



**Università
di Genova**

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

**Utilità dell'EEG nell'interpretazione dell'FDG-PET in una
serie di casi pediatrici di displasia corticale focale**

Relatrice

Chiar.ma Prof.ssa Silvia

Daniela Morbelli

Correlatore

Dott. Pietro Mattioli

Candidata

Alessia Martini

anno accademico 2022/2023

Sommario

1 INTRODUZIONE.....	3
1.1 CLASSIFICAZIONE DELLE EPILESSIE E DISPLASIA CORTICALE FOCALE	3
1.2 LA DIAGNOSTICA STRUMENTALE DELL' EPILESSIA	10
1.3 RUOLO DELLA FDG PET E SUA MODALITA' DI ESECUZIONE NELLE EPILESSIE REFRATTARIE	24
2 STUDIO SPERIMENTALE.....	34
2.1 SCOPO DEL LAVORO	34
2.2 PAZIENTI.....	35
2.3 ACQUISIZIONE EEG	35
2.3.1 CALCOLO DELLO SPIKE-RATE.....	37
2.4 ACQUISIZIONE DELLA [¹⁸ F]FDG PET.....	38
2.5 ANALISI VISIVA DELLA [¹⁸ F]FDG PET	39
2.6 RISULTATI.....	40
2.6.1 DESCRIZIONE CARATTERISTICHE [18F]FDG PET E EEG DEI PAZIENTI CON FCD E DEI PAZIENTI CON IPERMETABOLISMO	46
3 DISCUSSIONE	56
RINGRAZIAMENTI.....	61
BIBLIOGRAFIA	62

1 INTRODUZIONE

1.1 CLASSIFICAZIONE DELLE EPILESSIE E DISPLASIA

CORTICALE FOCALE

L'epilessia è caratterizzata da un'attività elettrica abnorme che determina un'espropriazione delle proprie funzioni cerebrali e/o della coscienza e coercizione a fenomeni parossistici solitamente abbastanza stereotipati che possono determinare crisi convulsive, comportamenti o vissuti soggettivi anomali, perdita di coscienza. Oltre alle conseguenze neurologiche, ne comporta di cognitive, psicologiche, sociali e presenta un rischio di morte prematuro aumentato di tre volte rispetto alla popolazione generale. (1,2)

L'epilessia è una patologia neurologica tra le più comuni, con una prevalenza stimata di oltre 50 milioni di persone di tutte le età a livello mondiale e un'incidenza annua di 2 milioni. (1) Buona parte dei pazienti affetti risponde a farmaci antiepilettici andando in remissione, ma qualcuno continua ad avere crisi nonostante un trattamento ottimale, considerato appropriato per il tipo di epilessia e per il tipo di crisi del paziente in questione. Da qui definiamo il concetto di epilessia farmaco-resistente come il fallimento nel raggiungere una remissione stabile dalle crisi epilettiche dopo due tentativi con farmaci tollerati e scelti in modo appropriato. (3)

L'incidenza e la prevalenza di epilessia farmaco-resistente variano nelle diverse popolazioni. L'incidenza complessiva cumulativa risulta essere del 19,6%, mentre negli studi stratificati bambini vs adulti o bambini vs età miste risulta più elevata, raggiungendo il 25%. La prevalenza complessiva è di 32,4%. (4) L'età di insorgenza dell'epilessia farmaco-resistente

è significativamente minore (media: 19.6 ± 19) rispetto all'epilessia farmaco-responsiva (media: 28.1 ± 21). Non c'è una differenza significativa tra uomini e donne. (5)

Per gestire al meglio il soggetto affetto da epilessia è fondamentale classificarla; la classificazione risulta utile infatti per le consulenze cliniche e per la ricerca e per lo sviluppo di trattamenti innovativi, siano essi farmacologici, dietetici, chirurgici o riguardanti lo sviluppo di device. Essa fornisce inoltre informazioni riguardanti le comorbidità che possono essere presenti, tra cui difficoltà di apprendimento, disabilità intellettiva, connotazioni psichiatriche, come lo spettro dell'autismo, e il rischio di morte improvvisa nell'epilessia (SUDEP).(6)

La classificazione attualmente utilizzata è di tipo operativo ed è stata realizzata dall'International League Against Epilepsy (ILAE) basandosi sulla Classificazione elaborata nel 1981, poi estesa nel 2010. (7) Prevede tre passaggi: classificare il tipo di crisi, classificare il tipo di epilessia ed eventualmente fare diagnosi di sindrome epilettica. Ciascuno di questi stadi include la necessità di considerare l'eziologia, che spesso ha importanti implicazioni in termini di trattamento. Prima di classificare l'epilessia è fondamentale escludere le altre possibili diagnosi differenziali di un evento parossistico, che potrebbe essere determinato da sincopi convulsive, parossonie e disturbi del movimento. (6)

Per quanto riguarda il primo passaggio della classificazione, le crisi epilettiche consistono nel verificarsi in modo transitorio di segni e/o sintomi dovuti all'attività neuronale cerebrale eccessiva o sincronizzata in modo anormale. (8) Le crisi si classificano sulla base dell'insorgenza che può essere focale, generalizzata o sconosciuta. (6)

In seguito si categorizza il tipo di epilessia. L'epilessia è un disordine cerebrale caratterizzato da una persistente predisposizione a generare crisi epilettiche e dalle conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali che derivano da tale condizione. (8)

L'epilessia si divide in quattro categorie: focale, generalizzata, combinata focale e generalizzata e sconosciuta. Sia per l'epilessia generalizzata sia per quella focale la diagnosi si effettua su basi cliniche, supportate dai dati riscontrati all'EEG. L'epilessia generalizzata include crisi che possono essere d'assenza, miocloniche, atoniche, toniche e tonico-cloniche. L'epilessia focale è invece caratterizzata da crisi con mantenimento o meno dello stato di coscienza, crisi focali motorie, crisi focali non motorie e crisi focali che evolvono in crisi tonico cloniche bilaterali. L'epilessia combinata generalizzata e focale riguarda pazienti che presentano entrambi i tipi di crisi, tipologia che ritroviamo ad esempio nella sindrome di Dravet e nella sindrome di Lennox-Gastaut. Infine, l'epilessia è definita "sconosciuta" quando non disponiamo di informazioni sufficienti per stabilire se è focale o generalizzata. (6)

L'ultimo step della classificazione concerne le sindromi epilettiche che si definiscono come un insieme riconoscibile di caratteristiche cliniche, segni e sintomi che definiscono un disordine clinico. Sono condizioni identificabili grazie a caratteristiche stereotipate che ci consentono di fare diagnosi: età di insorgenza tipica, specifici tracciati EEG, tipo di crisi. Avere una diagnosi di sindrome epilettica è importante perchè comporta implicazioni a livello di trattamento, gestione del paziente e prognosi. (9)

Altro punto fondamentale su cui insiste la classificazione delle epilessie per via dei possibili risvolti terapeutici è l'eziologia, che prevede una suddivisione in: strutturale, genetica, infettiva, metabolica, immunitaria e sconosciuta. (6)

Le epilessie di natura strutturale sono dovute ad anomalie strutturali, le quali comportano un rischio aumentato di essere associate ad epilessia. Tra le lesioni strutturali sono incluse quelle acquisite, come l'ictus, il trauma, le infezioni e quelle di origine genetica, che includono la sclerosi tuberosa e numerose malformazioni dello sviluppo corticale. (9)

Le malformazioni dello sviluppo corticale (MCD) sono causa comune di ritardo mentale ed epilessia e comprendono un ampio gruppo di disordini riguardanti la formazione della corteccia. Tali disordini possono riconoscere un'eziologia genetica, infettiva, vascolare o metabolica. Lo sviluppo della corteccia cerebrale umana è un processo complesso e organizzato in maniera capillare perciò l'alterazione di uno dei qualsiasi passaggi coinvolti, che possono avvenire anche simultaneamente tra loro, può risultare in un'ampia varietà di disordini dello sviluppo. (10,11) Ad oggi sono stati individuati più di 100 geni interessati in una o più forme di malformazione dello sviluppo corticale. In particolare sono chiamati in causa percorsi biologici che riguardano la regolazione del ciclo cellulare, l'apoptosi, la differenziazione cellulare, la struttura e la funzione del citoscheletro, la migrazione neuronale e la funzione della membrana basale, oltre a numerosi errori congeniti del metabolismo. (10)

La classificazione delle malformazioni dello sviluppo corticale si basa sul momento in cui il processo di sviluppo viene alterato, sui geni sottostanti e sui percorsi biologici modificati. Questo sistema classificativo prevede la suddivisione in 3 gruppi principali a seconda che

l'alterazione avvenga durante la proliferazione neuronale, la migrazione neuronale o l'organizzazione corticale postmigrazionale. (10)

Le MCD possono causare importanti morbidità a qualsiasi età ma più spesso i sintomi esordiscono tra la prima infanzia e la giovane età, manifestandosi come epilessia, ritardo nello sviluppo, disabilità intellettiva o paralisi cerebrale. (11) La maggior parte dei bambini con MCD diffusa vengono all'attenzione del medico per via di precoci problemi di alimentazione, crisi epilettiche o un globale ritardo nello sviluppo. I bambini con disabilità più gravi possono avere importanti deficit nello sviluppo del linguaggio e delle interazioni sociali, movimenti stereotipati o involontari, disregolazioni autonome (in particolare gastrointestinali), alterazioni del tono dell'umore, del sonno e dell'attenzione, e perdita di vista e udito. Invece, i bambini o adolescenti affetti da displasia corticale focale spesso hanno abilità neurologiche normali e giungono all'attenzione medica dopo l'insorgenza di epilessia focale, che di frequente rimane l'unico problema nel corso della loro vita e l'unica determinante della loro prognosi a lungo termine. (10)

Di frequente l'epilessia associata alla displasia corticale focale è intrattabile farmacologicamente. Le crisi epilettiche in questi pazienti solitamente insorgono nella prima infanzia, tuttavia possono svilupparsi a qualsiasi età. La presentazione della crisi dipende dalla localizzazione anatomica della displasia corticale focale (FCD), che può essere individuata tramite MRI e vede una stretta concordanza anche con l'origine individuata all'EEG. Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche sulla base della sede della FCD, crisi caratterizzate da movimenti stereotipati bilaterali e vocalizzazioni hanno origine dal lobo frontale e possono verificarsi anche senza alterazioni dello stato di coscienza. Una

sintomatologia di tipo visivo, caratterizzata ad esempio da punti o forme di diversi colori, si sviluppa nel caso di una localizzazione nel lobo occipitale. Altre possibili manifestazioni da FCD sono il ritardo nello sviluppo, problematiche comportamentali e disordini che attengono allo spettro autistico, oltre occasionalmente a deficit neurologici focali, sulla base della dimensione e della localizzazione della lesione corticale. In generale, a prescindere dal tipo di manifestazione, sia gli adulti sia i bambini possono sviluppare deficit cognitivi poichè le crisi sono scarsamente controllate con i farmaci. (12) Inoltre, proprio perchè refrattarie ai farmaci, le epilessie determinate da FCD costituiscono un'importante causa di stato motorio focale o di epilessia parziale continua, condizioni che possono mettere il paziente a rischio vita. (13)

A partire da quando è stata descritta per la prima volta nel 1971 in sezioni ricavate da pazienti con epilessia refrattaria, su cui furono identificate anomalie sia riguardanti la citologia sia di carattere organizzativo della corteccia, la FCD è stata analizzata su vari livelli. Come per tutti i tipi di malformazioni dello sviluppo corticale, la prevalenza è difficile da stimare a causa di bias selettivi; nel caso della FCD la maggior parte delle raccolte dati proviene da centri specialistici con interessi nell'epilessia refrattaria e nella chirurgia dell'epilessia. (13)

Storicamente sono stati proposti molteplici sistemi classificativi, tuttavia nessuno è riuscito a collegare in maniera significativa la patogenesi alla presentazione clinica o alla prognosi. Una task force della commissione dei metodi diagnostici dell'International League Against Epilepsy ha revisionato la precedente classificazione della FCD del 2011, elaborandone così una nuova basata sulle caratteristiche istopatologiche. (12,14) Questa classificazione è strutturata in modo da consentire revisioni in base ai nuovi dati che dovessero emergere e

standardizza la terminologia neuropatologica, consentendo così la comunicazione scientifica.

(15)

La classificazione prevede uno schema a tre livelli che include sia le varianti di FCD isolate sia le varianti associate. (12) Secondo la classificazione elaborata dall'ILAE, la FCD di tipo I è una categoria caratterizzata da una disorganizzazione architetturale della neocorteccia dovuta alla compromissione del processo di maturazione. La FCD di tipo Ia è definita dalla presenza di abbondanti microcolonne neuronali radiali che ricordano l'aspetto organizzativo degli stadi precoci di sviluppo corticale. Si riscontra inoltre l'eccesso di neuroni ectopici nella sostanza bianca. (12,14) La presenza di neuroni dismorfici o di cellule a palloncino esclude la diagnosi di tipo Ia. La FCD è di tipo Ib quando a livello microscopico si riscontra displasia architetturale orizzontale, che altera la fisiologica organizzazione a sei strati. La FCD di tipo Ic è caratterizzata da una combinazione di strati anomali sia orizzontali sia verticali. (14) In generale, bambini con FCD di tipo I hanno esordio dei sintomi durante il primo anno di vita, coinvolgimento multilobare, una frequenza molto elevata di crisi e possono sviluppare un ritardo mentale grave e disordini comportamentali. Quando la patologia esordisce in età più avanzata è raro che ci sia ritardo mentale e il coinvolgimento tende ad essere lobare, più spesso temporale. Per queste motivazioni le forme di FCD di tipo I che insorgono molto precocemente sono più difficoltose da trattare; anche l'outcome chirurgico è meno favorevole rispetto agli altri tipi di epilessia. (16)

La FCD di tipo II è caratterizzata dalla presenza di neuroni dismorfici, spesso citomegalici.

La FCD di tipo IIb si distingue dalla FCD di tipo IIa per l'ulteriore presenza di cellule a palloncino e della compromissione dell'oligodendrogliia, che è alla base della carenza

mielinizzazione solitamente riscontrata nella FCD di tipo IIb. (17) La FCD di tipo II spesso si presenta inoltre con displasia architettónica dovuta al mescolarsi dei sei strati omotipici con le normali cellule piramidali. (14) Spesso le anomalie di spessore della corteccia, la densità cellulare, la mielinizzazione e la popolazione dell'oligodendroglià nella FCD di tipo IIa sono lievemente alterati o addirittura intatti, motivo per cui lesioni FCD di tipo II negative all'MRI probabilmente appartengono al sottotipo IIa. (17)

La FCD di tipo III è costituita da organizzazioni anomale dell'architettura della neocorteccia in prossimità di lesioni epilettogene, che possono essere la sclerosi ippocampale, che definisce la FCD di tipo IIIa, tumori dello sviluppo cerebrale (FCDIIIb), malformazioni vascolari (FCDIIIc) o qualsiasi altra lesione acquisita durante la vita precoce (FCDIIId), come l'infarto pre- o peri-natale, emorragie o infiammazioni. Nei sottotipi III i neuroni dismorfici non sono caratteristici. (14)

Avere a mente le caratteristiche neuropatologiche distintive dei diversi tipi di FCD ci consente di meglio distinguerle all'MRI e alle registrazioni EEG, di comprenderne gli aspetti clinici e neuropsicologici e anche di valutarne l'outcome post trattamento chirurgico. (16)

1.2 LA DIAGNOSTICA STRUMENTALE DELL'EPILESSIA

La diagnosi di epilessia in generale è una diagnosi di tipo clinico basata sull'anamnesi ed è proprio la clinica a stabilire gli strumenti tramite cui si indaga la causa sottostante la patologia. (18)

Nella pratica clinica a stabilire la scelta della terapia antiepilettica più corretta è la distinzione tra epilessia focale ed epilessia generalizzata, anche perchè spesso i pazienti con epilessia focale sono buoni candidati per la chirurgia, a differenza dei pazienti con epilessia generalizzata. Per questo motivo è importante quando si raccoglie l'anamnesi separare la descrizione dell'episodio fornita dal paziente da quella riportata dal testimone, tenendo comunque in considerazione che spesso il testimone può essere fuorviato poichè si concentra più sulla sicurezza del soggetto con la crisi che sull'osservazione della presentazione della stessa e potrebbe dunque riportare una crisi generalizzata come focale. Inoltre è importante segnalare che è possibile riscontrare delle caratteristiche elettroencefalografiche che sembrerebbero focali nei periodi intercritici di un'epilessia che invece è generalizzata. A causa di ciò, il modo più affidabile per analizzare la semeiotica della crisi ed eventuali segni di lateralizzazione è il videoEEG. (19)

