

**ASSOCIAZIONE  
PAOLO ZORZI PER  
LE NEUROSCIENZE  
ONLUS**

**PERIODICO  
QUADRIMESTRALE  
DI INFORMAZIONE  
E COMUNICAZIONE**

N. 1 - GIUGNO 2009

[www.associazionepaolozorzi.it](http://www.associazionepaolozorzi.it)

## L'EVENTO A VILLA D'ESTE

Anche per il 2009 "Villa d'Este" si è confermato come l'evento "forte" dell'Associazione. Non soltanto per la splendida cornice, in cui l'appuntamento di ogni anno ci accoglie, ma per il calore con cui tutti gli "afferzionati all'Associazione Zorzi" si ritrovano.

Si sono creati ormai dei rituali familiari: il benvenuto e l'ospitalità del Presidente Enio Fontana, l'organizzazione perfetta dovuta come sempre soprattutto a Marina Fontana e Francesca Scotti, Aldo Giovanni e Giacomo che ci restano fedeli e che molto contribuiscono con la "lotteria finale" alla gioiosità della serata.

Quest'anno, per la parte scientifica, commentata dal Dr. Roberto Spreafico con l'integrazione del prof. Giovanni Broggi, è stato proiettato un filmato certamente più efficace delle parole ad illustrare l'attività clinica inerente il progetto Epicare.

I risultati anticipati in quella serata sono riportati anche di seguito in queste pagine.

Presenti, oltre a molti invitati speciali, anche Moratti e Murigno di non poca attrattiva per gli amanti del calcio.



# PROGETTO EPICARE RENDICONTAZIONE CLINICO-SCIENTIFICA ANNO 2008



ASSOCIAZIONE  
PAOLO ZORZI  
PER LE NEUROSCIENZE  
ONLUS

## 1. IMPLEMENTAZIONE TECNOLOGICA

Salgono a tre i letti di degenza per il monitoraggio continuo dell'attività elettrica cerebrale, permettendo un incremento del numero delle registrazioni a beneficio di un numero maggiore di pazienti monitorabili e rendendo altresì più agevole anche lo studio di pazienti pediatrici (che necessitano di una stanza singola per poter fruire della presenza dei genitori) senza interferire con il monitoraggio dei pazienti adulti.

## 2. RISORSE UMANE

Grazie al sostegno economico dell'Associazione Paolo Zorzi hanno potuto continuare la loro attività diverse figure professionali indispensabili per l'avanzamento del progetto EPICARE:

- Una Neuropsichiatra infantile
- Una Neurologa
- Una Tecnica di Neurofisiopatologia

Tali figure professionali dedicate specificatamente alla diagnosi e cura dei pazienti con epilessia hanno dato un contributo fondamentale al prosieguo del progetto e all'implementazione dell'attività clinica.

A questi profili professionali va aggiunto uno studente di medicina, laureatosi a pieni voti con lode nel Luglio 2008 con una tesi sulla chirurgia dell'epilessia, e che dopo il tirocinio semestrale d'obbligo ha conseguito con successo l'idoneità alla professione medica.

La Fondazione Istituto Neurologico "C. Besta" ha bandito nel Dicembre scorso un concorso per titoli ed esami avente come finalità l'acquisizione di un Neurologo esperto nel percorso diagnostico dei pazienti candidati alla chirurgia dell'Epilessia. Il concorso dovrebbe espletarsi entro il mese di Aprile e concludersi con l'immissione in ruolo di uno Specialista con la conseguenza di rendere disponibili le risorse finanziarie (€ 30.000) devolute fino ad ora, da parte dell'Associazione, ad un Contrattista Neurologo.

## 3. RISULTATI OTTENUTI

Nel corso del 2008 si sono eseguite 33 registrazioni video-EEG su pazienti candidati alla chirurgia. Sempre durante il 2008, 29 pazienti reputati idonei al trattamento sono stati operati e ad oggi circa 30 pazienti idonei sono in lista di attesa per l'intervento. L'analisi statistica effettuata su tutti i pazienti (oltre 50) che dall'inizio del progetto sono stati sottoposti ad intervento dimostra la grande efficacia delle procedure diagnostiche e della terapia chirurgica adottate, con una completa guarigione nel 79% dei pazienti (le statistiche internazionali danno una variabilità di successo del 65-75%). I dati scientifici relativi all'attività clinica e di ricerca condotte nel corso del 2008 sono stati presentati in occasione del Congresso Nazionale della Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE) tenutosi a Venezia nel Giugno 2008: Neuropatologia nella chirurgia dell'epilessia del lobo temporale.

