid, "Surgical Technique for Implantation of the Neurocybernetic Prosthesis," *Epilepsia*, vol. 31, 1990, doi: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb05847.x.
- [174] J. A. Bauman, E. B. Ridgway, O. Devinsky, and W. K. Doyle, "Subpectoral implantation of the vagus nerve stimulator," *Neurosurgery*, vol. 58, no. SUPPL. 2. 2006. doi: 10.1227/01.NEU.0000208975.19581.8A.
- [175] G. H. Baltuch and J.-G. Villemure, "Operative Techniques in Epilepsy Surgery," *American Journal of Neuroradiology*, vol. 30, pp. E133–E133, Oct. 2009, doi: 10.3174/ajnr.A1689.
- [176] W. O. Tatum IV *et al.*, "Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans," *Neurology*, vol. 52, no. 6, 1999, doi: 10.1212/wnl.52.6.1267.
- [177] F. Giordano, A. Zicca, C. Barba, R. Guerrini, and L. Genitori, "Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity," *Epilepsia*, vol. 58, 2017, doi: 10.1111/epi.13678.
- [178] E. Ben-Menachem, "Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety.," *J Clin Neurophysiol*, vol. 18, no. 5, pp. 415–8, Sep. 2001, doi: 10.1097/00004691-200109000-00005.

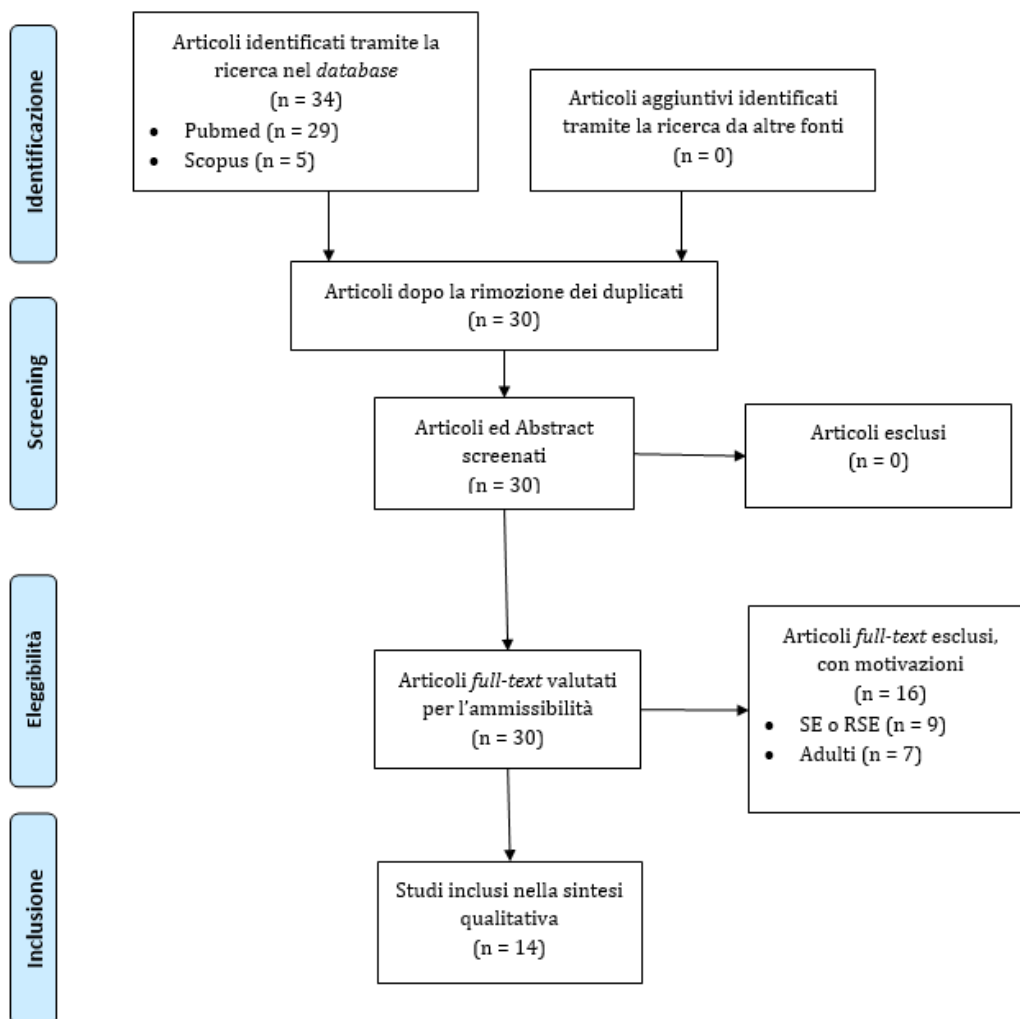
-
- [179] B. G. Fahy, "Intraoperative and perioperative complications with a vagus nerve stimulation device," *Journal of Clinical Anesthesia*, vol. 22, no. 3. 2010. doi: 10.1016/j.jclinane.2009.10.002.
- [180] D. M. Labiner and G. L. Ahern, "Vagus nerve stimulation therapy in depression and epilepsy: Therapeutic parameter settings," *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 115, no. 1, 2007, doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00732.x.
- [181] G. Maina, U. Albert, N. Bertetto, E. Pessina, A. Vitalucci, and F. Bogetto, "La stimolazione del nervo vago nel trattamento della depressione resistente," *Italian Journal of Psychopathology*, vol. 15, no. 2, 2009.
- [182] C. Heck, S. L. Helmers, and C. M. DeGiorgio, "Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: Scientific basis and recommendations for use," *Neurology*, vol. 59, no. 6 SUPPL. 4, 2002, doi: 10.1212/wnl.59.6_suppl_4.s31.
- [183] N. Zamponi, F. Rychlicki, L. Corpaci, E. Cesaroni, and R. Trignani, "Vagus nerve stimulation (VNS) is effective in treating catastrophic 1 epilepsy in very young children.," *Neurosurg Rev*, vol. 31, no. 3, pp. 291–7, Jul. 2008, doi: 10.1007/s10143-008-0134-8.
- [184] K. R. Winston, P. Levisohn, B. R. Miller, and J. Freeman, "Vagal nerve stimulation for status epilepticus.," *Pediatr Neurosurg*, vol. 34, no. 4, pp. 190–2, Apr. 2001, doi: 10.1159/000056018.
- [185] N. Specchio *et al.*, "Refractory Status Epilepticus in Genetic Epilepsy-Is Vagus Nerve Stimulation an Option?," *Front Neurol*, vol. 11, p. 443, 2020, doi: 10.3389/fneur.2020.00443.
- [186] B. Mostacci *et al.*, "Super refractory status epilepticus in Lafora disease interrupted by vagus nerve stimulation: A case report.," *Brain Stimul*, vol. 12, no. 6, pp. 1605–1607, doi: 10.1016/j.brs.2019.08.008.
- [187] T. Luo, Y. Wang, G. Lu, Y. Zhou, and Y. Wang, "Vagus nerve stimulation for super-refractory status epilepticus in febrile infection-related epilepsy syndrome: a pediatric case report and literature review.," *Childs Nerv Syst*, Nov. 2021, doi: 10.1007/s00381-021-05410-6.