L'elettroencefalogramma è uno strumento di grande utilità, poco costoso e affidabile nella valutazione dell'attività elettrofisiologica dell'encefalo. Tramite pattern intercritici consente di eseguire diagnosi differenziale di eventi neurologici parossistici, aiutando a distinguere una crisi epilettica da una condizione non epilettica, e di classificare il tipo di epilessia e il focus della crisi epilettica. Per di più, l'utilizzo di EEG ad elevate densità con *electrical source imaging* permette una migliore localizzazione del focus in pazienti candidabili alla chirurgia. Bisogna tuttavia sottolineare che un EEG negativo non esclude la diagnosi di epilessia. (20,21)

L'EEG è molto utilizzato anche per la gestione clinica dei pazienti, ad esempio nella scelta del farmaco antiepilettico da utilizzare, nel riconoscere stimoli che possano provocare la crisi

(come quello luminoso intermittente) e nell'individuare fattori correlati allo stile di vita che possono influenzare l'epilessia (come la deprivazione del sonno). (22) Poichè fornisce numerose informazioni, l'EEG può essere fonte di interpretazione scorretta; questo avviene soprattutto in caso di tracce elettroencefalografiche giudicate come anomale quando in realtà si tratta di varianti normali o di fluttuazioni di sottofondo del ritmo con associata anamnesi dubbia. (17) Infatti l'interpretazione dell'EEG anche da parte di epilettologi esperti ha un'affidabilità interlettore bassa-moderata. (23) Per queste motivazioni, è necessario che chi referta l'EEG sia esperto e che la storia clinica sia ben conosciuta al fine di assicurare una buona specificità dell'EEG e una corretta gestione dei pazienti. (22)

Nell'epilessia focale refrattaria ai farmaci, l'EEG rimane il gold standard per la valutazione pre-chirurgica al fine di individuare la zona irritativa e la zona di origine della crisi. In questi casi può anche fornire informazioni sulla remissione postoperatoria. (21)

Il limite principale di questa metodica è che gli elettrodi superficiali hanno scarsa risoluzione spaziale, infatti rilevano solo attività sincronizzata in almeno sei o più centimetri quadrati di cervello poichè l'attività elettrica cerebrale è attenuata dall'impedenza del liquido cerebrospinale, dalle meningi, dal teschio e dallo scalpo. Per questo l'EEG superficiale individua solo una piccola percentuale delle scariche epilettiformi interictali visibili invece tramite gli elettrodi profondi o subdurali. In più, l'EEG superficiale è in grado di registrare esclusivamente l'attività di parti della corteccia cerebrale non situate nei solchi o nelle scissure interemisferica o silviana e non coglie segnali provenienti dalle zone insulari e medio-basali dell'encefalo. La risoluzione temporale è invece molto elevata. (21)

Per diagnosticare un'epilessia focale tramite i reperti elettroencefalografici è fondamentale prestare attenzione alla localizzazione e alla morfologia delle scariche epilettiche, alla corretta interpretazione di una sincronizzazione secondaria bilaterale e alle strategie provocative messe in atto. (23) L'epilessia focale mostra aree dell'encefalo con una bassa soglia focale di crisi e un elevato livello di epilettogenesi. (24)

Nelle epilessie focali strutturali il sottofondo è tipicamente normale. Si osserva un suggestivo rallentamento focale, diffuso o generalizzato ed è possibile anche osservare un rallentamento non specifico se è associata un'encefalopatia conseguente al trattamento antiepilettico. (23) Non è infrequente osservare una localizzazione o una lateralizzazione delle scariche epilettiformi focali diverse rispetto al focus epilettogeno. Lo studio prolungato del paziente, la deprivazione di sonno e l'iperventilazione aumentano la probabilità di trovare scariche interictali epilettiformi e di generare le crisi vere e proprie. (23) Inoltre, la sonnolenza, la deprivazione di sonno e l'iperventilazione accentuano il rallentamento del ritmo cerebrale in precedenza citato. L'iperventilazione dunque, non modificando alcuna delle caratteristiche della crisi, sembra diminuire il tempo di osservazione nella valutazione pre-chirurgica, in particolare per quanto riguarda i pazienti con epilessia del lobo temporale, diminuendo così i costi e potenzialmente aumentando il numero dei candidati per il trattamento chirurgico. (25)

Nello specifico, per quanto riguarda l'epilessia del lobo temporale si osserva tramite EEG superficiale un'attività interictale di tipo epilettico in più del 90 % dei pazienti. Tuttavia, è possibile che le attività intercritiche si perdano all'EEG non invasivo per via della presenza di liquido cerebrospinale, meningi, teschio e scalpo che attenuano il segnale. (21) In aggiunta

all'attività interictale, l'epilessia del lobo temporale è fortemente associata ad un'attività temporale di tipo delta intermittente. Quest'attività delta, denominata TIRDA, si slatentizza più facilmente durante la sonnolenza o il sonno leggero e può essere considerata un marcatore di zona epilettica che coinvolge le strutture mesiali del lobo temporale. (26)

Nell'epilessia del lobo frontale, l'EEG interictale mostra spikes o onde appuntite in una percentuale minore rispetto alle alterazioni interictali del lobo temporale. L'EEG critico può comprendere attività epilettiforme ripetitiva, attività ritmica delta e una soppressione lateralizzata o generalizzata dell'EEG. Tuttavia, la breve durata della crisi, la rapida velocità di diffusione a livello corticale e gli artefatti muscolari dovuti ai segni motori precoci in alcune crisi, oltre alla grande porzione di lobo frontale non rilevata per via della distanza dagli elettrodi, diminuiscono il valore dell'EEG ictale nell'epilessia del lobo frontale. (21)

Per quanto riguarda l'epilessia del lobo occipitale, poichè il segnale elettrico si propaga velocemente nelle scariche epilettiche interictali, si osservano all'EEG spikes e onde appuntite nelle regioni temporali e temporo-occipitali. Nelle registrazioni durante la crisi invece si possono osservare una soppressione diffusa o un'attività ritmica che può essere generalizzata, lateralizzata o massima in corrispondenza della regione occipitale. (21)

Bisogna però segnalare che l'EEG di routine presenta molte limitazioni, in particolare non coglie gli eventi abituali riportati dato che molte anomalie elettroencefalografiche sono intermittenti e non frequenti e perciò è possibile che non si riscontrino durante una registrazione breve. Inoltre, l'EEG durante la veglia può essere normale mentre possono essere registrate anomalie epilettiformi durante il sonno in una parte dei bambini con

epilessia. A causa di questo dato, un EEG di routine nei bambini dovrebbe includere una registrazione durante il sonno. (27)

L'utilizzo di un EEG prolungato con video sincronizzato (video-EEG) supera alcune di queste limitazioni perchè ci consente di correlare i reperti EEG con il corrispondente comportamento clinico, migliorando la sensibilità, la specificità e l'accuratezza diagnostica tramite il tentativo di registrare gli eventi abituali quando questi sono frequenti ed è indicato farlo. (27) Il monitoraggio video-EEG consente di distinguere eventi epilettici da eventi non epilettici, correggendo anche eventuali diagnosi scorrette di epilessia, di diagnosticare correttamente il tipo di crisi e la sindrome epilettica, permettendo così di somministrare una terapia adeguata, e di localizzare l'area di origine della crisi, fondamentale per la candidabilità a chirurgia resettiva, nel caso in cui le crisi fossero focali. Per questi motivi, il monitoraggio video-EEG è l'attività principale dei centri per l'epilessia. (28) In aggiunta, per i pazienti le cui crisi non rispondono al trattamento medico il monitoraggio video-EEG è lo strumento diagnostico migliore disponibile nonchè il punto di partenza da cui valutare le opzioni terapeutiche perchè senza una telemetria video-EEG i pazienti possono essere scorrettamente classificati o ricevere trattamenti non efficaci per le loro crisi, anche se trattati dalle mani più esperte. (28,29) In particolare, per avere successo nel gestire pazienti con epilessia refrattaria, è fondamentale un video monitoraggio prolungato EEG interictale, mentre il monitoraggio ictale non è indispensabile, ad eccezione della valutazione preoperatoria dei pazienti candidati al trattamento chirurgico. (30)

Convenzionalmente, registrazioni VEEG minori di 24 ore sono definite short-term VEEG e quelle di durata maggiore delle 24 ore sono invece definite long-term VEEG. La lunghezza

delle registrazioni durante il sonno o durante la veglia dipende dall'indicazione e dalla frequenza delle crisi. L'analisi del monitoraggio video-EEG prevede un'analisi visiva dei ritmi di sottofondo in relazione allo stato di sonno o veglia e di anomalie interictali che sono non specifiche o epilettiformi. In seguito si analizza il comportamento clinico durante la crisi, ponendo attenzione al contesto, ai sintomi precoci, alla progressione e ai fenomeni postcritici. Il tracciato elettroencefalografico critico viene prima analizzato in modo indipendente e infine sincronizzato con il video. Seguire questo schema è utile ad esempio negli episodi psicogeni non epilettici che devono essere riconosciuti sulle immagini video prima di constatare che non ci sono ritmi EEG suggestivi di crisi epilettica. (27)

L'indicazione più comune per un monitoraggio VEEG è un EEG di routine inconclusivo. Più in generale le indicazioni possono riguardare la diagnosi precoce, la valutazione della farmaco-resistenza e la malattia critica nei bambini. Eseguire un monitoraggio video-EEG alla presentazione iniziale della crisi è una strategia costo efficace sulla lunga durata perché consente di evitare trattamenti non efficaci conseguenti ad una diagnosi errata, trattamenti eccessivi e i correlati effetti collaterali e di diminuire i ricoveri ospedalieri dovuti alle crisi ricorrenti. Nella maggior parte dei casi è sufficiente una registrazione videoEEG di 2-8 ore, ma nei bambini che hanno episodi con frequenza inferiore alla quotidiana è richiesto un monitoraggio prolungato che prevede inoltre una riduzione graduale fino anche alla sospensione delle terapie antiepilettiche in corso in maniera pianificata e sotto supervisione medica. Questa procedura è particolarmente importante nella valutazione pre-chirurgica, per la quale il video-EEG gioca un ruolo fondamentale dal momento che una localizzazione elettroclinica specifica è uno dei pre-requisiti per la chirurgia resettiva dell'epilessia. La

registrazione videoEEG è fondamentale anche per valutare la concordanza tra la zona epilettogena e la lesione visibile al neuroimaging e per escludere la possibilità per il paziente di una chirurgia curativa prima di valutare opzioni chirurgiche palliative. (27)

Un'analisi accurata dell'EEG registrato durante la crisi e la semeiotica corrispondente osservata su video possono dunque aiutare a differenziare tra epilessia generalizzata ed epilessia focale. Il neuroimaging ed eventualmente i test genetici possono rivelarsi utili fornendo ulteriori informazioni per formulare una diagnosi corretta. (19)

In particolare l'MRI, metodica versatile e non invasiva, è fondamentale per valutare complessivamente l'encefalo e così determinare l'eziologia dell'epilessia focale, dimostrando le anomalie anatomiche associate all'attività epilettica e se queste lesioni sono stabili o progressive. L'MRI consente dunque la gestione del paziente che presenta crisi epilettiche. (31,32)

Tra i pazienti con epilessia che dovrebbero essere sottoposti ad MRI, abbiamo quelli a cui l'epilessia è stata diagnosticata per la prima volta, quelli che hanno una lunga storia di epilessia ma mai indagata in maniera consona e infine i pazienti che presentano forme refrattarie al trattamento farmacologico e perciò candidabili al trattamento chirurgico. Non vanno indagati tramite metodica MRI i casi che si manifestano con forme molto tipiche di epilessia generalizzata primaria, i soggetti che rispondono in maniera adeguata ai farmaci antiepilettici e quelli con epilessie focali infantili con caratteristiche peculiari sia cliniche sia elettroencefalografiche. (31)

L'International League Against Epilepsy ha incaricato una task force di sviluppare delle indicazioni riguardanti l'utilizzo dell'MRI nell'epilessia. Da qui è stato sviluppato il

protocollo HARNESS-MRI per standardizzare l'imaging nella diagnostica dell'epilessia. Questo protocollo dovrebbe essere eseguito poco dopo la prima crisi, al fine di stabilire la diagnosi e indirizzare fin da subito la gestione. (32) In emergenza per i pazienti che si presentano con crisi in acuto potenzialmente è utile una CT senza mezzo di contrasto per gestire in modo appropriato il paziente. Si esegue in particolare in soggetti con esame neurologico grossolanamente alterato, anamnesi positive o insorgenza di crisi focale, quindi condizioni che possono sottendere alla presenza di emorragie o masse espansive. (33)

Prima della task force incaricata dall'ILAE, alcuni esperti indipendenti avevano già sottolineato l'importanza dell'utilizzo di un protocollo ottimizzato per rilevare le lesioni alla base dell'epilessia poichè le immagini ottenute di routine spesso non consentono di riconoscere lesioni più piccole e vengono refertate come normali. (34) Il riconoscimento delle lesioni corticali impercettibili spesso si ottiene grazie all'utilizzo di immagini 3D di risonanza magnetica con ripartizione sottile, un'elevata risoluzione delle immagini e l'analisi dell'encefalo nel suo complesso tramite ricostruzione multiplanare (MPR). La MPR basata su sezioni rettilinee convenzionali tuttavia può comportare l'impressione che la corteccia sia più spessa di quello che è nella realtà, pertanto sussistono delle limitazioni. (35) Per ridurre l'effetto del volume parziale, dovuto al fatto che nello stesso voxel ci sono tessuti diversi, si consiglia di utilizzare sequenze tridimensionali con voxel di dimensioni uguali di 1mm o anche meno. L'utilizzo di immagini 3D con voxel isotropi e senza differenza tra una sezione e l'altra elimina la necessità di protocolli sindrome-specifici e si è elaborato così il protocollo HARNESS-MRI. (32)

L'Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences (HARNESS-MRI) è applicabile sia negli adulti sia nei bambini e consente la rilevazione di lesioni non visibili tramite la neuroradiologia convenzionale; combinandolo con la post processazione ha la potenzialità di trasformare le lesioni MRI-negative in lesioni MRI-positive, consentendo così a più pazienti di accedere alla chirurgia e a tutti i benefici ad essa correlati. Il protocollo HARNESS-MRI prevede tre acquisizioni, ciascuna della durata di 7-10 minuti per un totale di circa 30 minuti di esame, ed è ottimizzato per gli scanner da 3 Tesla. Delle tre sequenze previste la prima è ad alta risoluzione 3D pesata in T1. La seconda è una sequenza 3D ad alta risoluzione FLAIR, la migliore per le alterazioni di segnale come le iperintensità dovute a gliosi o ad un aumentato spazio extracellulare. Per via della mielinizzazione incompleta, le immagini FLAIR non sono sensibili per la patologia epilessia-associata in neonati e bambini al di sotto dei 24 mesi. La terza è una sequenza pesata in T2 coronale in 2D, esame di scelta per indagare la struttura interna dell'ippocampo. Se dovesse esserci il sospetto di malformazione vascolare, processo infettivo o neoplasia, sarebbe opportuno completare l'esame con l'utilizzo del gadolinio. Inoltre, le immagini dovrebbero sempre essere valutate alla luce dell'eventuale evoluzione del quadro clinico-elettrico, in particolare in presenza di inspiegabile aumento di frequenza delle crisi, declino cognitivo rapido e comparsa o peggioramento di sintomatologia psichiatrica. (32)

Anche se il protocollo MRI è appropriato, l'interpretazione dipende pesantemente dall'esperienza in imaging di epilessia di chi referta le immagini. Infatti, nonostante l'avanzamento tecnico, nel 30-50% la visualizzazione di routine delle immagini MRI non consente una diagnosi con un sufficiente grado di sicurezza. (32) Pertanto, oltre all'impiego

di protocolli MRI specifici per l'epilessia è necessario che le immagini siano interpretate da neuroradiologi esperti e consapevoli di dove potrebbe essere localizzato il focus epilettogeno sulla base della clinica. (36) Questo è dimostrato dal fatto che complessivamente l'accuratezza della localizzazione di lesioni focali da parte di neuroradiologi non esperti nell'ambito di MRI standard è del 39%, l'accuratezza di neuroradiologi esperti nelle immagini MRI standard è del 50% e l'accuratezza di neuroradiologi esperti con un protocollo MRI epilessia-dedicato è del 90%. (37) Inoltre, un'analisi postprocessuale eseguita tramite algoritmi automatizzati basati sul machine learning può individuare anomalie strutturali altrimenti impercettibili in pazienti negativi all'imaging MRI grazie alla quantificazione delle caratteristiche anatomiche dell'encefalo senza il bisogno di misure manuali che richiedono tempi lunghi o di valutazioni visive soggettive. (36)

