

COMMUNICATION

Chirurgie de l'épilepsie

MOTS-CLÉS : LÉSIONNECTOMIE. LOBECTOMIE. HAMARTOME HYPOTHALAMIQUE. HÉMISPHÉROTOMIE. NEUROMODULATION

Thomas BLAUWBLOMME *,**

L'auteur n'a pas de conflit d'intérêt associé à cette publication.

RÉSUMÉ

En cas d'échec du traitement médical, la chirurgie est une thérapeutique sûre et efficace pour les enfants épileptiques. Un bilan préopératoire exhaustif permet de proposer différentes approches, depuis la résection d'une lésion épileptogène, jusqu'aux résections lobaires et aux déconnexions hémisphériques. La neuromodulation est une alternative en cas d'échec ou de contre-indication chirurgicale. Les résultats post opératoires sont excellents, pour le contrôle des crises d'épilepsie (>70 % patients libres de crises), et sur le plan cognitif. Le délai entre le début de la maladie et la prise en charge chirurgicale doit être minimal pour éviter les conséquences sociales de l'épilepsie. Enfin, la chirurgie de l'épilepsie et les neurosciences fondamentales entretiennent des liens forts car la chirurgie ouvre une fenêtre sur le fonctionnement cérébral normal et pathologique.

SUMMARY

In case of failure of anti epileptic drugs, surgery is a first line option for children with epilepsy. After an exhaustive preoperative assessment, many strategies can be proposed to the patients, from lesionectomy, to lobar resection or hemispheric disconnection with good results on seizure control (>70 % patients Sz free). Neuromodulation is an option in case of contra indications or failure of respective surgery. Surgery may be considered early in the

* Service de neurochirurgie pédiatrique, unité fonctionnelle de chirurgie de l'épilepsie. Hôpital Necker. Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

** Université Paris Descartes

Tirés à part : Docteur Thomas BLAUWBLOMME, Service de neurochirurgie pédiatrique, Hôpital Necker. 149 rue de Sèvres. 75749 Paris Cedex 15

Article reçu le 13 novembre 2016, accepté le 5 décembre 2016

disease to reduce the social burdens linked to epilepsy. Eventually, there is a strong link between epilepsy surgery and basic neuroscience as epilepsy surgery opens up a window into normal and pathologic brain function.

INTRODUCTION

Si des trépanations rituelles avaient déjà été effectuées depuis la préhistoire, l'histoire de la chirurgie de l'épilepsie débute à la fin du XIX^e siècle en Angleterre. La description de la somatotopie et des crises à expression motrice par Hughlings Jackson permit en 1886 à Victor Horsley d'opérer pour la première fois des patients avec une épilepsie « Jacksonnienne », au niveau de la région du cortex sensorimoteur avec des suites opératoires favorables.[1] Le développement dans les années 1930 à Montréal de l'Electrocorticographie (ECoG) per opératoire et de la stimulation corticale, par Penfield et Jasper permit par la suite d'étendre la chirurgie de l'épilepsie aux régions extra motrices, de définir le champ de l'épilepsie temporale et d'ouvrir la voie de la cartographie des fonctions cérébrales, et de la zone épileptogène.[2] Dans les années 1960 à Paris, Talairach et Bancaud définirent l'approche stéréotaxique de l'enregistrement de l'EEG (Séréoélectroencéphalogramme). Ils affinèrent encore les corrélations cliniques et électrophysiologiques, et l'étude de la dynamique spatio-temporelle des crises. [3] L'apparition de l'imagerie scanner et IRM dans les années 80 et 90 apportèrent une dimension nouvelle à la chirurgie de l'épilepsie, par la visualisation des lésions à l'origine des crises d'épilepsie. Les corrélations entre la sémiologie des crises, l'électrophysiologie et l'imagerie permirent alors de démocratiser la chirurgie de l'épilepsie. Grâce à l'apport des techniques microchirurgicales, et des progrès de la neuroréanimation dans les années 1970 et 1980, la chirurgie de l'épilepsie est devenue une thérapie acceptée, sûre et efficace. L'enjeu est d'opérer au plus vite les épilepsies lésionnelles, à l'âge pédiatrique, en raison de leur pharmaco résistance, et de leurs conséquences cognitives et sociales.