-
- [188] K. B. Howell *et al.*, "Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome.," *Epilepsia*, vol. 53, no. 1, pp. 101–10, Jan. 2012, doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03350.x.
- [189] D. Grioni, A. Landi, L. Fiori, and E. Pietro Sganzerla, "Does emergent implantation of a vagal nerve stimulator stop refractory status epilepticus in children?," *Seizure*, vol. 61, pp. 94–97, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.seizure.2018.08.008.
- [190] V. de Herdt *et al.*, "Vagus nerve stimulation for refractory status epilepticus.," *Eur J Paediatr Neurol*, vol. 13, no. 3, pp. 286–9, May 2009, doi: 10.1016/j.ejpn.2008.05.004.
- [191] A. de Benedictis *et al.*, "Vagus nerve stimulation for drug-resistant Epilepsia Partialis Continua: report of four cases.," *Epilepsy Res*, vol. 107, no. 1–2, pp. 163–71, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.epilepsyres.2013.07.010.
- [192] Malik SI and Hernandez AW, " Intermittent vagus nerve stimulation in pediatric patients with pharmaco-resistant status epilepticus," in *Proceedings of the annual meeting of the American epilepsy society*, 2004, p. 156.
- [193] Pichon et al, "Vagal Nerve Stimulation for Super Refractory Status Epilepticus in children," 2016.
- [194] Soto A, Contreras G, Sainz V, and Scholtz H, "Cessation of refractory convulsive status epilepticus after implantation of vagus nerve stimulation (VNS) therapy," in *Proceedings of the 10th European congress on epileptology*, 2012, p. 156.
- [195] Soto A, Duran F, Scovino F, Castro L, Marin P, and Garcia J, "Cessation of refractory convulsive status epilepticus after initiation of vagus nerve stimulation (VNS)," in *Proceedings of the 8th European congress on epileptology*, 2008, p. 256.
- [196] Donahue DJ, Bailey L, Hernandez A, Malik S, Honeycutt J, and Perry MS, "Vagus nerve stimulation as treatment for refractory status epilepticus," *Epilepsy Curr* 13 (Suppl. 1), p. 226, 2013.