L'MRI ha elevate sensibilità e specificità per le malformazioni dello sviluppo corticale. Per quanto riguarda la FCD, essa può essere localizzata in qualsiasi parte della corteccia. Tra i reperti riportati si annotano un aumentato spessore della corteccia, una sfocatura dell'interfaccia tra la sostanza grigia e la sostanza bianca (reperto normale durante la fase di maturazione cerebrale postnatale), assottigliamento della corteccia, atrofia cerebrale localizzata. (38)

La FCD di tipo I può presentarsi con lieve iperintensità della sostanza bianca nelle sequenze T2/FLAIR e perdita della differenziazione tra sostanza grigia e sostanza bianca, anche se in molti pazienti la MRI non mostra anomalie della sostanza bianca. Può in aggiunta mostrare un lieve aumento dello spessore corticale, un giro abnorme nella forma ed un solco profondo. Può anche presentarsi come perdita di volume e corteccia sottile. (31)

La FCD di tipo II si riscontra frequentemente nelle aree extra-temporali, in particolare nel lobo frontale. Essa si evidenzia per una serie di cambiamenti morfologici che vanno dalle lesioni displastiche, riconosciute facilmente anche con tecniche MRI convenzionali, alle anomalie minori di struttura, spesso non riconosciute perchè si presentano come piccole aree di modesto ispessimento e/o perdita di demarcazione tra sostanza grigia e sostanza bianca. In particolare, il tipo IIA spesso non mostra grandi alterazioni all'imaging e non presenta un segnale iperintenso nella sequenza FLAIR. Il tipo IIB invece ha come caratteristica principale un'iperintensità di segnale in FLAIR nella sostanza bianca sottocorticale con una forma a cuneo che si estende dalla corona di un giro o dal fondo di un solco fino alla superficie ependimale del ventricolo ipsilaterale. Nelle immagini pesate in T1, sempre per quanto riguarda la FCD di tipo IIB, si osserva una sfumatura nella giunzione tra la sostanza bianca e quella grigia, spesso maggiormente pronunciata rispetto alla sfumatura riscontrata nella FCD di tipo I. (31,38)

Una volta scoperta una lesione all'MRI, il paziente dovrebbe fare riferimento ad un centro specializzato nella chirurgia dell'epilessia per valutarne l'eleggibilità all'intervento. Il trattamento chirurgico per l'epilessia continua ad essere sottoutilizzato, probabilmente per un insieme di mancanza di consapevolezza di medici generici e neurologi, una percezione sbagliata dei rischi in relazione ai benefici della procedura e disinformazione del paziente e della sua famiglia, dubbiosi sull'efficacia dell'intervento e sulla sua sicurezza. (39) Per questo motivo sarebbe opportuno che qualsiasi paziente con epilessia resistente alla terapia farmacologica consultasse un centro specializzato. Nella realtà questo avviene raramente e nelle poche occasioni in cui è fatto, i pazienti giungono al centro anche più di 20 anni dopo

l'insorgenza di crisi abituali. (40) Nei pazienti con lesioni all'MRI o all'istopatologia le probabilità di diventare liberi da crisi epilettiche dopo la chirurgia sono 2,5 volte maggiori. (41) Attualmente la chirurgia è uno strumento estremamente importante per il trattamento dell'epilessia farmaco-resistente e ha come obiettivo ridurre il numero delle crisi, evitare effetti collaterali conseguenti alla chirurgia stessa e, per quanto possibile, migliorare la qualità di vita. (42) Secondo lo studio controllato randomizzato condotto da Wiebe e colleghi, nei pazienti con epilessia ad insorgenza nel lobo temporale la remissione ad un anno è significativamente più alta in chi è stato sottoposto a chirurgia rispetto a chi ha ricevuto esclusivamente una terapia di tipo medico (58% vs 8%). (43) Per quanto riguarda invece la qualità di vita, lo studio RCT eseguito da Fiest e colleghi ha dimostrato che a 6 e 12 mesi dall'intervento il gruppo sottoposto a chirurgia mostra un miglioramento significativo in termini di qualità di vita valutando parametri specifici per l'epilessia se paragonato al gruppo che ha ricevuto il solo trattamento farmacologico. (44) Al momento, i metodi che ritroviamo all'interno del trattamento chirurgico per l'epilessia sono la chirurgia resettiva, che può essere unilobare, multilobare o emisferectomia ed è tra le opzioni principali nella terapia dell'epilessia farmaco-resistente con focus nel lobo temporale mesiale, la chirurgia palliativa, che ha lo scopo di impedire la diffusione della scarica alla base della crisi epilettica e che viene impiegata nei pazienti in cui il trattamento resettivo è fallito o in quelli considerati inadatti al trattamento radicale, e la neurostimolazione. (42) Durante gli ultimi anni la chirurgia resettiva convenzionale è avanzata molto grazie all'approccio odotopico associato ad una conoscenza maggiore della neuroplasticità nell'epilessia e all'elaborazione di una mappatura funzionale durante la stereoelettroencefalografia o durante l'intervento da svegli. Ci sono poi nuovi approcci chirurgici che sono stati impiegati nell'epilessia correlata alla

malformazione dello sviluppo corticale: la chirurgia stereotassica, la termocoagulazione stereotassica monopolare multipla e la termoterapia laser interstiziale (LiTT). Queste tecniche hanno dimostrato risultati promettenti ma gli studi controllati non hanno ancora fornito nuovi algoritmi terapeutici evidence-based. (45)

Nell'ambito delle malformazioni corticali, per quanto riguarda la FCD la principale opzione terapeutica è la chirurgia, che dovrebbe coinvolgere un team multidisciplinare con l'esperienza di riconoscerle. La gestione del paziente con epilessia correlata alla FCD include indagini preoperatorie finalizzate alla correlazione tra dati elettroclinici, MRI cerebrale ed eventualmente FDG PET in co-registrazione, poi un'analisi multidisciplinare dell'anatomia tridimensionale dell'encefalo del paziente per una pianificazione precisa dell'intervento ed infine l'identificazione intraoperatoria della superficie e dell'anatomia sottocorticale usando la neuronavigazione e la mappatura corticale e sottocorticale. Anche la gestione postoperatoria del paziente richiede un approccio multidisciplinare. Quando il paziente ricade, più spesso la causa è la discordanza tra la localizzazione alla MRI e i reperti all'EEG e una resezione subottimale del tessuto displastico. La FCD di tipo I ha un outcome peggiore rispetto a quella di tipo II probabilmente per via di alterazioni strutturali più diffuse e la conseguente difficoltà nel delineare la zona epilettogena, portando così ad una resezione incompleta. (46) Circa il 60% dei pazienti con FCD ed epilessia resistente dal punto di vista farmacologico va in remissione dopo chirurgia, con un tasso dell'80% di libertà dalle crisi in caso di resezioni complete contro il 20% delle resezioni incomplete, la cui causa principale è il rischio di un deficit neurologico inaccettabile. (47)

1.3 RUOLO DELLA FDG PET E SUA MODALITA' DI ESECUZIONE NELLE EPILESSIE REFRATTARIE

I rapidi progressi nelle tecniche di neuroimaging hanno ampliato le nostre possibilità di indagare la patologia epilettica tramite metodi di ricerca non invasivi. L'utilizzo di una metodica piuttosto che di un'altra dipende dal contesto e dal quesito clinico cui si deve rispondere. La PET, tecnica di neuroimaging che fornisce risultati soddisfacenti riguardanti il funzionamento molecolare del cervello in esseri umani in vita, si è dimostrata un metodo disponibile non invasivo e il tracciante che più viene utilizzato nell'epilessia è il [¹⁸F]2-fluoro-2-desossi-D-glucosio. Oltre a questo tracciante, ha dimostrato risultati promettenti anche il ligando del recettore GABA-A: [¹¹C]FMZ. (48) La captazione del glucosio è correlata alla funzione neuronale e sinaptica ma dipende anche dal consumo di glucosio da parte degli astrociti che interagiscono con i neuroni, dal trasporto mediato dal GLUT-1 attraverso la barriera emato-encefalica e dall'attivazione della microglia in caso di stati infiammatori. (49)

Il ruolo della [¹⁸F]FDG PET si è ben affermato durante gli anni sia per la localizzazione del focus sia per la comprensione della fisiopatologia dell'epilessia. Combinare simultaneamente le due tecniche di imaging permette di avere maggiore sensibilità nell'individuare il possibile focus epilettico; lo scanner ibrido PET/MRI mette insieme l'elevata capacità di differenziare i diversi componenti dei tessuti dell'MRI con la caratterizzazione metabolica della PET che fornisce ulteriori informazioni circa la localizzazione in un unico esame. (50) La [¹⁸F]FDG PET è diventata la tecnica funzionale interictale più utilizzata. (51,52) In particolare, la

[¹⁸F]FDG PET è raccomandata quando le altre indagini strumentali dei protocolli di valutazione pre-chirurgica, ossia MRI, EEG di routine e VEEG sono inconclusivi quindi si rivela fondamentale nei casi di epilessia farmaco-resistente causata da lesioni MRI negative, come possono essere la displasia corticale focale negli adulti o la mielinizzazione incompleta ed una scarsa differenziazione tra sostanza grigia e sostanza bianca nei bambini. (52,53) Circa un quarto dei pazienti con epilessia farmaco-resistente che fanno la valutazione pre-chirurgica ha immagini all'MRI negative, ossia non lesionali, equivoche o discordanti rispetto ai dati EEG. (50) L'utilità della [¹⁸F]FDG PET nella diagnostica pre-chirurgica dell'epilessia è confermata dal fatto che i casi negativi all'MRI presentano un outcome postchirurgico assimilabile a quello dei casi positivi all'MRI se la [¹⁸F]FDG PET mostra dati concordi alla localizzazione tramite EEG. (54)

Affinchè i dati ricavati tramite [¹⁸F]FDG PET siano affidabili bisogna considerare che il tempismo di acquisizione delle immagini è cruciale per evitare lo stato dinamico post-ictale che complicherebbe l'interpretazione. Il focus epilettico si mostra tipicamente ipometabolico nella fase interictale, mentre nelle fasi critica e post-critica può risultare ipermetabolico. (53) L'ipermetabolismo nella fase critica può essere correlato all'energia consumata durante l'attività epilettica mentre nella fase postcritica sembra essere una conseguenza della spesa energetica dei circuiti inibitori per ristabilire la normale polarizzazione di membrana e l'omeostasi chimica. (55) Per questo può succedere che la [¹⁸F]FDG PET porti ad una lateralizzazione sbagliata perchè l'interpretazione si basa sull'ipometabolismo relativo alla zona controlaterale ma solo durante la fase intercritica si può essere sufficientemente certi che il focus epilettico mostri un diminuito metabolismo glucidico focale, conseguente ad una

serie di meccanismi ancora oggetto di discussione. Perciò, al fine di non inficiare l'esame, è necessario tenere in considerazione che il metabolismo cerebrale del glucosio nelle crisi focali impiega almeno 24 ore per tornare al suo stato basale di ipometabolismo e nelle crisi che da focali diventano bilaterali servono almeno 48 ore. (53) Tanti però tra i bambini valutati per chirurgia dell'epilessia hanno un'elevata frequenza di crisi con multiple crisi al giorno per cui non è possibile in questi casi eseguire l'esame dopo 24 ore senza alcun segno clinico di crisi. (56)

Altra considerazione da fare è che nonostante la [¹⁸F]FDG PET sia piuttosto efficace nel dedurre la localizzazione della zona di origine della crisi, spesso mostra un'area di ipometabolismo più estesa del reale focus epilettico, come dimostrato all'EEG e all'MRI, perchè nell'epilessia il diminuito metabolismo del glucosio rispecchia il grado di disfunzione cerebrale che può essere dovuto ad una perdita di input sinaptici. (50) Grazie al confronto con le zone definite tramite SEEG si è scoperto che l'organizzazione dell'ipometabolismo visibile alla PET si basa principalmente sull'organizzazione spaziale dell'epilettogenesi, mostrando una diminuzione massima di metabolismo glucidico nella zona della lesione vera e propria e un ipometabolismo sempre meno accentuato passando dalla zona epilettogena a quella di propagazione fino ad arrivare a zone non coinvolte circostanti che si presentano come normometaboliche. (57) Utilizzando co-registrazioni di MRI ad alta risoluzione, FDG PET ed elettrodi sottodurali si è visto che in realtà sia gli elettrodi implicati nell'origine della crisi sia quelli coinvolti nella propagazione sono spesso localizzati nella parte esterna dell'area ipometabolica e non nel suo centro. (56) Oltre all'ipometabolismo della zona di origine della crisi (SOZ) e quella di propagazione della scarica, si riscontra anche una

diminuzione globale del metabolismo del glucosio della sostanza grigia cerebrale di circa il 20-25 % rispetto ai soggetti di controllo. (58) I meccanismi fisiopatologici alla base dell'ipometabolismo dei pazienti con epilessia del lobo temporale continuano ad essere oggetto di discussione. Molteplici studi hanno fallito nel dimostrare una chiara relazione tra la perdita ippocampale neuronale, con associata atrofia, e l'ipometabolismo intercritico. Questo sembra essere correlato alla capacità di ossidazione del glucosio del sottostrato ippocampale CA3 che determina una compromissione del metabolismo ossidativo. (59) In generale, sembra che i fattori che contribuiscono a determinare l'ipometabolismo siano il genere, la durata dell'epilessia, l'età di insorgenza e la frequenza delle crisi. Per quanto riguarda la sclerosi ippocampale, l'attore principale dell'ipometabolismo ipsilaterale è l'estensione del network epilettogeno quindi c'è uno stretto legame tra la topografia dell'ipometabolismo e il pattern elettroclinico. (60)

Nel complesso, l'ipometabolismo focale o regionale alla [¹⁸F]FDG PET è stato riscontrato nel 62% dei pazienti; in particolare nel 77% dei pazienti con epilessia del lobo temporale e nel 56% dei pazienti con epilessia extratemporale (54). La metodica si è dimostrata utile per selezionare i candidati alla chirurgia fino al 47% dei casi e più efficace nell'epilessia del lobo temporale rispetto a quella extratemporale. (50)

Per quanto riguarda l'epilessia del lobo temporale, sia la sensibilità sia la specificità della PET nel localizzare il focus sono del 95%. (61) In generale, è possibile vedere altre regioni di ipometabolismo oltre al focus nei pazienti epilettici. Il significato di queste aree di ipometabolismo non è sempre facile da determinare. Nei pazienti con epilessia del lobo temporale unilaterale, si segnala un ipometabolismo prefrontale intercritico associato ad un

lieve declino cognitivo, rivelato tramite un'analisi che ha tenuto conto di misure di intelligenza verbali e di performance. L'asimmetria metabolica prefrontale si riscontra più frequentemente in pazienti con epilessia del lobo temporale sinistro, se questo è dominante, e in pazienti che presentano una storia di crisi secondariamente generalizzate. (62) Inoltre, è stato dimostrato che il declino cognitivo si associa anche ad un ipometabolismo dei circuiti mesiali frontoparietali, probabilmente a causa di una disconnessione con l'ippocampo affetto. (63) Un diminuito metabolismo glucidico in entrambi i lobi temporali può riflettere uno stadio avanzato della patologia poichè significa che non funzionano più i meccanismi inibitori dell'emisfero controlaterale, ma se le modifiche bilaterali non si vedono all'MRI i pazienti possono comunque essere sottoposti ad intervento chirurgico con successo. Nell'ipometabolismo temporale bilaterale si riscontra un deficit mnesico associato ad un maggiore rischio di ulteriore declino postoperatorio. (64) Un ipometabolismo delle aree temporo-occipitali può essere associato con deficit nel richiamare le parole. Le difficoltà nel richiamare i nomi riguardano sia compiti che includono le immagini sia compiti di definizione, ma nelle immagini la performance risulta essere peggiore. Inoltre, la performance è peggiore nei pazienti che presentano epilessia del lobo temporale sinistro rispetto ai pazienti affetti da epilessia del lobo temporale di destra. (65) Il polo temporale sinistro sembra essere implicato anche nel riconoscere e nominare volti famosi, compiti deficitari nei pazienti che presentano un'epilessia localizzata in tale lobo, a differenza dei pazienti affetti da epilessia del lobo temporale di destra in cui il richiamo lessicale e semantico non dimostra avere alterazioni significative correlate. (66) Quando si riscontrano sintomi somatoestesici ed emotivi solitamente si collegano scariche epilettiche del complesso di ippocampo ed amigdala, il cui coinvolgimento è dimostrato tramite studi stereo-

elettroencefalografici, e un ipometabolismo altamente significativo nella corteccia insulare principalmente ipsilaterale. Questo ipometabolismo non dimostra relazioni con l'outcome postoperatorio. (67) L'outcome postoperatorio si è dimostrato essere peggiore in particolare quando l'asimmetria del metabolismo talamico è controlaterale rispetto a quella del lobo temporale. (68)

Per quanto riguarda l'epilessia extratemporale, la performance della [¹⁸F]FDG PET è inferiore rispetto ai casi di epilessia del lobo temporale. Secondo uno studio prospettico condotto da Tomàs e colleghi, la [¹⁸F]FDG PET ha sensibilità dell'80% e specificità del 95% in contesto pre-chirurgico. (61) Secondo invece studi retrospettivi, la sensibilità si aggira intorno al 55%. (69) Nell'epilessia del lobo frontale la sensibilità della [¹⁸F]FDG PET è del 73% nei pazienti che presentano lesioni strutturali e minore (36%) nei pazienti che non mostrano lesioni all'MRI. (70) Nell'epilessia del lobo parietale, che può manifestarsi con aura antecedente le crisi, principalmente di tipo somatosensitivo o di tipo affettivo, movimenti automatici, crisi di tipo fonatorio e movimenti semplici, l'outcome è favorevole nella maggior parte dei pazienti, in particolare in quelli che presentano lesioni all'MRI e concordanza di diversi strumenti diagnostici. (71) La [¹⁸F]FDG PET si rivela utile anche nel confermare la localizzazione del focus epilettico quando si trova nel lobo occipitale nei casi negativi all'MRI (72).