Sono stati inoltre pubblicati o inviati per la pubblicazione su riviste internazionali i seguenti contributi scientifici con menzione del sostegno ricevuto dall'Associazione Paolo Zorzi:

1. Nodular heterotopia: a neuropathologic study of 24 patients operated on for drug resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Jan;50(1):116-24.

2. Layer-specific genes reveal a rudimentary laminar pattern in human nodular heterotopia. Submitted to *Neurology*

## 4. PROSPETTIVE PER IL 2009-2011

Uno dei problemi diagnostici più rilevanti, sottolineato dai dati della letteratura e messo a fuoco anche dalla nostra esperienza di questi anni, è rappresentato dalla difficoltà di dirimere, per quanto riguarda i disturbi parossistici nel sonno, tra crisi epilettiche e parasonnie. Per contribuire alla soluzione di questo delicato quesito diagnostico sono state messe a punto procedure diagnostiche mirate (dr. Flavio Villani, Unità Operativa di Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale) e dato avvio ad una attività ambulatoriale dedicata ai disturbi del sonno, che se ben diagnosticati e differenziati da episodi epilettici possono permettere una terapia adeguata sia farmacologica che attraverso dispositivi tecnici sofisticati.

Un secondo problema suscitato dall'esperienza degli scorsi anni è che non tutti i pazienti possono essere candidati alla chirurgia resettiva per la cura dell'epilessia.

Questa controindicazione si verifica:

- 1) quando la lesione epilettogena identificata ha una topografia critica, e cioè in aree cerebrali chirurgicamente non aggredibili in quanto sede di funzioni superiori (zone del linguaggio, aree motorie, visive etc).
- 2) quando le lesioni epilettogene sono molteplici o troppo estese. In questi casi anche se una guarigione completa dalle crisi non può essere garantita, può esserne tuttavia ridotto notevolmente il numero, che talora può raggiungere la frequenza di alcune decine al mese o alla settimana, mediante la cosiddetta "chirurgia palliativa".

Questa comprende tecniche di disconnessione "funzionale" delle aree coinvolte dalle crisi o di impianto di elettrodi in aree che modulano l'attività cerebrale interferendo con la genesi delle crisi epilettiche (Deep Brain Stimulation [DBS]; Vagal Nerve Stimulation [VNS]). Tali metodiche, anche se già sperimentate in alcuni centri internazionali nonché nel nostro Istituto (Dr. Carlo Marras, UO Neurochirurgia III), richiedono un ulteriore affinamento sia per quanto riguarda la selezione dei pazienti che le procedure di impianto e stimolazione. Va inoltre menzionato che, benché il SSR almeno in parte ne ricopra i costi, tali procedure (elettrodi e stimolatori) sono economicamente molto onerose.

Sulla base di quanto sopra si propone di avviare due sottoprogetti:

1. Episodi accessuali in sonno: diagnostica differenziale tra crisi epilettiche e disturbi parossistici non epilettici. Responsabile **Dott. Flavio Villani**.
2. Terapie chirurgiche palliative. Responsabile **Dott. Carlo Marras**