-
- [197] F. A. Zeiler, K. J. Zeiler, J. Teitelbaum, L. M. Gillman, and M. West, "VNS for refractory status epilepticus.," *Epilepsy Res*, vol. 112, pp. 100–13, May 2015, doi: 10.1016/j.eplesyres.2015.02.014.
- [198] N. Specchio and N. Pietrafusa, "New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome.," *Dev Med Child Neurol*, vol. 62, no. 8, pp. 897–905, 2020, doi: 10.1111/dmcn.14553.
- [199] T. Luo, Y. Wang, G. Lu, Y. Zhou, and Y. Wang, "Vagus nerve stimulation for super-refractory status epilepticus in febrile infection-related epilepsy syndrome: a pediatric case report and literature review.," *Childs Nerv Syst*, Nov. 2021, doi: 10.1007/s00381-021-05410-6.

ALLEGATI

Allegato I – Diagramma di flusso della revisione sistematica (PRISMA 2009)



Allegato II – Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione oggetto della revisione sistematica

Bibliografia	Paziente	Sesso	Età (anni)	Tipo di Epilessia e S-RSE		Eziologia
De Benedicts et al., 2013	1	F	3	EPC; SE focale unilaterale		Encefalite di Rasmussen
	2	F	10	EPC; SE focale bilaterale		Encefalite infiammatoria cronica
	3	F	10	EPC; SE focale bilaterale		Encefalite infiammatoria cronica
De Herdt et al., 2009	4	F	7	Generalizza tonico-clonica e focale		Patologia perinatale con infarto talamico emorragico
Grioni et al., 2018	5	F	1.4	Focale Motoria		Emimegalencefalia sinistra
	6	F	1.5	Focale Motoria		Microdelezione cromosoma 1
	7	M	1.3	Focale Mioclonica		Iperglicinemia Non Chetotica
	8	M	0.6	Focale Motoria		Epilessia Parziale Migrante Maligna dell'Infanzia
Howell et al., 2012	9	M	10.8 * (6.7 - 14)	Multifocale		FIRES
Luo et al., 2021	10	M	2.4	Generalizzata clonica	tonico-	FIRES
Mostacci et al., 2019	11	F	16	Generalizzata clonica	tonico-	Malattia di Lafora
Specchio et al., 2020	12	F	16	S-RSE mioclonico		Epilessia genetica (variante ADCK3 patogenetica)
	13	F	0.5	Focale a evoluzione bilaterale tonico-clonico		Epilessia genetica (variante BRAT1 patogenetica)
Winston et al., 2013	14	M	13	Generalizzata mioclonica e assenza tonica,		Sindrome di Lennox-Gastaut
Zamponi et al., 2008	15	M	1.3	Multifocale		Epilessia parziale maligna migrante dell'infanzia

	16	M	0.7	Multifocale	Epilessia parziale maligna migrante dell'infanzia
	17	M	0.6	Multifocale	Epilessia parziale maligna migrante dell'infanzia
Pichon et al., 2016	18	M	0.8	Focale	Encefalopatia ipossica ischemica
	19	M	2.3	Generalizzata	Encefalopatia mitocondriale progressiva
	20	M	6	Focale	Sclerosi temporale mesiale
Malik et al., 2005	21	-	1.2	Focale atonica e motoria	-
	22	-	3.5	Generalizzata	-
	23	-	10	Multifocale	-
Soto et al., 2009	24	F	15	Focale a evoluzione bilaterale tonico-clonica	Meningite perinatale
Soto et al., 2012	25	F	4	Generalizzata clonica e focale	tonico- Encefalopatia ipossica ischemica
Donahue et al., 2013	26	-	5.3* (0.7 - 9)	-	-
	27	-	5.3* (0.7 - 9)	Multifocale	-
	28	-	5.3* (0.7 - 9)	Multifocale	-
	29	-	5.3* (0.7 - 9)	Multifocale	-
	30	-	5.3* (0.7 - 9)	Multifocale	-

S-RSE = Stato Epilettico Super-Refrattario, SE = Stato Epilettico, EPC = Epilessia Parziale Continua, FIRES = *Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrom*, * = media.