Il riscontro di un ipometabolismo focale alla [¹⁸F]FDG PET, la presenza di spikes focali intercritici e la concordanza delle valutazioni pre-chirurgiche sono un forte indicatore positivo di libertà postoperatoria dalle crisi. (73) Sono stati identificati diversi fattori predittivi di outcome chirurgici favorevoli che possono aiutare nel selezionare i candidati

ottimali per il trattamento resettivo. Tra i fattori prognostici indipendenti individuati tramite analisi multivariata si annoverano la presenza di aura, che nei pazienti con crisi focali si suppone indichi la parte del cervello da cui parte la scarica epilettica, e la resezione completa delle aree di insorgenza della scarica con spikes intercritici frequenti. (74) Tra i fattori prognostici negativi si trova l'estensione globale dell'ipometabolismo che quindi si riscontra anche distante dalla zona epilettogena. (57)

A volte, alla [¹⁸F]FDG PET intercritica è possibile anche osservare dei foci ipermetabolici che possono essere corticali o sottocorticali. In generale, l'aumento di captazione glucidica alla PET può essere associato con diverse malformazioni dello sviluppo corticale, siano esse bilaterali, diffuse o focali; un esempio di ipermetabolismo è la presenza di sostanza grigia eterotopica a causa di un'alterata migrazione neuronale durante lo sviluppo corticale. (75) Un ipermetabolismo interictale è stato occasionalmente riportato anche in caso di bambini con epilessia del lobo temporale farmaco-resistente, nei nuclei lenticolari di bambini con spasmi infantili e nel talamo controlaterale alla gliosi mesiale in pazienti affetti da epilessia refrattaria del lobo temporale. (55) Le cause alla base dell'ipermetabolismo intercritico non sono ancora chiare. (75) L'ipermetabolismo interictale potrebbe essere dovuto ad un'iperattività del circuito neuronale che predispone alla genesi o alla propagazione della scarica epilettica o potrebbe essere determinato da circuiti inibitori attivati al fine di prevenire la diffusione della scarica epilettica originata da una zona epilettogena localizzata. (55)

Oltre che per la localizzazione di lesioni negative all'MRI, la [¹⁸F]FDG PET si è dimostrata un efficace metodo non invasivo per guidare il posizionamento degli elettrodi intracranici e per ridurre il numero di pazienti che richiedono un EEG invasivo (76), nonchè per la

valutazione dello stato funzionale del resto della corteccia, che può rivelarsi utile come predittore dell'outcome cognitivo dopo resezione. (77) Infatti, nonostante il posizionamento di elettrodi invasivi sia il gold standard per localizzare il focus epilettogeno, è una procedura che richiede un ulteriore intervento chirurgico e fornisce informazioni limitate all'area coperta dagli elettrodi. (78)

La [¹⁸F]FDG PET fornisce dunque informazioni importanti per pianificare la strategia di trattamento e per prevedere l'outcome post-chirurgico delle crisi. Nei pazienti pediatrici con FCD in particolare è fondamentale individuare e resecare completamente l'intera regione displastica corticale perchè è proprio l'estensione della resezione la variabile più forte nel definire l'outcome postchirurgico. Nella maggior parte dei casi in cui riscontriamo un outcome sfavorevole questo è dovuto ad una sovrapposizione delle regioni displastiche corticali con regioni eloquenti. (79)

Le immagini ottenute tramite [¹⁸F]FDG PET nei pazienti pediatrici affetti da epilessia sono prevalentemente valutate a livello visivo, ma poichè il normale consumo di glucosio da parte del cervello è fortemente età-correlato nei bambini e negli adolescenti, questo approccio può risultare soggettivo ed operatore-dipendente. Ciò potrebbe spiegare perchè sono riportate performance molto variabili della [¹⁸F]FDG PET nei diversi centri. Per ovviare a queste differenze di interpretazione, potrebbe essere utile un sistema di quantificazione basato su un software per meglio definire l'area epilettogena nei pazienti pediatrici con epilessia focale. Bisogna però sottolineare che questi sistemi sono stati testati esclusivamente in bambini con più di 6-8 anni (80) per cui i dati semiquantitativi che se ne ricavano devono essere interpretati tenendo in considerazione anomalie di metabolismo significativamente anomale

rispetto a quelle riscontrate nei controlli di pari età e solo combinandoli con la valutazione visiva. (49,81) Una delle sfide principali pertanto è l'utilizzo di un database di riferimento e di una guida adattata all'età del soggetto indagato, in particolare se i pazienti sono bambini o adolescenti. (80)

Le immagini ricavate alla [¹⁸F]FDG PET devono essere esaminate criticamente prima dell'interpretazione per verificare la presenza di artefatti da movimento. Importante anche considerare alterazioni morfologiche note per interpretare globalmente i dati ritrovati per cui è d'aiuto unire le immagini PET a quelle MRI ottenute non più di sei mesi prima o tramite sistemi PET/MRI. (49) I sistemi PET/MRI forniscono immagini acquisite nelle stesse condizioni fisiologiche e fisiopatologiche consentendo un confronto appropriato, utile in particolare nell'epilessia dal momento che gli eventi che avvengono in questa patologia sono parossistici e il sistema ibrido consente di cogliere l'avvenimento in contemporanea tramite ciascuna delle due metodiche. (82)

In caso di presenza di elettrodi per il monitoraggio EEG possono verificarsi artefatti di carattere attenuativo che potrebbero impattare sulla quantificazione perciò bisogna tenerne conto mentre si interpretano le immagini. Se invece la valutazione delle immagini è esclusivamente visiva, la presenza di elettrodi EEG sembra non alterare la diagnosi. (83)

L'analisi visiva dovrebbe valutare sistematicamente tutte le regioni del cervello utilizzando l'asimmetria come principale criterio di anormalità. L'analisi visiva può essere raffinata utilizzando un indice di asimmetria corretto per anatomia, metodo che evidenzia l'asimmetria inter-emisferica nelle immagini FDG senza l'influenza dell'asimmetria anatomica. (84) Anche la post-elaborazione dei dati forniti dalla PET che tiene in considerazione gli effetti

parziali del volume può rivelarsi utile per guidare una seconda visualizzazione dell'immagine al fine riscontrare asimmetrie o riduzioni focali (85) e il rilevamento della FCD può essere ulteriormente migliorato tramite apprendimento automatico con campionamento multimodale delle caratteristiche. (86)

2 STUDIO SPERIMENTALE

2.1 SCOPO DEL LAVORO

Il ruolo rivestito dall'esecuzione dell'EEG in contemporanea alla captazione del tracciante [¹⁸F]FDG nell'acquisizione delle immagini PET ancora non è chiaro; i dati di letteratura sono in parziale disaccordo circa la sua utilità. Secondo alcuni studi, infatti, il dato elettroencefalografico migliorerebbe l'interpretazione dell'esame (87,88), mentre altri lavori parrebbero smentirla. (89)

L'obiettivo di questo studio è riportare una serie di casi pediatrici di epilessia focale potenzialmente candidabili alla chirurgia in cui l'EEG è stato effettuato in corso di acquisizione del tracciante. L'obiettivo è di fornire alcuni esempi di come i dati elettroencefalografici possano aiutare nell'analisi qualitativa delle immagini [¹⁸F]FDG PET. L'analisi visiva delle immagini [¹⁸F]FDG PET è stata svolta da medici nucleari esperti conoscendo l'anamnesi dei pazienti, con le rispettive manifestazioni cliniche delle crisi, e i dati provenienti dalle MRI eseguite in precedenza, ma in cieco rispetto alle informazioni fornite dall'EEG. In seguito si è confrontata l'analisi visiva delle immagini [¹⁸F]FDG PET con i dati emersi all'EEG per valutare, alla luce delle informazioni elettroencefalografiche riguardanti eventuali attività critiche o intercritiche, la relazione tra queste e l'alterazione del metabolismo osservata.

Lo studio è stato costruito in modo da mimare il più possibile la corrente pratica clinica ed in particolar modo volto all'investigazione dei, seppur rari, casi di relativo ipermetabolismo.

2.2 PAZIENTI

I pazienti selezionati per lo studio sono pazienti pediatriche affette da epilessia focale farmaco-resistente e avviate ad un percorso prechirurgico presso il centro epilessia dell'IRCCS Istituto G. Gaslini di Genova o presso il centro per l'epilessia Munari di Milano. I pazienti sono afferiti presso la medicina nucleare dell'IRCCS Policlinico S. Martino al fine di essere sottoposti alla [¹⁸F]FDG PET. L'esame è stato effettuato nell'ambito delle indagini necessarie per la valutazione prechirurgica per l'epilessia

Sono stati raccolti retrospettivamente dati dalle indagini PET e EEG effettuate dal 2014 al 2023 in tutti i pazienti avviate a valutazione prechirurgica per l'epilessia e che sono afferiti consecutivamente alla medicina nucleare dell'IRCCS Ospedale San Martino.

2.3 ACQUISIZIONE EEG

Un tecnico di neurofisiopatologia esperto in epilessia ha effettuato la registrazione EEG di ogni paziente. La registrazione veniva avviata circa 10 minuti prima dell'iniezione del radiofarmaco e proseguita per ulteriori 20 minuti, per un totale di circa 30 minuti. La registrazione del tracciato EEG è stata effettuata presso la medicina nucleare dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino mediante elettroencefalografo portatile.

La registrazione EEG è stata effettuata mediante montaggio a 19 canali secondo la regola 10-20 (FP1, FP2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, O1, O2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, Fz, Cz, Pz) (Figura 1).

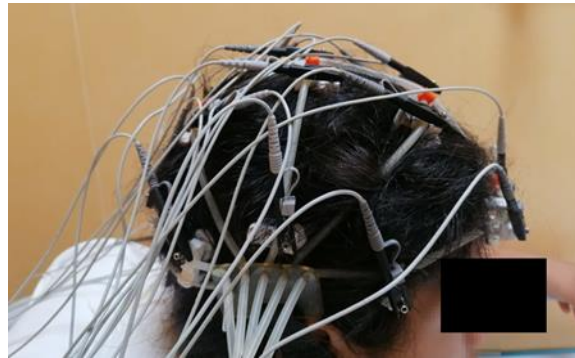


Figura 1 Cuffia preposita posizionamento elettrodi EEG

Durante l'acquisizione del tracciato il paziente è stato monitorato clinicamente dal tecnico di neurofisiopatologia esperto per evidenziare eventuali episodi critici e/o episodi motori subclinici.

Il tracciato EEG è stato poi rivalutato da un epilettologo dell'IRCCS Ospedale policlinico San Martino.

I tracciati sono stati analizzati mediante analisi visiva e la presenza di grafoelementi intercritici è stata quantificata. La quantificazione dei grafoelementi intercritici è stata effettuata in due modi indipendenti: i) in modo semi-quantificato, mediante score attribuito in maniera soggettiva da 0 a 3 (0 no anomalie intercritiche, 1 rare anomalie intercritiche, 2

frequenti, 3 abbondanti) (figura 2) e ii) in maniera semi-automatica mediante calcolo dello spike-rate, come descritto di seguito.

Punteggio	Anomalie intercritiche
0	nessuna
1	rare
2	frequenti
3	abbondanti

Figura 2 Quantificazione grafoelementi intercritici in modo semi-quantificato

2.3.1 CALCOLO DELLO SPIKE-RATE

Lo spike-rate è stato calcolato in maniera semi-automatica. L'utilizzo di una metodologia semi-automatica permette da un lato di ottimizzare i tempi dell'analisi, dall'altro di rendere più oggettiva la conta delle anomalie intercritiche rispetto la conta manuale.

In breve, i grafoelementi intercritici sono stati anzitutto valutati visivamente da un epilettologo. Un numero tra 5 e 10 grafoelementi sono stati selezionati manualmente e mediati utilizzando come indicatore l'apice del grafoelemento. La media ottenuta è stata quindi utilizzata come template per la ricerca automatica degli ulteriori grafoelementi all'interno della registrazione. La ricerca automatica e la mediazione sono state effettuate mediante il software mediacale BESA (<https://www.besa.de/>) (figura 3). In caso di assenza o numero di grafoelementi minore di cinque, l'analisi è stata effettuata visivamente.

Il numero assoluto di anomalie intercritiche nel tracciato è stato infine normalizzato per la durata della registrazione al fine di ottenere lo spike-rate secondo la seguente formula:

SPIKE-RATE = NUMERO DI ANOMALIE INTERCRITICHE/MINUTI TRACCIATO

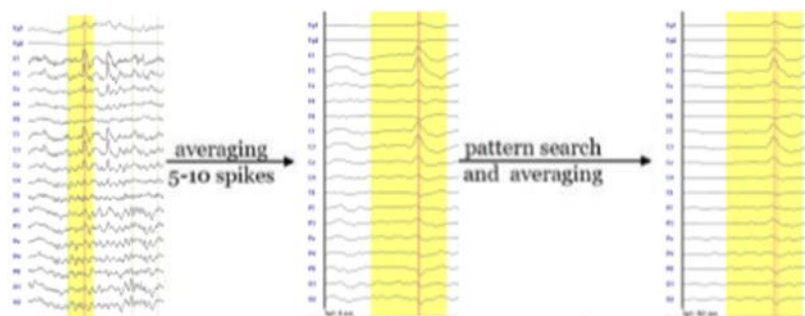


Figura 3 Analisi semiautomatica dello spike-rate: dopo aver selezionato manualmente 5-10 grafoelementi, la cui media è stata utilizzata come template per la ricerca automatica, sono state effettuate ricerca automatica e mediazione mediante software mediacale BESA

2.4 ACQUISIZIONE DELLA [¹⁸F]FDG PET

La [¹⁸F]FDG PET cerebrale è stata eseguita secondo le linee guida dell'European Association of Nuclear Medicine (EANM). (49)

Per l'acquisizione delle immagini e la loro ricostruzione i pazienti hanno eseguito un digiuno di almeno sei ore prima dell'esame al fine di ottenere una glicemia inferiore a 180 mg/l. Dopo aver verificato di aver raggiunto tale valore, i pazienti sono rimasti per dieci minuti in una stanza buia e silenziosa con gli occhi chiusi ma senza alcun tipo di tappo nelle orecchie, in seguito sono stati iniettati 185-250 Mbq di [¹⁸F]FDG attraverso un accesso venoso. I pazienti, dopo l'iniezione, sono rimasti trenta minuti nella stessa stanza prima di essere trasferiti nella stanza della PET. In tale contesto veniva eseguito l'EEG come descritto. Quindici minuti dopo è iniziata la scansione PET, che è durata complessivamente dieci

minuti. Per limitare i movimenti del capo sono stati utilizzati supporti per la testa in policarbonato.