**Dr. Roberto Spreafico**



# TERAPIE PALLIATIVE PER LE EPILESSIE FARMACORESISTENTI: STIMOLAZIONE DEL NERVO VAGO



**ASSOCIAZIONE  
PAOLO ZORZI  
PER LE NEUROSCIENZE  
ONLUS**

Nel trattamento dell'epilessia si parla di farmacoresistenza quando con l'uso di due o tre farmaci specifici, alla dose massima tollerata e per un tempo adeguato, non si ottiene il completo controllo delle crisi. Le controindicazioni al trattamento chirurgico nelle forme di epilessia focale possono dipendere dal coinvolgimento di un'area eloquente (ad es. visiva, motoria, del linguaggio) o dalla multifocalità della sindrome epilettica. Nel trattamento di questi casi si è recentemente aperto un nuovo scenario terapeutico rappresentato dalla cosiddetta neuromodulazione che prevede la stimolazione di strutture cerebrali profonde, corticali o nervose periferiche. La neuromodulazione trova la sua applicazione anche nelle forme di epilessia di tipo generalizzato (ad es. sindrome di Lennox Gastaut) che hanno il loro substrato eziopatogenetico nelle strutture sottocorticali e risultano spesso difficilmente trattabili.

La stimolazione del nervo vago (VNS) rappresenta una tecnica di neuromodulazione e può essere praticata nelle forme di epilessia farmacoresistente in cui non è indicato alcun trattamento chirurgico di resezione. La VNS è indicata come terapia complementare (associata alla terapia medica) nei casi di crisi parziali, con o senza secondaria generalizzazione, o di crisi generalizzate refrattarie ai farmaci antiepilettici osservate nei bambini, adolescenti e adulti.

Il sistema di stimolazione del nervo vago è composto da un elettrocatterete, posizionato nella porzione del nervo che decorre nella parte inferiore del collo, connesso ad un generatore d'impulsi (pace-maker) posto al di sotto della clavicola. I risultati dal punto di vista estetico sono accettabili; infatti l'intero sistema di stimolazione (elettrocatterete, generatore d'impulsi) viene posizionato su piani più profondi della sottocute che lo rendono poco visibile; inoltre il tipo cicatrice cutanea e le dimensioni del generatore d'impulsi rendono possibile la VNS su qualsiasi paziente indipendentemente dall'età e dal sesso. Gli effetti collaterali dipendenti dalla stimolazione sono lievi e transitori; è stato dimostrato che la stimolazione del nervo vago di sinistra non influisce sull'attività cardiaca e per questa ragione, a parte rari casi, la VNS viene sempre eseguita sul vago di sinistra. La regolazione dei parametri di stimolazione è possibile attraverso un sistema di telemetria; durante le visite ambulatoriali il medico può leggere e regolare le impostazioni della stimolazione in modo da ottenere il massimo beneficio clinico con il minor rischio di effetti collaterali. Gli effetti collaterali sono spesso lievi e rappresentati dalla comparsa di transitoria irritazione laringea (tosse e raucedine) che tendono a risolversi spontaneamente.

A differenza della chirurgia resettiva e della stimolazione cerebrale diretta, la VNS non necessita di un intervento di chirurgia cerebrale; infatti la stimolazione del nervo vago svolge il suo effetto attraverso la modulazione delle strutture cerebrali coinvolte dall'epilessia. Studi radiologici in grado di definire l'inibizione o attivazione del tessuto cerebrale dimostrano un'attività di modulazione della stimolazione vagale sul lobo frontale, temporale e insula che risultano frequentemente coinvolte nelle sindromi epilettiche.

Circa 40.000 persone affette da epilessia farmacoresistente sono state trattate con la cosiddetta VNS Therapy. I risultati riportati in letteratura dimostrano una riduzione media delle crisi del 55%, e tale percentuale tende ad aumentare nei 12-24 mesi successivi all'attivazione dell'impianto di stimolazione. Le casistiche che includono pazienti adulti o dell'età pediatrica dimostrano che il 10% circa dei pazienti può essere libero da crisi, mentre il 50%

ha una riduzione del numero delle crisi epilettiche superiore al 50%, e il 40% dei casi o non risponde o ha una riduzione delle crisi inferiore al 50%.