Allegato III – Outcomes della Revisione Sistemtica

Biblio	P z	Controll o S-RSE	Latenza clinica (giorni)	PS efficaci	S-RSE - impianto (giorni)	FU (anni)	AED s	Riduzione crisi epilettiche	Recidiv a SE	Effetti collaterali
De Benedict s et al., 2013	1	Si	15	0.75 mA 30 Hz 500us 30 s 5 min	182	3	-	EPC: 0%	No	No
	2	Si	45	0.75 mA 30 Hz 500us 30 s 5 min	-	3	-	EPC: 3/mese	-	No
	3	Si	60	0.75 mA 30 Hz 500us 30 s 5 min	-	1	-	EPC: Piccoli e rari	-	No
De Herdt et al., 2009	4	Si	4	1.5 mA 30 Hz 500us 30 s 5 min	11	1.1	4	100%	No	Bradicardi a Asistolia
Grioni et al., 2018	5	Si	4	1 mA 30 Hz 500us 30 s 5 min	-	3.75	3	> 90%	No	No
	6	Si	2	1 mA 30 Hz 250us 30 s 5 min	-	2	0	Libero da spasmi	No	No
	7	Si	5	1 mA 30 Hz 500us 30 s 5 min	5	3.3	1	> 90%	No	No
	8	No	-	-	-	0.1	-	-	-	No
Howell et al., 2012	9	No	-	-	14	-	-	-	-	No
Luo et al., 2021	10	Si	56	1 mA 30 Hz 500us 30 s 5 min	14	0.25	4	50%	No	No
Mostacci et al., 2019	11	Si	3	1.75 mA 30 Hz 250us 30 s 5 min	66	0.75	3	-	-	No

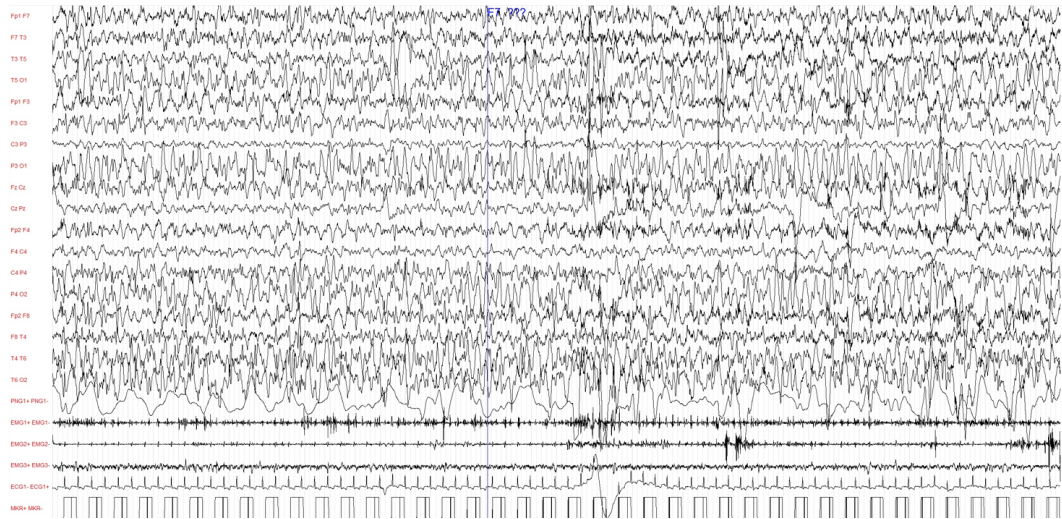
Specchio et al., 2020	1 2	Sì	7	1.75 mA 30 Hz 500us 30 s 5 min	25	0.4	-	50%	-	No
	1 3	Sì	10	1 mA 30 Hz 500us 30 s 5 min	58	2.5	-	-	-	No
Winston et al., 2013	1 4	Sì	12	1 mA 30 Hz 500us 7 s 2 min	15	1.5	2	> 50%	No	No
Zamponi et al., 2008	1 5	Sì	Early cessatio n	1 mA 30 Hz - us 30 s 5 min	-	3.1	3	40%	No	No
	1 6	Sì	Early cessatio n	1 mA 30 Hz - us 30 s 5 min	-	1.75	-	60%	No	No
	1 7	Sì	Early cessatio n	2 mA 30 Hz - us 30 s 5 min	-	1.4	-	No riduzione significativ a	No	No
Pichon et al., 2016	1 8	Sì	-	-	-	-	2	100%	No	No
	1 9	Sì	-	-	-	-	5	50%	No	No
	2 0	Sì	-	-	-	-	6	100%	No	No
Malik et al., 2005	2 1	Sì	-	-	-	0.1	-	>60%	No	No
	2 2	Sì	-	-	-	0.1	-	> 60%	No	No
	2 3	Sì	-	-	-	0.1	-	100%	No	No
Soto et al., 2009	2 4	Sì	-	-	-	-	-	100% GTCS	No	No