Per l'acquisizione delle immagini è stato usato un sistema PET/TC Biograph Hi-rez (Siemens, Monaco, Germania) con una matrice 256x256 in modalità tridimensionale, un campo assiale di 16,2 cm e una risoluzione spaziale nel piano di 5,8 mm di ampiezza massima a metà campo (FWHM).

Infine, per ricostruire le immagini in voxel della misura di 1.33x1.33.3.00 mm, è stato utilizzato l'algoritmo OSEM, il cui fine è massimizzare l'aspettativa del sottoinsieme ordinato.

2.5 ANALISI VISIVA DELLA [¹⁸F]FDG PET

Dopo aver eseguito la scansione PET, le immagini acquisite sono state analizzate visivamente da due medici nucleari esperti.

I medici nucleari che hanno svolto l'analisi avevano a disposizione la storia clinica dei pazienti, comprensiva di frequenza delle crisi, il dato anamnestico di una crisi nelle 48 ore precedenti, semeiologia delle crisi e le immagini MRI, ma erano in cieco rispetto ai dati elettroencefalografici.

Gli esperti hanno ricercato aree di ipometabolismo o ipermetabolismo nelle immagini [¹⁸F]FDG PET in relazione alla rispettiva area controlaterale e dello stesso lobo, confrontando i reperti con le informazioni estrapolate dalle MRI. Le aree di relativo iper/ipometabolismo sono state inoltre localizzate a livello sublobare secondo la seguente divisione (figura 4):

AREA	EMISFERO	SEDE
F	sn	lat
T	dx	mes
P		ant
O		post
CRB		
BG		
Thal		
Insula		

Figura 4 Ant= anteriore, BG=gangli basali CRB= cervelletto, Dx= destro, FCD= displasia corticale focale, F= frontale, lat= laterale, mes= mesiale, O= occipitale, P= parietale, post= posteriore, sn= sinistro, T= temporale, Thal= talamico

2.6 RISULTATI

Sono stati arruolati 40 pazienti (età media: 9 anni; range: 1-19, 24 femmine), 29 sono stati sottoposti a chirurgia dell'epilessia (media: 0,725; range: 0-1).

Tra i 29 operati 17 sono risultati affetti da displasia corticale focale a seguito dell'analisi istologica eseguita sui campioni chirurgici (media: 0,65; range: 0-1), di cui 4 FCD tipo I, 11 FCD tipo II (6 FCDIIa, 4 FCDIIb e 1 FCDII), 2 FCD tipo III. Di 3 non si è potuto effettuare l'analisi istologica e i restanti 9 sono risultati affetti da neoplasie o gliosi. Tra i pazienti non operati, 2 si ritengono essere affetti da FCD sulla base dei dati ottenuti dalle indagini strumentali.

Nella tabella di seguito si sintetizzano i risultati sopra descritti (tabella 1).

	Sesso	Età PET	FCD_1Y	Operato_1Y	Istologico
pt1	F	10	1	1	FCDIib
pt2	M	15	1	1	FCDIib
pt3	F	6	0	0	NA
pt4	F	16	0	1	Gliosi
pt5	M	12	0	0	NA
pt6	M	10	0	1	Neoplasia glio-neuronale
pt7	M	14	0	1	Angioma cavernoso
pt8	F	3	1	1	FCDI
pt9	F	12	0	0	NA
pt10	M	4	0	0	NA
pt11	F	8	1	1	FCDIa
pt12	F	16	1	1	FCDIIa
pt13	F	9	1	1	FCDIib
pt14	M	17	0	1	Basso grado
pt15	M	6	1	1	FCDIIa
pt16	F	6	1	1	FCDIIa
pt17	F	16	1	1	FCDIIIa
pt18	F	5	0	1	Infiamm/gliosi
pt19	F	2	1	1	FCDIb
pt20	M	14	1	1	FCDIib
pt21	F	9	1	1	FCDIIa
pt22	F	4	1	1	FCDIa
pt23	F	12	na	0	Displasia
pt24	F	19	na	0	Displasia
pt25	M	6	1	1	FCDIIIa con HS
pt26	M	17	0	0	NA
pt27	F	11	1	1	FCDII
pt28	M	5	na	1	in corso
pt29	F	9	na	1	NA (laser)
pt30	F	9	0	0	NA
pt31	M	10	0	1	HPA
pt32	F	6	0	1	DNET
pt33	M	1	0	1	Basso grado
pt34	F	9	0	0	NA
pt35	F	2	1	1	FCDIIa
pt36	F	5	0	0	NA
pt37	M	13	0	1	HPA
pt38	F	11	na	1	in corso
pt39	M	10	1	1	FCDIIa
pt40	M	4	0	0	NA

Tabella 1 Per ciascun paziente si elencano: sesso, età al momento di acquisizione della PET, presenza (1) o meno (0) di FCD, se è stato sottoposto (1) o meno (0) a chirurgia, diagnosi istologica nei pazienti sottoposti a chirurgia. Nei pazienti 23 e 24, non sottoposti ad intervento chirurgico, si indica displasia a seguito delle indagini strumentali.

DNET= tumore disembrionoplastico neuroepiteliale, F=femmina, FCD= displasia corticale focale, HPA= astrocitopatia ialino-protoplasmatica, HS= sclerosi ippocampale, M= maschio, na= non disponibile, pt= paziente

La durata dell'acquisizione dell'EEG è 37 ± 11 minuti.

Degli EEG registrati (tabella 2), a 6 è stato attribuito 0 come punteggio di attività intercritica, a 12 è stato attribuito 1, a 10 è stato attribuito 2, a 4 è stato attribuito 3 e in 8 pazienti non si dispone di tale dato. La media del numero assoluto di spike è 61 ± 123 . La media dello spike-rate è $1,6 \pm 3,4$.

EEG							
Lobo F, T, P, O, CRB, BG, Thal; insula; emisfero sn , dx; sede: lat, mes, ant, post		Punteggio	Durata (minuti)	Absolute number (2- 35 Hz 85 %, all channels)	Spike rate	Semi	
FCD_1Y							
pt1	1	F lat dx	2	32	44	1,375	3
pt2	1	/	0	27	0	0	1
pt3	0	T lat dx, P post dx	3	29	354	12,2068966	6
pt4	0	T lat dx, P lat dx	1	35	26	0,74285714	2
pt5	0	T lat dx, P post dx	1	28	4	0,14285714	1
pt6	0	T lat dx, P lat dx, F lat dx	1	29	2	0,06896552	1
pt7	0	/	0	31	0	0	0
pt8	1	T lat dx	2	33	10	0,3030303	1
pt9	0	/	0				
pt10	0	F sn, T sn	3	40	141	0,28368794	1
pt11	1	FT sn	1	31	2	0,06451613	1
pt12	1	F lat sn, T lat sn	2	35	11	0,31428571	1
pt13	1	O lat sn	2	23	24	1,04347826	3
pt14	0	F lat sn	1	28	3	0,10714286	1
pt15	1	T lat sn	2	39	256	6,56410256	5
pt16	1	T post sn	1	23	3	0,13043478	1
pt17	1	T lat dx, T post dx	1	51	6	0,11764706	1
pt18	0	/	0	21	0	0	0
pt19	1	F lat sn	1	52	4	0,07692308	1
pt20	1	F lat sn	3	42	561	13,3571429	6
pt21	1	O lat dx	1	41	2	0,04878049	1
pt22	1	F-T bilaterali che tendono a diffusione	2	26	171	6,57692308	5
pt23	na	F lat sn 2/3	2	72	68	1,05882353	3
pt24	na	C2-C3-C4 dx e sn che tendono a diffusione	2	60	0	0	0
pt25	1	T lat dx, T mes dx	2	35	71	2,02857143	4
pt26	0	P lat dx	1	35	2	0,05714286	1
pt27	1	C-T bilaterale	na	na	na	na	na
pt28	na	F lat sn, insula sn (ant)	3	38	54	1,42105263	3
pt29	na	P centr dx	na	na	na	na	na
pt30	0	/	na	na	na	na	na
pt31	0	F dx	na	na	na	na	na
pt32	0	/	0	36	0	0	0
pt33	0	T sn	na	na	na	na	na
pt34	0	Multifocale	2	33	16	0,48484848	1
pt35	1	F dx	1	40	42	1,05	3
pt36	0	Multifocale	na	na	na	na	na
pt37	0	F dx	na	na	na	na	na
pt38	na	/	0	43	0	0	0
pt39	1	F centr dx	1	49	2	0,04081633	1
pt40	0	T sn	na	na	na	na	na

Tabella 2 Per ogni paziente si elencano la presenza (1) o meno (0) di FCD, la localizzazione di eventuale attività intercritica all'EEG, il punteggio semi-quantificato, la durata dell'esecuzione dell'EEG, lo spike-rate e una quantificazione semi-automatica (semi). Ant= anteriore, BG= gangli basali, CRB= cervelletto, Dx= destro, FCD= displasia corticale focale, F= frontale, lat= laterale, mes= mesiale na= non disponibile, O= occipitale, P= parietale, post= posteriore, pt= paziente, sn= sinistro T= temporale, Thal= talamico

Nei casi di FCD, in 15 pazienti su 17 si è riscontrato un ipometabolismo.

Particolare attenzione è stata rivolta ai 4 casi in cui alle immagini [¹⁸F]FDG PET è stato osservato ipermetabolismo; di questi, 2 erano affetti da FCD, 2 no. Dei 2 casi di FCD con ipermetabolismo alla [¹⁸F]FDG PET, 1 riportava ipermetabolismo localizzato nel lobo frontale laterale sinistro e contemporaneo ipometabolismo nel lobo frontale laterale destro; nell'altro caso è stato invece riscontrato unicamente ipermetabolismo nel lobo frontale sinistro e nessuna zona di ipometabolismo all'analisi visiva. Nel secondo caso, a un'attenta rivalutazione una dubbia area di relativo ipometabolismo, posteriore all'ipermetabolismo è stata ipotizzata, ma solo dopo post-processing e discussione del caso.

Si sintetizzano nella seguente tabella i risultati ottenuti sopra descritti (tabella 3).

PET			
		Lobo F, T, P, O, CRB, BG, Thal; insula; emisfero sn , dx; sede: lat, mes, ant, post	Lobo F, T, P, O, CRB, BG, Thal; insula; emisfero sn , dx; sede: lat, mes, ant, post
	FCD_IY	IPOmetabolismo	IPERmetabolismo
pt1	1		F lat dx
pt2	1		F lat post dx
pt3	0		T lat dx, T mes dx, P post dx
pt4	0		T lat dx, P lat dx
pt5	0		T mes dx
pt6	0		T lat dx, P lat dx
pt7	0		T lat dx, P lat dx, O lat dx
pt8	1		T lat dx, F lat dx
pt9	0		T lat sn, F lat sn
pt10	0		T lat dx, O dx, P dx, P sn, F sn, T sn
pt11	1		T mes sn
pt12	1		T lat sn, CRB dx, T mes sn, F lat sn, Thal sn, P sn, O sn
pt13	1		O lat sn, O mes sn
pt14	0		T lat sn
pt15	1		T lat sn
pt16	1		
pt17	1		T mes dx, T lat dx
pt18	0		F lat sn, Thal sn, insula sn, T lat sn
pt19	1		F lat sn, F mes sn, CRB ds, F dx
pt20	1		-
pt21	1		P sn, O sn
pt22	1		F lat sn
pt23	na		F lat sn
pt24	na		T lat dx, P lat dx, F lat dx, Thal dx
pt25	1		T lat dx, T mes dx, Thal dx
pt26	0		P lat dx
pt27	1		T lat dx
pt28	na		T mes sn
pt29	na		P mes sn (cingolo)
pt30	0		-
pt31	0		F lat dx, insula dx, T lat dx
pt32	0		T lat dx
pt33	0		T mes sn
pt34	0		F lat dx
pt35	1		F lat dx
pt36	0		-
pt37	0		F mes dx
pt38	na		T mes sn
pt39	1		F lat dx
pt40	0		T lat sn

Tabella 3 Per ogni paziente si elencano la presenza (1) o meno (0) di FCD, la localizzazione di eventuale ipometabolismo alla PET e la localizzazione di eventuale ipermetabolismo alla PET. Ant= anteriore, BG=gangli basali, CRB=cervelletto, Dx= destro, FCD= displasia corticale focale, F= frontale, lat= laterale, mes= mesiale na= non disponibile, O= occipitale, P= parietale, post= posteriore, pt= paziente sn= sinistro T= temporale, Thal= talamico

2.6.1 DESCRIZIONE CARATTERISTICHE [18F]FDG PET E EEG DEI PAZIENTI CON FCD E DEI PAZIENTI CON IPERMETABOLISMO

Il paziente 1 è stato sottoposto a chirurgia e l'esame istologico è risultato compatibile con la presenza di FCDIIb. La [¹⁸F]FDG PET, che ha eseguito all'età di 10 anni, ha mostrato ipometabolismo nel lobo frontale laterale destro e ipermetabolismo nel lobo frontale laterale sinistro (figura 5). Il paziente ha avuto crisi nelle 48 ore prima dell'acquisizione delle immagini PET, che è stata eseguita senza anestesia. All'EEG (figura 6), la cui registrazione è durata 32 minuti, è emersa un'attività intercritica localizzata nel lobo frontale laterale di destra con un numero assoluto di spike di 44 e uno spike-rate di 1,375.

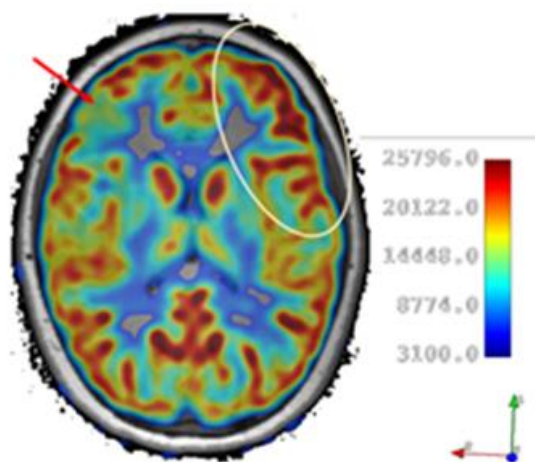


Figura 5 Ipermetabolismo lobo frontale laterale sinistro e ipometabolismo nel lobo frontale laterale destro in scansione FDG PET del paziente 1

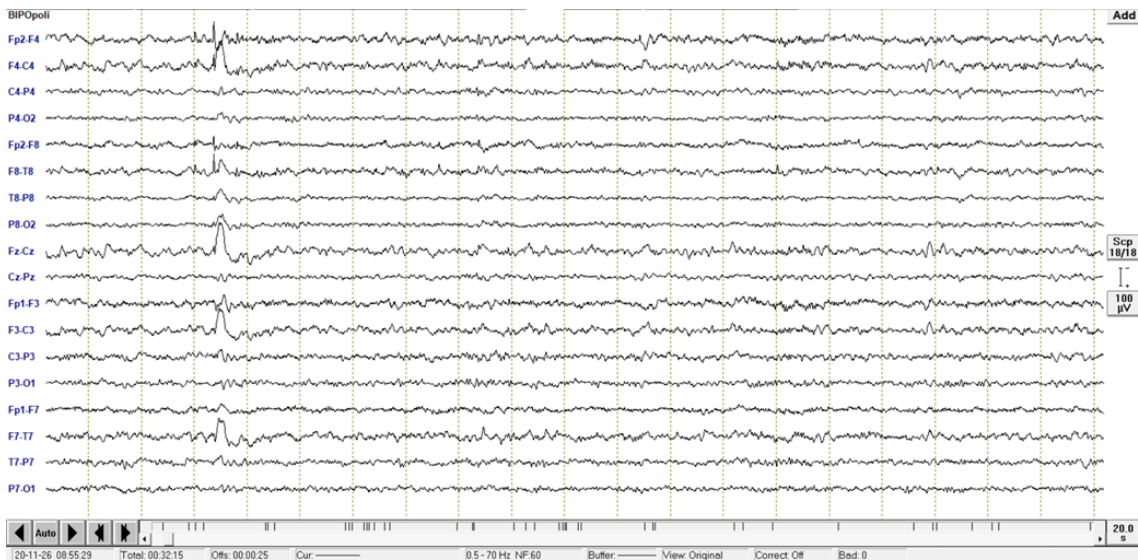


Figura 6 Tracciato EEG bipolare del paziente 1 con derivazioni di destra nella metà superiore e derivazioni di sinistra nella metà inferiore. Si osserva attività intercritica sottoforma di punta-onda in sede frontale destra. C= centrale, F= frontale, P= parietale, O= occipitale, T= temporale

Il paziente 2 è stato sottoposto a chirurgia e l'esame istologico è risultato compatibile con la presenza di FCDIIb. Alla [¹⁸F]FDG PET, eseguita con paziente anestetizzato, è stato evidenziato ipometabolismo nel lobo frontale laterale posteriore destro. L'EEG non ha mostrato alcun segno di attività intercritica.