Studi focalizzati sulla ricerca di elementi predittivi dell'efficacia della VNS dimostrano che le forme di epilessia parziale focale (coinvolgente un'area eloquente) o multifocale risponderanno meglio di quelle generalizzate; nell'ambito delle focali, quelle determinate da una displasia corticale e a localizzazione temporale sarebbero quelle con una maggiore riduzione del numero degli episodi critici dopo VNS. L'efficacia della stimolazione vagale dipenderebbe inoltre dalla durata dell'epilessia; più breve è la storia clinica migliori sarebbero i risultati postoperatori. Nell'ambito delle forme generalizzate ad esordio in età pediatrica è discusso il ruolo della stimolazione vagale nella sindrome di Lennox Gastaut (LG); infatti i dati riportati in letteratura dimostrano da un lato risultati sovrapponibili a quelli osservati nelle forme focali, ma altri gruppi, incluso il nostro evidenziano un risultato clinico favorevole (riduzione del numero delle crisi superiore al 50%) in un numero di pazienti inferiore. A nostro parere la VNS dovrebbe comunque essere considerata in tutti i casi di sindrome di LG che un tempo veniva esclusivamente trattata con intervento neurochirurgico di disconnessione parziale dei due emisferi cerebrali (callosotomia) con risultati molto simili a quelli ottenuti con la VNS ma con una percentuale di complicazioni maggiore.

La stimolazione vagale ha un effetto sul tono dell'umore; gli studi condotti a riguardo dimostrano che, indipendentemente dalla variazione della frequenza delle crisi, i pazienti sottoposti a VNS riportano un costante incremento del tono dell'umore. Questo aspetto confermato da studi successivi ha poi permesso di indicare il trattamento di stimolazione vagale in quelle forme depressive unipolari resistenti alle terapie conservative.

L'analisi della qualità della vita dei pazienti sottoposti a VNS dimostra, nei casi in cui si è ottenuta una riduzione delle crisi superiore al 50%, un miglioramento complessivo della memoria, dell'iniziativa nello svolgimento delle attività quotidiane e complessivamente una migliore qualità di vita. La presenza di un sistema di stimolazione come la VNS non determina una limitazione nello svolgimento delle normali attività quotidiane; l'uso di telefoni cellulari, i sistemi di controllo aeroportuali e altri sistemi ad emissione di micro-onde non influiscono sul suo funzionamento. I pazienti vengono inoltre dotati di un apposito magnete che può essere utilizzato nel caso in cui si rendessero necessari esami strumentali (EEG) che risentono dell'attività del sistema di stimolazione. Il magnete può essere utilizzato anche nei casi in cui le crisi sono precedute da un'aura (sintomatologia soggettiva che prelude la comparsa delle crisi), in questo modo è possibile attivare il sistema di stimolazione che può così bloccare l'evoluzione della crisi. La durata del pace maker posizionato in sede sottoclaveare è variabile; generalmente è di 5-6 anni e con il sistema di telemetria è possibile prevedere la data di esaurimento delle batterie. I pazienti con epilessia farmacoresistente dovrebbero fare sempre riferimento ad un Centro con provata esperienza medica e chirurgica dell'epilessia; i pazienti che infatti presentano una epilessia resistente alla comune terapia medica saranno valutati dal punto di vista elettroclinico, neuroradiologico, neuropsicologico in modo da raccogliere sufficienti dati per l'indicazione verso la migliore opzione terapeutica che può includere in casi così selezionati l'intervento di stimolazione del nervo vago.