Soto et al., 2012	25	Si	-	-	20	-	-	100% GTCS	No	No
Donahue et al., 2013	26	Si	7	-	26* (4 - 50)	-	-	-	No	No
	27	Si	7	-	26* (4 - 50)	-	-	-	No	No
	28	No	-	-	26* (4 - 50)	-	-	-	No	No
	29	No	-	-	26* (4 - 50)	-	-	-	No	No
	30	No	-	-	26* (4 - 50)	-	-	-	No	No

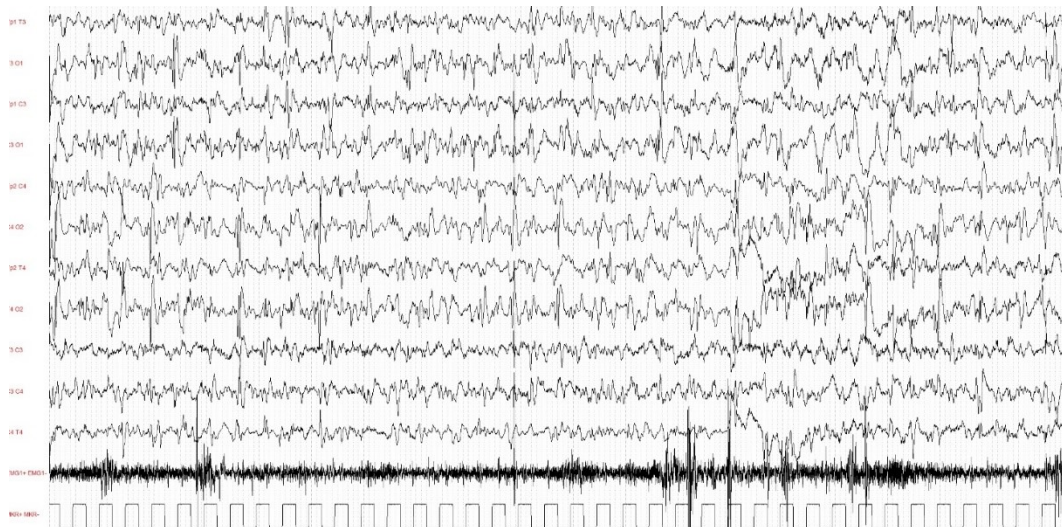
Biblio = Bibliografia, Pz = paziente, S-RSE = Stato Epilettico Super-Refrattario, PS = Parametri di stimolazione, FU = Follow-up, AEDs = *Anti-Epileptic Drugs*, SE = Stato Epilettico, EPC = Epilessia Parziale Continua, GTCS = Crisi tonico-cloniche, * = media.

Allegato IV – EEG prima e dopo il posizionamento di VNS in due casi esemplificativi: un caso in cui la VNS non si è rivelata efficace (Paziente 4) e l'altro invece in cui la stimolazione ha funzionato (Paziente 5).