Il paziente 8 è stato sottoposto ad intervento chirurgico e l'esame istologico è risultato compatibile con la presenza di FCDI. Il paziente ha avuto crisi nelle 48 ore antecedenti l'acquisizione della [¹⁸F]FDG PET, che è stata eseguita con paziente anestetizzato e ha evidenziato ipometabolismo nei lobi temporale laterale destro e frontale laterale destro. L'EEG ha mostrato un'attività intercritica a livello del lobo temporale laterale destro e lo spike-rate calcolato è risultato 0,303.

Il paziente 11 è stato sottoposto ad intervento chirurgico e l'esame istologico ha evidenziato la presenza di FCDIa. La [¹⁸F]FDG PET ha mostrato ipometabolismo al lobo temporale

mesiale sinistro. All'EEG è stata osservata attività intercritica a livello fronto-temporale sinistro e lo spike-rate calcolato è risultato 0,065.

Il paziente 12 è stato sottoposto ad intervento chirurgico e l'esame istologico è risultato compatibile con la presenza di FCDIIa. Alla [¹⁸F]FDG PET i medici nucleari hanno osservato ipometabolismo a livello temporale laterale sinistro, cerebellare destro, temporale mesiale sinistro, frontale laterale sinistro, talamico sinistro, parietale sinistro, occipitale sinistro. L'EEG ha evidenziato attività intercritica nei lobi frontale laterale sinistro e temporale laterale sinistro e lo spike-rate calcolato è risultato 0,314.

Il paziente 13 è stato sottoposto a chirurgia e l'esame istologico è risultato compatibile con la presenza di FCDIIb. Il paziente ha avuto crisi nelle 48 ore antecedenti l'esecuzione della [¹⁸F]FDG PET, nelle cui immagini è stato rilevato ipometabolismo a livello occipitale laterale sinistro e occipitale mesiale sinistro. All'EEG si è osservata attività intercritica nel lobo occipitale laterale sinistro e lo spike-rate calcolato è risultato 1,043.

Il paziente 15 è stato sottoposto a chirurgia e l'esame istologico è risultato compatibile con la presenza di FCDIIa. Ha avuto crisi nelle 48 ore antecedenti la [¹⁸F]FDG PET, che ha eseguito anestetizzato. Le immagini [¹⁸F]FDG PET hanno mostrato ipometabolismo nel lobo temporale laterale sinistro. All'EEG è stata registrata attività intercritica a livello temporale laterale sinistro e lo spike-rate calcolato è risultato 6,564.

Il paziente 16 è stato sottoposto ad intervento chirurgico e l'esame istologico è risultato compatibile con la presenza di FCDIIa. Nelle 48 ore antecedenti la [¹⁸F]FDG PET il paziente ha avuto crisi e le immagini non hanno evidenziato alterazioni nel metabolismo. All'EEG è

stata osservata attività intercritica a livello temporale posteriore sinistro e lo spike-rate calcolato è risultato 0,130.

Il paziente 17 è stato sottoposto ad intervento chirurgico e l'esame istologico è risultato compatibile con la presenza di FCDIIIa. La [¹⁸F]FDG PET ha mostrato ipometabolismo a livello temporale mesiale destro e temporale laterale destro. L'EEG ha evidenziato attività intercritica localizzata a livello temporale laterale destro e temporale posteriore destro e lo spike-rate calcolato è risultato 0,118.

Il paziente 19 è stato sottoposto a chirurgia e l'esame istologico è risultato compatibile con la presenza di FCDIb. Alla [¹⁸F]FDG PET, eseguita con paziente anestetizzato, è stato riscontrato ipometabolismo nei lobi frontale laterale sinistro, frontale mesiale sinistro, cerebellare destro e frontale destro. L'EEG ha mostrato attività intercritica a livello frontale laterale sinistro e lo spike-rate calcolato è risultato 0,077.

Il paziente 20 è stato sottoposto a chirurgia e l'esame istologico è risultato compatibile con la presenza di FCDIIb. Alla [¹⁸F]FDG PET, eseguita all'età di 14 anni, non sono state notate aree di ipometabolismo ma si è evidenziato un relativo ipermetabolismo nel lobo frontale laterale sinistro (figura 7). Non sono riportate crisi del paziente nelle 48 ore prima dell'acquisizione delle immagini PET. L'EEG (figura 8) ha mostrato elevata attività

intercritica nel lobo frontale laterale sinistro, registrando 561 spike nell'arco dei 42 minuti durante cui è stato effettuato l'EEG per uno spike-rate di 13,357.

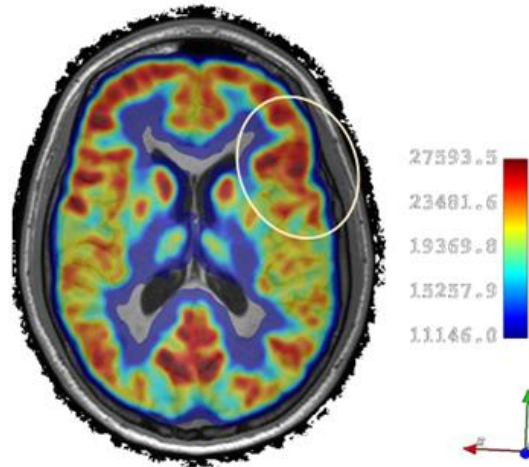


Figura 7 Ipermetabolismo lobo frontale laterale sinistro alla FDG PET del paziente 20

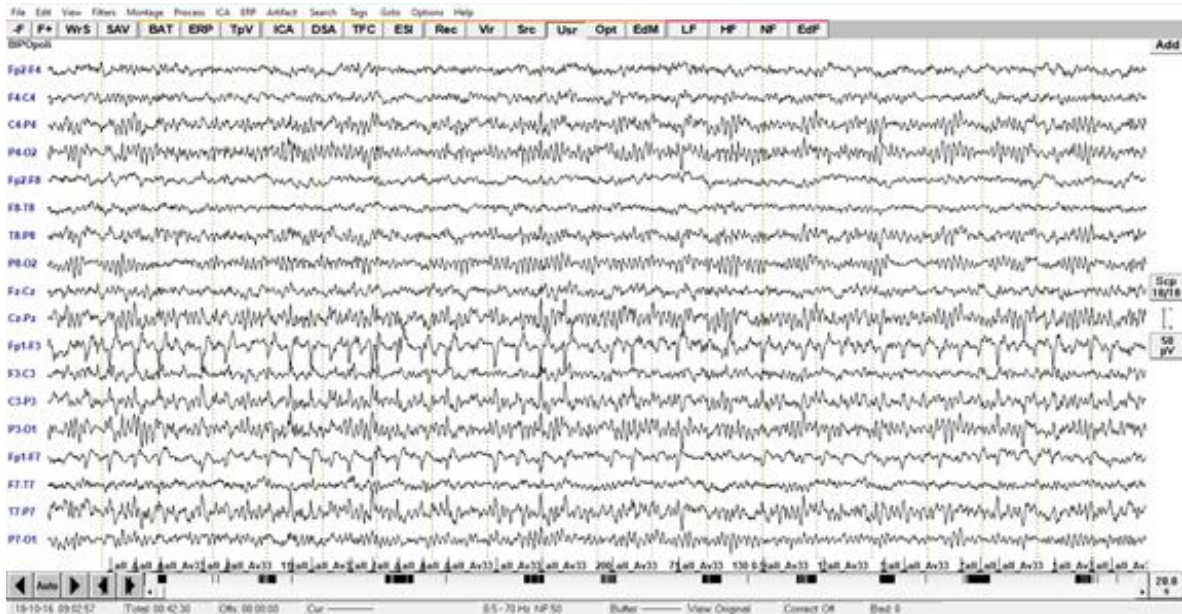


Figura 8 Tracciato EEG bipolare del paziente 20 con derivazioni di destra nella metà superiore e derivazioni di sinistra nella metà inferiore. Si osserva attività intercritica subcontinua sottoforma di punta-onda in sede frontale sinistra. C= centrale, F= frontale, P= parietale, O= occipitale, T= temporale

Il paziente 21 è stato sottoposto a chirurgia e l'esame istologico è risultato compatibile con la presenza di FCDIIa. Il paziente ha avuto crisi nelle 48 ore antecedenti la [¹⁸F]FDG PET, nelle cui immagini è stato riscontrato ipometabolismo nei lobi parietale sinistro e occipitale sinistro. L'EEG ha mostrato attività intercritica a livello occipitale laterale destro, discordante rispetto all'ipometabolismo osservato, e lo spike-rate calcolato è risultato 0,049.

Il paziente 22 è stato sottoposto a chirurgia e l'esame istologico è risultato compatibile con la presenza di FCDIa. Il paziente ha avuto crisi nelle 48 ore antecedenti la [¹⁸F]FDG PET, nella quale è stato notato ipometabolismo nel lobo frontale laterale sinistro. All'EEG si è registrata attività intercritica a livello fronto-temporale bilaterale che tende a diffondersi e lo spike-rate calcolato è risultato 6,577.

Il paziente 23 non è stato sottoposto a chirurgia. Sulla base della diagnostica strumentale, si sospetta diagnosi di FCD. La [¹⁸F]FDG PET ha evidenziato ipometabolismo nel lobo frontale laterale sinistro e l'EEG ha mostrato attività intercritica a livello frontale laterale sinistro e lo spike-rate calcolato è risultato 1,059.

Il paziente 24 non è stato sottoposto a chirurgia. Sulla base della diagnostica strumentale, si sospetta diagnosi di FCD. La [¹⁸F]FDG PET, nelle 48 ore prima della quale ha avuto crisi, ha mostrato ipometabolismo a livello temporale laterale destro, parietale laterale destro, frontale laterale destro e talamico destro. All'EEG si registra attività intercritica a livello centrale destro e sinistro.

Il paziente 25 è stato sottoposto a chirurgia e l'esame istologico è risultato compatibile con la presenza di FCDIIIa con HS. La [¹⁸F]FDG PET ha evidenziato ipometabolismo a livello temporale laterale destro, temporale mesiale destro e talamico destro. All'EEG è stata registrata attività intercritica a livello temporale laterale destro e temporale mesiale destro e lo spike-rate calcolato è risultato 2,029.

Il paziente 27 è stato sottoposto a chirurgia e l'esame istologico è risultato compatibile con la presenza di FCDII. Il paziente ha avuto crisi nelle 48 antecedenti l'esecuzione della [¹⁸F]FDG PET, le cui immagini sono state acquisite con paziente anestetizzato e hanno mostrato ipometabolismo nel lobo temporale laterale destro. All'EEG è stata riscontrata attività intercritica a livello centro-temporale bilaterale.

Il paziente 35 è stato sottoposto a chirurgia e l'esame istologico è risultato compatibile con la presenza di FCDIIa. Alla [¹⁸F]FDG PET, eseguita con paziente anestetizzato, è stato osservato ipometabolismo nel lobo frontale laterale destro. All'EEG è stata registrata attività intercritica nel lobo frontale destro e lo spike-rate calcolato è risultato 1,050.

Il paziente 39 è stato sottoposto a chirurgia e l'esame istologico è risultato compatibile con la presenza di FCDIIa. La [¹⁸F]FDG PET, eseguita con paziente anestetizzato, ha evidenziato ipometabolismo a livello frontale laterale destro. All'EEG si è registrata attività intercritica a livello fronto centrale destro e lo spike-rate calcolato è risultato 0,041.

Di seguito si sintetizzano in tabella i risultati ottenuti nei pazienti con FCD sopra descritti (tabella 4).

	PET				EEG										
	FCD.IY	Operato.IY	Istologico	Anestesia PET.IY	Crisi 48h prima PET.IY	Alterazione segnale RM T2/FLAIR	IPometabolismo mes. ant. post.	IPERmetabolismo mes. ant. post.	Lobo F. T. P. O. CRB, BG, Thal; insula; emisfero sn, dx; sede: lat, mes. ant. post.	Lobo F. T. P. O. CRB, BG, Thal; insula; emisfero sn, dx; sede: lat, mes. ant. post.	Punteggio	Time window (minuti)	Absolute number (2-35 Hz 85 % all channels)	Spike rate	Semi
pt1	1	1	FCDIb	0	1	Frontale inferiore dx Parietale sx	F lat dx	F lat sn	F lat dx, T post dx	F lat dx	2	32	44	1,375	3
pt2	1	1	FCDIb	1	0	ridosso cuneo-aur temporo parietale	F lat post dx	/	/	/	0	27	0	0	1
pt6	1	1	FCDI	1	1	Frontale	T lat dx, F lat dx	T lat sn	T lat dx	T lat dx	2	33	10	0,3030303	1
pt11	1	1	FCDIa	0	0	Temporo-uncus amigdaloidica sx	T mes sn	T mes sn	FT sn	FT sn	1	31	2	0,06451613	1
pt12	1	1	FCDIa	0	0	Frontale sx	T lat sn, CRB dx, T mes sn, F lat sn, Thal sn, P sn, O sn	F lat sn, T lat sn	F lat sn, T lat sn	F lat sn, T lat sn	2	35	11	0,31428571	1
pt13	1	1	FCDIb	0	1	Occipitale mesiale sx	O lat sn, O mes sn	O lat sn	O lat sn	O lat sn	2	23	24	1,0437826	3
pt15	1	1	FCDIa	1	1	Polo temporale sx	T lat sn	T lat sn	T lat sn	T lat sn	2	39	236	6,56410256	5
pt16	1	1	FCDIa	1	1	Petrolandica sx Sclerosi	T lat sn	T lat sn	T post sn	T post sn	1	23	3	0,13043478	1
pt17	1	1	FCDIa	0	0	ipocampale+ temporo-polare mesiale e uncus dx	T mes dx, T lat dx	T lat dx, T post dx	T lat dx, T post dx	T lat dx, T post dx	1	51	6	0,11764706	1
pt19	1	1	FCDIb	1	0	Frontale anteriore sx	F lat sn, F mes sn, CRB dx, F dx	F lat sn	F lat sn	F lat sn	1	52	4	0,07692308	1
pt20	1	1	FCDIb	0	0	Nessun reperto significativo	-	F lat sn	F lat sn	F lat sn	3	42	561	13,3571429	6
pt21	1	1	FCDIa	0	1	Polo temporale dx	P sn, O sn	P sn, O sn	O lat dx	O lat dx	1	41	2	0,04878049	1
pt22	1	1	FCDIa	1	1		F lat sn	F lat sn	F-T bilaterali che tendono a diffusione	F-T bilaterali che tendono a diffusione	2	26	171	6,57692308	5
pt23	na	0	Displasia	1	0	Giro precentrale sx	F lat sn	F lat sn	F lat sn 2/3	F lat sn 2/3	2	72	68	1,05882353	3
pt24	na	0	Displasia	1	1	Robbedia- petrolandica dx	T lat dx, P lat dx, F lat dx, Thal dx	T lat dx, T mes dx, Thal dx	C2-C3-C4 dx e sn che tendono a diffusione	C2-C3-C4 dx e sn che tendono a diffusione	2	60	0	0	0
pt25	1	1	CDIHa con HS	0	0	MTS-fcd 1 pol-esito corona radiata	T lat dx, T mes dx, Thal dx	T lat dx, T mes dx, Thal dx	T lat dx, T mes dx	T lat dx, T mes dx	2	35	71	2,02857143	4
pt27	1	1	FCDII	1	1	Giro superiore temporale dx	T lat dx	T lat dx	C-T bilaterale	C-T bilaterale	1	40	42	1,05	3
pt35	1	1	FCDIa	1	0	Frontale dx	F lat dx	F lat dx	F dx	F dx	1	40	42	1,05	3
pt39	1	1	FCDIa	1	0	Polo frontale dx	F lat dx	F lat dx	F centr dx	F centr dx	1	49	2	0,04081633	1

Tabella 4 Si elencano per ciascun paziente con diagnosi di FCD le seguenti caratteristiche: presenza (1) o meno (0) di FCD, se è stato (1) o meno (0) sottoposto ad intervento chirurgico, la diagnosi istologica, se è stato sottoposto (1) o meno (0) ad anestesia per effettuare la PET, se ha avuto (1) o meno (0) crisi nelle 48 ore precedenti la PET, l'alterazione del segnale RM in T2/FLAIR, la localizzazione dell'ipometabolismo alla PET, la localizzazione dell'ipermetabolismo alla PET, la localizzazione di eventuale attività intercritica all'EEG, il punteggio semi-quantificato, la durata dell'esecuzione dell'EEG, lo spike-rate e una quantificazione semi-automatica (semi). Ant= anteriore, BG=gangli basali, CRB=cervelletto, Dx= destro, FCD= displasia corticale focale, F= frontale, lat= laterale, mes= mesiale, na= non disponibile, O= occipitale, P= parietale, post= posteriore, pt= paziente sn= sinistro T= temporale, Thal= talamico

Particolare attenzione è stata posta inoltre ai pazienti non FCD le cui immagini [¹⁸F]FDG PET hanno mostrato aree di ipermetabolismo.