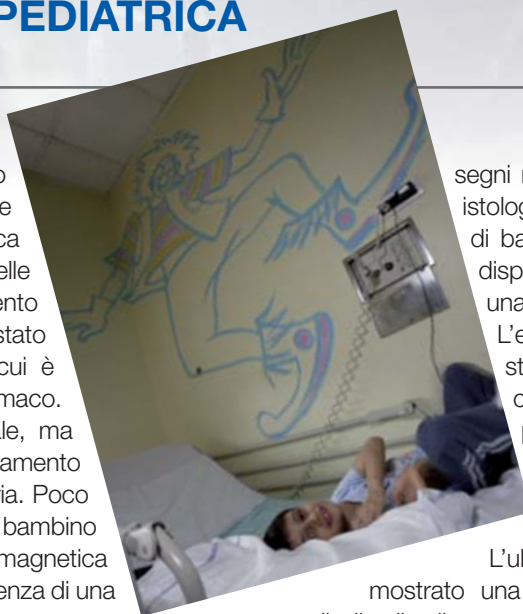
**Dr. Carlo Marras**

## UN CASO CLINICO PARTICOLARE NELL'ESPERIENZA PEDIATRICA



**ASSOCIAZIONE  
PAOLO ZORZI  
PER LE NEUROSCIENZE  
ONLUS**

Raccontiamo il caso di un nostro piccolo paziente, che ora ha 4 anni e mezzo, che ha presentato la sua prima crisi epilettica all'età di 15 mesi. Per il ripetersi delle crisi il bambino ha iniziato un trattamento antiepilettico in cronico, che non è stato sufficiente a controllare le crisi per cui è stato necessario associare un altro farmaco. Il suo esame neurologico era normale, ma presentava un disturbo del comportamento caratterizzato da instabilità psicomotoria. Poco dopo l'esordio delle prime crisi focali il bambino aveva effettuato una risonanza magnetica dell'encefalo che ha dimostrato la presenza di una lesione in sede temporale sinistra. Dopo accurato studio pre-chirurgico (registrazione EEG, studio neuroradiologico mirato e valutazione neuropsicologica), vista la concordanza dei dati elettroanatomoclinici, si è deciso di sottoporre il piccolo paziente, all'età di 3 anni e 3 mesi, ad intervento chirurgico di chirurgia dell'epilessia.



È stata effettuata una lobectomia temporale sinistra con cortectomia ed asportazione della regione ippocampale. Il decorso postoperatorio è stato regolare, senza complicanze, né

segni neurologici deficitari aggiuntivi. L'esame istologico ha mostrato la presenza di un tumore di basso grado (astrocitoma pilocitico), una displasia corticale e sclerosi ippocampale: una particolare associazione di tre patologie. L'evoluzione post-chirurgica nel tempo è stata buona, il bambino non ha più avuto crisi e il suo EEG si è normalizzato. È stato possibile sospendere uno dei farmaci antiepilettici, il bambino è ancora attualmente in terapia con un farmaco, ma a basso dosaggio.

L'ultima valutazione neuropsicologica ha mostrato una buona evoluzione psicomotoria, con un livello di sviluppo normale senza deficit di funzioni corticali specifiche. Si segnala questo caso sia per la sua evoluzione positiva, che per sottolineare l'importanza di ricorrere alla chirurgia dell'epilessia, quando vi sia indicazione specifica, anche e, soprattutto, nei piccoli pazienti, per poter evitare che una lunga storia di epilessia, con tante crisi e la necessità di politerapie farmacologiche, possa influire negativamente sulla loro qualità di vita e sul loro sviluppo psicomotorio.

**Dr.ssa Elena Freri**

## A TEATRO PER LA RICERCA

Una nuova e piacevole iniziativa quella organizzata al Teatro Nuovo di Milano da parte dell'Associazione Paolo Zorzi per le Neuroscienze: la sera di giovedì 14 maggio 2009 i soci e i numerosi sostenitori dell'associazione hanno assistito allo spettacolo teatrale "UN GIARDINO D'ARANCI FATTO IN CASA", con Gianfranco D'Angelo e Ivana Monti, il cui ricavato è stato devoluto ai fini della ricerca contro le malattie neurologiche. L'iniziativa, promossa in primo piano dal Presidente Enio Fontana, ha suscitato moltissimo interesse da parte di amici e soci dell'Associazione Paolo Zorzi, che hanno dimostrato ancora una volta il loro costante impegno ed il loro affettuoso sostegno.

# NEWS

## UNA PARTITA GIOCATA COL CUORE

Sabato 6 giugno '09 presso lo stadio di Via Icmesa di Meda si è giocata un'importante partita di calcio tra la Nazionale Artisti TV, la squadra di Colorado e la squadra dei docenti delle scuole della Brianza.

L'evento ha suscitato grande interesse e curiosità. Il ricavato della manifestazione è stato devoluto in beneficenza a favore dell'Associazione Paolo Zorzi per le Neuroscienze - Onlus dell'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, per la ricerca contro le malattie ed i disturbi neurologici.

**ASSOCIAZIONE  
PAOLO ZORZI  
PER LE NEUROSCIENZE  
ONLUS**



dell'Istituto C. Besta di Milano