Paziente 4 - Epilessia Parziale Migrante Maligna dell'Infanzia

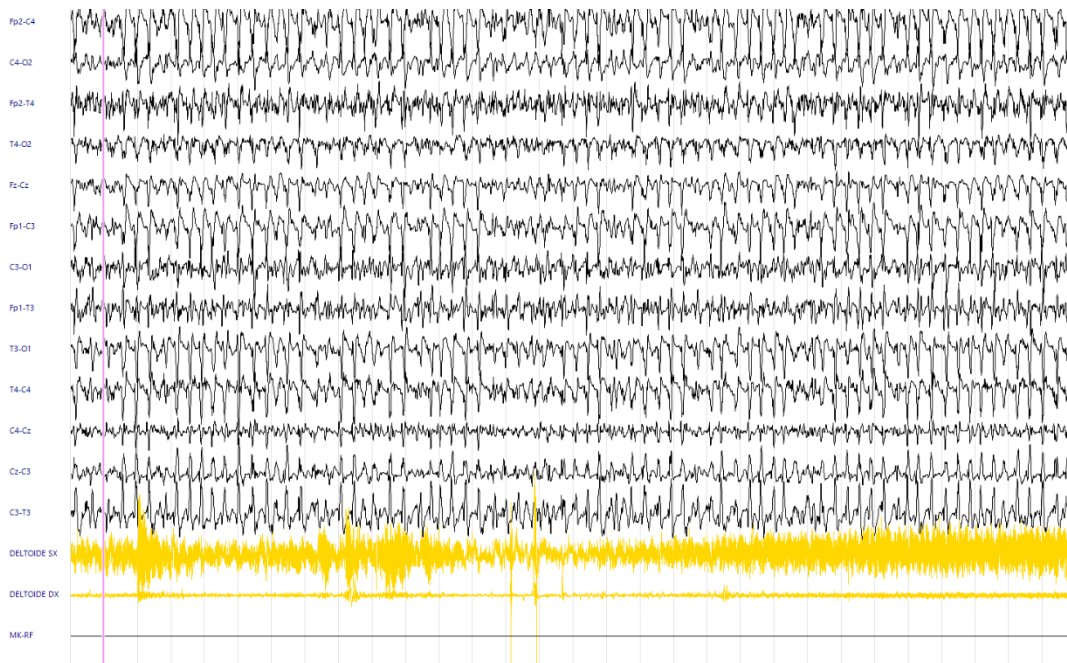


EEG pre-VNS

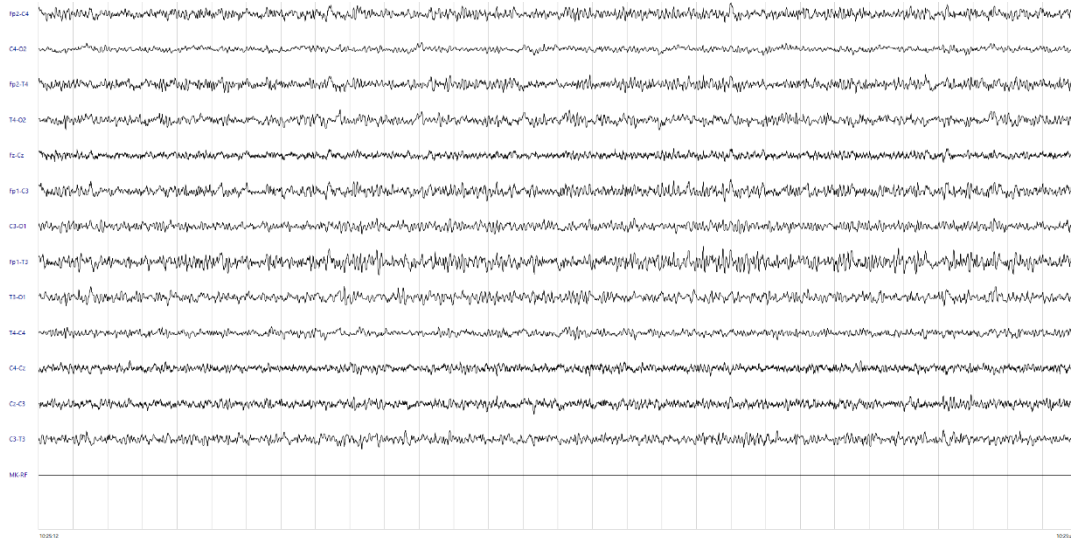


EEG post-VNS

Paziente 5 - FIRES



EEG pre-VNS



EEG post-VNS