Il paziente 6 è stato sottoposto ad intervento chirurgico, tramite cui è stata rimossa una neoplasia glio-neuronale. La [¹⁸F]FDG PET, eseguita a 10 anni senza crisi nelle 48 ore precedenti l'acquisizione delle immagini, ha mostrato ipometabolismo nei lobi temporale laterale destro e parietale laterale destro e ipermetabolismo a livello del lobo frontale laterale destro. All'EEG è stata registrata attività intercritica nei lobi temporale laterale destro, parietale laterale destro e frontale laterale destro. Nell'arco dei 29 minuti di acquisizione dell'EEG si sono contati 2 spike, per un spike-rate di 0,07.

Il paziente 28 è stato sottoposto ad intervento chirurgico. L'esame istologico è in corso, ma il sospetto diagnostico è di un dubbio processo infiammatorio. La [¹⁸F]FDG PET, eseguita all'età di 5 anni con paziente anestetizzato e che non ha avuto crisi nelle 48 ore antecedenti l'indagine, ha evidenziato ipometabolismo nel lobo temporale mesiale sinistro e ipermetabolismo nel lobo frontale laterale sinistro e nell'insula sinistra. All'EEG è stata rilevata un'attività intercritica nel lobo frontale laterale sinistro e a livello dell'insula anteriore sinistra. Il numero assoluto di spike registrati è di 54 nell'arco dei 38 minuti di registrazione dell'EEG, determinando uno spike-rate di 1,421.

Di seguito si sintetizzano in tabella i risultati ottenuti nei pazienti con ipermetabolismo sopra descritti (tabella 5).

	PET				EEG									
	FCD_1Y	Operato_1Y	Istologico	Anestesia PET_1Y	Crisi_48h prima PET_1Y	Alterazione segnale RM T2/FLAIR	Lobo F. T. P. O. CRB, BG, Thal; insula; emisfero sn. dx; sede; lat. mes. ant. post. IPERmetabolismo	Lobo F. T. P. O. CRB, BG, Thal; insula; emisfero sn. dx; sede; lat. mes. ant. post.	Lobo F. T. P. O. CRB, BG, Thal; insula; emisfero sn. dx; sede; lat. mes. ant. post.	Punteggio	Time window (minuti)	Absolute number (2-35 Hz 85 % all channels)	Spike rate	Semi
p1	1	1	FCDIb	0	1	Frontale inferiore dx	F lat dx	F lat sn	F lat dx	2	32	44	1,375	3
p6	0	1	neoplasia glio-neuronale	0	0	Parietale ascendente dx	T lat dx, P lat dx	F lat dx	T lat dx, P lat dx, F lat dx	1	29	2	0,06896552	1
p20	1	1	FCDIb	0	0	Nessun reperto significativo	-	F lat sn	F lat sn	3	42	561	13,3571429	6
p28	na	1	in corso	1	0	HP ax e esiti	T mes sn	F lat sn, insula sin	F lat sn, insula sn (ant)	3	38	54	1,42105263	3

Tabella 5 Si elencano per ciascun paziente con ipermetabolismo alla PET e diagnosi di FCD le seguenti caratteristiche: presenza (1) o meno (0) di FCD, se è stato (1) o meno (0) sottoposto ad intervento chirurgico, la diagnosi istologica, se è stato sottoposto (1) o meno (0) ad anestesia per effettuare la PET, se ha avuto (1) o meno (0) crisi nelle 48 ore precedenti la PET, l'alterazione del segnale RM in T2/FLAIR, la localizzazione dell'ipometabolismo alla PET, la localizzazione dell'ipermetabolismo alla PET, la localizzazione di eventuale attività intercritica all'EEG, il punteggio semi-quantificato, la durata dell'esecuzione dell'EEG, lo spike-rate e una quantificazione semi-automatica (semi). Ant= anteriore, BG=gangli basali, CRB= cervelletto, Dx= destro, FCD= displasia corticale focale, F= frontale, lat= laterale, mes= mesiale, na= non disponibile, O= occipitale, P= parietale, post= posteriore, pt= paziente sn= sinistro T= temporale, Thal= talamico.

3 DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo indagato l'utilità dell'esecuzione di un EEG in corso di captazione del radiofarmaco ^{18}F FDG in una serie di casi di pazienti pediatriche affette da epilessia focale in corso di valutazione pre-chirurgica per l'epilessia. In accordo con l'attuale letteratura (90), l'integrazione dei dati EEG peri-captazione dell'FDG ai dati emersi da ^{18}F FDG PET e MRI ha mostrato poter avere un ruolo nell'interpretazione della ^{18}F FDG-PET da parte di medici nucleari esperti, nei rari casi in cui un relativo ipermetabolismo viene evidenziato. Tale considerazione sembrerebbe essere particolarmente utile per l'interpretazione dei casi di FCD, in cui è atteso il rilievo di relativo ipometabolismo (91).

Il riscontro di ipometabolismo alla ^{18}F FDG PET in casi di epilessia focale candidabili alla chirurgia è un rilievo di grande importanza e che può aiutare nella guida della pianificazione della scena chirurgica, in particolare nei casi RM negativi (91). La zona di ipometabolismo corrisponde alla cosiddetta area di deficit funzionale e/o alla zona irritativa e pertanto può contribuire alla localizzazione della sospetta zona epilettogena (i.e. la regione di parenchima la cui rimozione permette la cura del paziente). Tuttavia, le regioni di ipometabolismo non corrispondono necessariamente alla zona epilettogena, e generalmente comprendono aree più estese (85). Tale fenomeno ha varie motivazioni, tra cui la diaschisi e la deafferentazione dalla zona epilettogena alle altre aree di deficit funzionale (92). La presenza di ipometabolismo è abbastanza frequente e particolarmente indicativa nei casi di FCD tuttavia in alcuni casi, soprattutto in assenza di post-processing, è possibile che il risultato dell'esame dia esito negativo (93).

Nella serie che abbiamo descritto, in 36 casi sono state riscontrate aree di relativo ipometabolismo, in 3 non è stata rilevata alcuna alterazione nel metabolismo cerebrale e in 4 pazienti è stato riscontrato ipermetabolismo (in 3 casi in associazione a chiare aree di ipometabolismo).

Particolare interesse hanno suscitato i casi caratterizzati da relativo ipermetabolismo, in quanto risultato inatteso rispetto ad un eventuale ipometabolismo.

Dei 4 pazienti con ipermetabolismo, 2 sono risultati affetti da FCD. Il paziente 1, affetto da FCDIIB, presentava alla [¹⁸F]FDG PET ipometabolismo nel lobo frontale laterale destro e ipermetabolismo nel lobo frontale laterale sinistro. Le anomalie EEG registrate durante l'acquisizione del radiofarmaco hanno mostrato uno spike-rate di 1,375 (durante i 32 minuti di registrazione dell'EEG il numero assoluto di spike registrati è risultato 44) e presentavano una localizzazione omolaterale all'ipometabolismo e controlaterale all'ipermetabolismo. La rivalutazione dell'esame al netto del dato EEG ha permesso di confermare la presenza di un'asimmetria del metabolismo cerebrale a carico dei lobi frontali. Di conseguenza il relativo ipermetabolismo descritto a carico del lobo frontale laterale sinistro è verosimilmente il risultato dell'asimmetria stessa e non un "reale" ipermetabolismo. In questo caso l'uso dell'EEG in corso di fissazione del tracciante ha avuto un ruolo unicamente confermativo in ragione della già presente positività della RM per una lesione di sospetto in sede frontale laterale destra.

Particolarmente utile è invece risultato l'uso dell'EEG durante la captazione del radiofarmaco nel caso del paziente 20. L'esame istologico effettuato dopo la chirurgia ha mostrato la presenza di una FCDIIB in sede frontale sinistra. L'interpretazione della [¹⁸F]FDG PET

tuttavia ha rilevato, in sede frontale sinistra la presenza di un relativo ipermetabolismo, inaspettatamente. In questo caso tuttavia, l'EEG eseguito è risultato caratterizzato da un elevatissimo (comparato con la media dello spike-rate degli altri soggetti: $1,6 \pm 3,4$) spike-rate di 13,357, determinato dai 561 spike registrati nell'arco dei 42 minuti di durata dell'indagine. La rivalutazione del caso, recentemente pubblicato (94), ha poi dimostrato un relativo ipometabolismo posteriormente all'area di ipermetabolismo, ma solo dopo post-processing. È possibile che in questo caso l'altissima attivazione elettrica della displasia possa aver reclutato aree funzionali limitrofe (in assenza tuttavia di chiare crisi elettriche o elettrocliniche) e di conseguenza, a causa dell'aumento della richiesta energetica del parenchima sano, risultare in un relativo ipermetabolismo adiacente alla zona epilettogena. In questo caso il dato EEG è stato necessario per giustificare la presenza di ipermetabolismo "reale" e pertanto di utilità durante la refertazione delle neuroimmagini.

L'ipermetabolismo è più raro da osservare alle scansioni [^{18}F]FDG PET rispetto all'ipometabolismo perchè, a differenza di quest'ultimo che è tipico della fase intercritica, esso si manifesta più tipicamente in fase critica. L'acquisizione di immagini [^{18}F]FDG PET durante la crisi non è ben studiata perchè solitamente le crisi durano meno di due minuti e la captazione del glucosio richiede 30-45 minuti quindi è difficile ottenere immagini durante il periodo ictale. Tuttavia, nei pazienti in stato epilettico è stato possibile utilizzare la [^{18}F]FDG PET come metodica e questa ha mostrato ipermetabolismo nella zona probabilmente responsabile dell'insorgenza della crisi. (95) Il nostro studio suggerisce tuttavia che l'analisi dell'EEG durante la captazione del radiofarmaco non solo permette di evidenziare eventuali crisi subcliniche (assenti nella nostra casistica), ma anche di evidenziare un intercritico

abbondante. Appare quindi che, nei rari casi in cui un relativo ipermetabolismo è sospettato dal medico nucleare, al fine di evitare false lateralizzazioni o per giustificare la presenza di ipermetabolismo nelle FCD, l'esecuzione dell'EEG potrebbe rivelarsi utile. Il nostro risultato è in accordo con altri studi i quali hanno evidenziato che la presenza di un'intensa attività intercritica può determinare ipermetabolismo. In particolare uno studio (87), il cui obiettivo consiste nel dimostrare l'utilità della registrazione elettroencefalografica durante la [¹⁸F]FDG PET nell'epilessia focale pediatrica, riporta un paziente con aree ipermetaboliche alla [¹⁸F]FDG PET e più di 60 spike al minuto registrati all'EEG nella stessa area. Il paziente in questione ha portato gli autori a supporre che durante un'attività intercritica ad elevata frequenza è possibile osservare ipermetabolismo alla [¹⁸F]FDG PET. (87)

I restanti due pazienti in cui sono state rilevate aree ipermetaboliche alla [¹⁸F]FDG PET non sono risultati affetti da FCD, il paziente 6 ha mostrato una scarsa attività intercritica, con soli 2 spike nei lobi temporale laterale destro, parietale laterale destro e frontale laterale destro nell'arco dei 29 minuti di acquisizione dell'EEG, per un spike-rate di 0,069, mentre nel paziente 28 si sono riscontrati 54 spike a livello frontale laterale sinistro e insulare sinistro nell'arco dei 38 minuti di registrazione dell'EEG, determinando uno spike-rate di 1,421.

L'analisi della serie di casi che portiamo appare indicativa di una utilità dell'EEG eseguito durante la captazione del radiofarmaco in particolare nei casi in cui il dubbio di un ipermetabolismo è presente. In tali casi la discordanza tra un basso spike-rate e la presenza di ipermetabolismo appare suggestiva di o ipermetabolismo "apparente" o eziologia diversa da FCD. Al contrario, la presenza di alto spike-rate e ipermetabolismo potrebbe essere indicativo di ipermetabolismo "reale" in pazienti affetti da FCD.

Questo studio ha tuttavia importanti limitazioni: i) il numero relativamente basso e in particolare la presenza di un solo paziente con ipermetabolismo “reale” affetto da FCD precludono la possibilità di esecuzione di analisi statistiche e il calcolo di un cut-off per la valutazione dello spike-rate, studi più ampi con casistiche abbondanti sono necessari per implementare questo punto, e ii) l’analisi della [¹⁸F]FDG PET è stata esclusivamente visiva per questo studio, è possibile che una quantificazione “voxel based” o il calcolo dell’indice di asimmetria migliori la percezione dell’ipermetabolismo, tuttavia lo scopo del presente studio era mimare la pratica clinica del medico nucleare in corso di refertazione, in cui generalmente il post-processing ancora non è stato eseguito e fa parte di un passaggio successivo.

In conclusione, secondo lo studio condotto, eseguire l’EEG durante la fissazione del tracciante potrebbe rivelarsi utile per l’analisi delle immagini [¹⁸F]FDG PET soprattutto nei casi di FCD in cui l’attività intercritica è molto elevata, possibilmente fornendo uno strumento in più al medico nucleare che rileva un sospetto ipermetabolismo, tuttavia sono necessari studi più ampi per confermare tale dato.

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare innanzitutto la Professoressa Morbelli per avermi permesso di svolgere con lei questo lavoro, dimostrando nei miei confronti disponibilità, professionalità e umanità. Ringrazio inoltre il Dottor Mattioli per tutto l'aiuto fornito durante la stesura del lavoro e la grande disponibilità dimostrata.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Epilepsy: a public health imperative: summary [Internet]. World Health Organization; 2019 [citato 18 marzo 2023]. Report No.: WHO/MSD/MER/19.2. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325440>
2. Seitun A, Favale E, Loeb C. Neurologia di Fazio-Loeb. V. Vol. 2. Roma: Società Editrice Universo; 2019.
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. giugno 2010;51(6):1069–77.
4. Sultana B, Panzini MA, Veilleux Carpentier A, Comtois J, Rioux B, Gore G, et al. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 27 aprile 2021;96(17):805–17.
5. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. luglio 2008;49(7):1230–8.
6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. aprile 2017;58(4):512–21.
7. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position

- Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–30.
8. Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470–2.
 9. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. aprile 2010;51(4):676–85.
 10. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol*. luglio 2014;13(7):710–26.
 11. Severino M, Geraldo AF, Utz N, Tortora D, Pogledic I, Klonowski W, et al. Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines. *Brain J Neurol*. 1 ottobre 2020;143(10):2874–94.
 12. Crino PB. Focal Cortical Dysplasia. *Semin Neurol*. giugno 2015;35(3):201–8.
 13. Sisodiya SM. Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy. *Lancet Neurol*. gennaio 2004;3(1):29–38.
 14. Najm I, Lal D, Alonso Vanegas M, Cendes F, Lopes-Cendes I, Palmieri A, et al. The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad

- hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia*. agosto 2022;63(8):1899–919.
15. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Neuropathology of pediatric epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:399–416.
 16. Krsek P, Pieper T, Karlmeier A, Hildebrandt M, Kolodziejczyk D, Winkler P, et al. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia*. 2009;50(1):125–37.
 17. Mühlebner A, Coras R, Kobow K, Feucht M, Czech T, Stefan H, et al. Neuropathologic measurements in focal cortical dysplasias: validation of the ILAE 2011 classification system and diagnostic implications for MRI. *Acta Neuropathol (Berl)*. febbraio 2012;123(2):259–72.
 18. Amin U, Benbadis SR. The Role of EEG in the Erroneous Diagnosis of Epilepsy. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. luglio 2019;36(4):294–7.
 19. Fernandez-Baca Vaca G, Park JT. Focal EEG abnormalities and focal ictal semiology in generalized epilepsy. *Seizure*. aprile 2020;77:7–14.
 20. Westmoreland BF. The electroencephalogram in patients with epilepsy. *Neurol Clin*. agosto 1985;3(3):599–613.
 21. Feyissa AM, Tatum WO. Adult EEG. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:103–24.

22. Rosenow F, Klein KM, Hamer HM. Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis. *Expert Rev Neurother.* aprile 2015;15(4):425–44.
23. Andrade-Machado R, Benjumea Cuartas V, Muhammad IK. Recognition of interictal and ictal discharges on EEG. Focal vs generalized epilepsy. *Epilepsy Behav EB.* aprile 2021;117:107830.
24. Lüders HO, Turnbull J, Kaffashi F. Are the dichotomies generalized versus focal epilepsies and idiopathic versus symptomatic epilepsies still valid in modern epileptology? *Epilepsia.* giugno 2009;50(6):1336–43.
25. Guaranha MSB, Garzon E, Buchpiguel CA, Tazima S, Yacubian EMT, Sakamoto AC. Hyperventilation revisited: physiological effects and efficacy on focal seizure activation in the era of video-EEG monitoring. *Epilepsia.* gennaio 2005;46(1):69–75.
26. Brigo F. Intermittent rhythmic delta activity patterns. *Epilepsy Behav EB.* febbraio 2011;20(2):254–6.
27. Kannan L, Jain P, Nayak D. Role of Video-EEG in Children. *Indian J Pediatr.* ottobre 2021;88(10):1007–16.
28. Benbadis SR, O'Neill E, Tatum WO, Heriaud L. Outcome of prolonged video-EEG monitoring at a typical referral epilepsy center. *Epilepsia.* settembre 2004;45(9):1150–3.

29. Alsaadi TM, Thieman C, Shatzel A, Farias S. Video-EEG telemetry can be a crucial tool for neurologists experienced in epilepsy when diagnosing seizure disorders. *Seizure*. gennaio 2004;13(1):32–4.
30. Boon P, Michielsen G, Goossens L, Drieghe C, D’Have M, Buyle M, et al. Interictal and ictal video-EEG monitoring. *Acta Neurol Belg*. dicembre 1999;99(4):247–55.
31. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2016;136:985–1014.
32. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koepp MJ, Hogan RE, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. giugno 2019;60(6):1054–68.
33. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, Dubinsky RM, Zimmerman RD, Weinstein S, et al. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 30 ottobre 2007;69(18):1772–80.
34. Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, Stefan H, Theodore WH, Task Force on Practice Parameter Imaging Guidelines for International League Against Epilepsy, Commission for Diagnostics. Epilepsy imaging study guideline criteria: commentary on diagnostic

- testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia*. settembre 2011;52(9):1750–6.
35. Bastos AC, Comeau RM, Andermann F, Melanson D, Cendes F, Dubeau F, et al. Diagnosis of subtle focal dysplastic lesions: curvilinear reformatting from three-dimensional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. luglio 1999;46(1):88–94.
36. Lee YJ. Advanced neuroimaging techniques for evaluating pediatric epilepsy. *Clin Exp Pediatr*. marzo 2020;63(3):88–95.
37. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernández G, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. dicembre 2002;73(6):643–7.
38. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. gennaio 2011;52(1):158–74.
39. Burneo JG, Shariff SZ, Liu K, Leonard S, Saposnik G, Garg AX. Disparities in surgery among patients with intractable epilepsy in a universal health system. *Neurology*. 5 gennaio 2016;86(1):72–8.
40. Engel J. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology*. 6 dicembre 2016;87(23):2483–9.

41. Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* maggio 2010;89(2–3):310–8.
42. Sheng J, Liu S, Qin H, Li B, Zhang X. Drug-Resistant Epilepsy and Surgery. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(1):17–28.
43. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 2 agosto 2001;345(5):311–8.
44. Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: results from a randomized controlled trial. *Epilepsia.* giugno 2014;55(6):886–92.
45. Bourdillon P, Rheims S, Catenoix H, Montavont A, Ostrowsky-Coste K, Isnard J, et al. Malformations of cortical development: New surgical advances. *Rev Neurol (Paris).* marzo 2019;175(3):183–8.
46. Guerrini R, Barba C. Focal cortical dysplasia: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2 novembre 2021;21(11):1213–24.
47. Hauptman JS, Mathern GW. Surgical treatment of epilepsy associated with cortical dysplasia: 2012 update. *Epilepsia.* settembre 2012;53 Suppl 4:98–104.

48. Niu N, Xing H, Wu M, Ma Y, Liu Y, Ba J, et al. Performance of PET imaging for the localization of epileptogenic zone in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Eur Radiol.* agosto 2021;31(8):6353–66.
49. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B, et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18F]FDG, version 3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(2):632–51.
50. Guo K, Cui B, Shang K, Hou Y, Fan X, Yang H, et al. Assessment of localization accuracy and postsurgical prediction of simultaneous 18F-FDG PET/MRI in refractory epilepsy patients. *Eur Radiol.* 1 settembre 2021;31(9):6974–82.
51. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Chapter 51 - Neuroimaging of epilepsy. In: Masdeu JC, González RG, curatori. *Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2016 [citato 11 aprile 2023]. p. 985–1014. (Neuroimaging Part II; vol. 136). Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044453486600051X>*
52. Kumar A, Chugani HT. The role of radionuclide imaging in epilepsy, Part 1: Sporadic temporal and extratemporal lobe epilepsy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* ottobre 2013;54(10):1775–81.
53. de Laat NN, Tolboom N, Leijten FSS. Optimal timing of interictal FDG-PET for epilepsy surgery: A systematic review on time since last seizure. *Epilepsia Open.* settembre 2022;7(3):512–7.

54. Steinbrenner M, Duncan JS, Dickson J, Rathore C, Wächter B, Aygun N, et al. Utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in presurgical evaluation of patients with epilepsy: A multicenter study. *Epilepsia*. maggio 2022;63(5):1238–52.
55. Franceschi M, Lucignani G, Del Sole A, Grana C, Bressi S, Minicucci F, et al. Increased interictal cerebral glucose metabolism in a cortical-subcortical network in drug naive patients with cryptogenic temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. ottobre 1995;59(4):427–31.
56. Alkonyi B, Juhász C, Muzik O, Asano E, Saporta A, Shah A, et al. Quantitative brain surface mapping of an electrophysiologic/metabolic mismatch in human neocortical epilepsy. *Epilepsy Res*. 1 novembre 2009;87(1):77–87.
57. Lagarde S, Boucekine M, McGonigal A, Carron R, Scavarda D, Trebuchon A, et al. Relationship between PET metabolism and SEEG epileptogenicity in focal lesional epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 dicembre 2020;47(13):3130–42.
58. Nelissen N, Van Paesschen W, Baete K, Van Laere K, Palmi A, Van Billoen H, et al. Correlations of interictal FDG-PET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *NeuroImage*. 15 agosto 2006;32(2):684–95.
59. Vielhaber S, Von Oertzen JH, Kudin AF, Schoenfeld A, Menzel C, Biersack HJ, et al. Correlation of hippocampal glucose oxidation capacity and interictal FDG-PET in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. febbraio 2003;44(2):193–9.

60. Chassoux F, Artiges E, Semah F, Desarnaud S, Laurent A, Landre E, et al. Determinants of brain metabolism changes in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. giugno 2016;57(6):907–19.
61. Tomás J, Pittau F, Hammers A, Bouvard S, Picard F, Vargas MI, et al. The predictive value of hypometabolism in focal epilepsy: a prospective study in surgical candidates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. agosto 2019;46(9):1806–16.
62. Jokeit H, Seitz RJ, Markowitsch HJ, Neumann N, Witte OW, Ebner A. Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain J Neurol*. dicembre 1997;120 (Pt 12):2283–94.
63. Laurent A, Artiges E, Mellerio C, Boutin-Watine M, Landré E, Semah F, et al. Metabolic correlates of cognitive impairment in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. aprile 2020;105:106948.
64. Koutroumanidis M, Hennessy MJ, Seed PT, Elwes RD, Jarosz J, Morris RG, et al. Significance of interictal bilateral temporal hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 9 maggio 2000;54(9):1811–21.
65. Trebuchon-Da Fonseca A, Guedj E, Alario FX, Laguitton V, Mundler O, Chauvel P, et al. Brain regions underlying word finding difficulties in temporal lobe epilepsy. *Brain J Neurol*. ottobre 2009;132(Pt 10):2772–84.

66. Griffith HR, Richardson E, Pyzalski RW, Bell B, Dow C, Hermann BP, et al. Memory for famous faces and the temporal pole: functional imaging findings in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* EB. agosto 2006;9(1):173–80.
67. Bouilleret V, Dupont S, Spelle L, Baulac M, Samson Y, Semah F. Insular cortex involvement in mesiotemporal lobe epilepsy: a positron emission tomography study. *Ann Neurol*. febbraio 2002;51(2):202–8.
68. Newberg AB, Alavi A, Berlin J, Mozley PD, O'Connor M, Sperling M. Ipsilateral and contralateral thalamic hypometabolism as a predictor of outcome after temporal lobectomy for seizures. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. dicembre 2000;41(12):1964–8.
69. Rathore C, Dickson JC, Teotónio R, Ell P, Duncan JS. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in epilepsy surgery. *Epilepsy Res*. ottobre 2014;108(8):1306–14.
70. Kim YK, Lee DS, Lee SK, Chung CK, Chung JK, Lee MC. (18)F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. settembre 2002;43(9):1167–74.
71. Kim DW, Lee SK, Yun CH, Kim KK, Lee DS, Chung CK, et al. Parietal lobe epilepsy: the semiology, yield of diagnostic workup, and surgical outcome. *Epilepsia*. giugno 2004;45(6):641–9.

72. Kim SK, Lee DS, Lee SK, Kim YK, Kang KW, Chung CK, et al. Diagnostic performance of [18F]FDG-PET and ictal [99mTc]-HMPAO SPECT in occipital lobe epilepsy. *Epilepsia*. dicembre 2001;42(12):1531–40.
73. Lee SK, Lee SY, Kim KK, Hong KS, Lee DS, Chung CK. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy. *Ann Neurol*. 2005;58(4):525–32.
74. Kim DW, Lee SK, Moon HJ, Jung KY, Chu K, Chung CK. Surgical Treatment of Nonlesional Neocortical Epilepsy: Long-term Longitudinal Study. *JAMA Neurol*. 1 marzo 2017;74(3):324–31.
75. Poduri A, Golja A, Takeoka M, Bourgeois BFD, Connolly L, Riviello JJ. Focal cortical malformations can show asymmetrically higher uptake on interictal fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET). *J Child Neurol*. febbraio 2007;22(2):232–7.
76. Theodore WH, Sato S, Kufta CV, Gaillard WD, Kelley K. FDG-Positron Emission Tomography and Invasive EEG: Seizure Focus Detection and Surgical Outcome. *Epilepsia*. 1997;38(1):81–6.
77. Kamm J, Ponto LLB, Manzel K, Gaasedelen OJ, Nagahama Y, Abel T, et al. Temporal lobe asymmetry in FDG PET uptake predicts neuropsychological and seizure outcomes after temporal lobectomy. *Epilepsy Behav EB*. gennaio 2018;78:62–7.

78. Guo K, Wang J, Cui B, Wang Y, Hou Y, Zhao G, et al. [18F]FDG PET/MRI and magnetoencephalography may improve presurgical localization of temporal lobe epilepsy. *Eur Radiol.* maggio 2022;32(5):3024–34.
79. Krsek P, Maton B, Jayakar P, Dean P, Korman B, Rey G, et al. Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology.* 20 gennaio 2009;72(3):217–23.
80. De Blasi B, Barnes A, Galazzo IB, Hua CH, Shulkin B, Koeppe M, et al. Age-Specific 18F-FDG Image Processing Pipelines and Analysis Are Essential for Individual Mapping of Seizure Foci in Pediatric Patients with Intractable Epilepsy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* ottobre 2018;59(10):1590–6.
81. Tian M, Watanabe Y, Kang KW, Murakami K, Chiti A, Carrio I, et al. International consensus on the use of [18F]-FDG PET/CT in pediatric patients affected by epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 novembre 2021;48(12):3827–34.
82. Boscolo Galazzo I, Mattoli MV, Pizzini FB, De Vita E, Barnes A, Duncan JS, et al. Cerebral metabolism and perfusion in MR-negative individuals with refractory focal epilepsy assessed by simultaneous acquisition of 18F-FDG PET and arterial spin labeling. *NeuroImage Clin.* 12 aprile 2016;11:648–57.
83. Lemmens C, Montandon ML, Nuyts J, Ratib O, Dupont P, Zaidi H. Impact of metal artefacts due to EEG electrodes in brain PET/CT imaging. *Phys Med Biol.* 21 agosto 2008;53(16):4417–29.

84. Zhou L, Dupont P, Baete K, Van Paesschen W, Van Laere K, Nuyts J. Detection of inter-hemispheric metabolic asymmetries in FDG-PET images using prior anatomical information. *NeuroImage*. 1 gennaio 2009;44(1):35–42.
85. Goffin K, Van Paesschen W, Dupont P, Baete K, Palmmini A, Nuyts J, et al. Anatomy-based reconstruction of FDG-PET images with implicit partial volume correction improves detection of hypometabolic regions in patients with epilepsy due to focal cortical dysplasia diagnosed on MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 giugno 2010;37(6):1148–55.
86. Tan YL, Kim H, Lee S, Tihan T, Ver Hoef L, Mueller SG, et al. Quantitative surface analysis of combined MRI and PET enhances detection of focal cortical dysplasias. *NeuroImage*. 1 febbraio 2018;166:10–8.
87. Hur YJ, Lee JS, Lee JD, Yun MJ, Kim HD. Quantitative analysis of simultaneous EEG features during PET studies for childhood partial epilepsy. *Yonsei Med J*. 1 maggio 2013;54(3):572–7.
88. Henry TR, Roman DD. Presurgical epilepsy localization with interictal cerebral dysfunction. *Epilepsy Behav EB*. febbraio 2011;20(2):194–208.
89. Engel J, Kuhl DE, Phelps ME, Mazziotta JC. Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes. *Ann Neurol*. dicembre 1982;12(6):510–7.

90. Desarnaud S, Mellerio C, Semah F, Laurent A, Landre E, Devaux B, et al. 18F-FDG PET in drug-resistant epilepsy due to focal cortical dysplasia type 2: additional value of electroclinical data and coregistration with MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. luglio 2018;45(8):1449–60.
91. Kim YH, Kang HC, Kim DS, Kim SH, Shim KW, Kim HD, et al. Neuroimaging in identifying focal cortical dysplasia and prognostic factors in pediatric and adolescent epilepsy surgery. *Epilepsia*. aprile 2011;52(4):722–7.
92. Mauguière F, Ryvlin P. [Morphological and functional neuro-imaging of surgical partial epilepsies in adults]. *Rev Neurol (Paris)*. 1996;152(8–9):501–16.
93. Bacon EJ, Jin C, He D, Hu S, Wang L, Li H, et al. Epileptogenic Zone Localization in Refractory Epilepsy by FDG-PET: The Comparison of SPM and SPM-CAT With Different Parameter Settings. *Front Neurol*. 2021;12:724680.
94. Nobile G, Consales A, Tortora D, Pacetti M, Gianni F, Arnaldi D, et al. Multimodal approach in the pre-surgical evaluation of focal epilepsy surgery candidates: how far are we from a non-invasive ESI-based «sourcectomy»? *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 1 agosto 2021;23(4):661–6.
95. Sarikaya I. PET studies in epilepsy. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 12 ottobre 2015;5(5):416–30.