Dans cette revue, nous exposerons les différentes approches chirurgicales possibles, leurs modalités techniques, indications et résultats. Nous évoquerons les innovations techniques en cours et à venir, et insisterons sur les liens forts et réciproques entre chirurgie de l'épilepsie et neurosciences.

LÉSIONNECTOMIE

Généralités

Toute chirurgie doit être précédée d'un bilan pré-chirurgical exhaustif, qui doit déterminer l'origine anatomique des crises d'épilepsie, et leurs répercussions.

Une hospitalisation de quelques jours pour un bilan de phase I dans un centre spécialisé permet de réaliser un enregistrement video EEG (corrélation expression

clinique et électrophysiologique des crises), une IRM (de préférence 3 teslas avec un protocole dédié) et un bilan neuropsychologique. En cas de lésion bien limitée, et compatible avec l'expression électro-clinique des crises, une chirurgie limitée à la lésion épileptogène peut être proposée d'emblée.

Indications (lésions acquises vs développementales)

Les principales lésions rencontrées en pédiatrie sont des malformations de développement corticales (40 %) et des tumeurs bénignes associées à l'épilepsie (20 %). [4] Il peut s'agir de dysplasies corticales focales, ou de tumeurs bénignes tels que tumeurs dysembryoplasiques neuroépithéliales ou gangliogliomes. Les autres pathologies focales sont d'origines vasculaires (cavernomes, malformations artério veineuses). Si un traitement médicamenteux doit être proposé de première intention, il est établi que l'épilepsie lésionnelle est un facteur de risque d'échec des médicaments anti comitiaux, [5] et une chirurgie doit être envisagée si les crises persistent. Les tumeurs développementales associées à l'épilepsie ont de plus un potentiel de croissance, et posent un problème oncologique qui doit également faire discuter leur exérèse.

Contre-indications

Si les limites lésionnelles sont mal définies sur l'IRM, ou en cas de discordance sur la zone d'initiation des crises entre la neurophysiologie et l'imagerie, une lésionnectomie n'est pas indiquée, et un enregistrement invasif de l'EEG intra crânien peut être nécessaire.

En cas de localisation en zone « fonctionnelle » ou « éloquente », la cartographie fonctionnelle cérébrale doit permettre d'anticiper et de réduire le risque de séquelles. Le bilan préopératoire doit alors être complété par une IRM fonctionnelle (motrice, langage), une MEG, ou un enregistrement intra crânien de l'EEG pour réaliser des stimulations électriques du cortex ou enregistrer la bande gamma de l'EEG.

Principes chirurgicaux

Les lésionnectomies sont réalisés selon les standards de la neurochirurgie pédiatrique, dans un centre accrédité pour la neurochirurgie pédiatrique.

L'anesthésie générale doit prendre en compte les traitements antiépileptiques du patient qui sont maintenus pendant la période péri-opératoire, le patient est pris en charge en soins intensifs en post opératoire pour dépister les complications.

Utiliser la neuronavigation est obligatoire et permet de localiser les instruments chirurgicaux et la focale du microscope pendant la procédure sur l'imagerie préopératoire du malade. Après incision cutanée, une craniotomie est réalisée, l'ouverture durale donne accès au parenchyme cérébral, et le contournage de la lésion est réalisé grâce à la neuronavigation. L'imagerie per opératoire par échographie peut être utile lorsque les lésions sont spontanément hyperéchogènes. La résection est

menée sous magnification par le microscope opératoire, selon les techniques microchirurgicales de « résection sous piaie ». Le cortex peut en effet être détaché de la pie mère le long des sillons, et il est ainsi possible de réaliser des résections « en bloc » de la lésion et du cortex péri lésionnel épileptique (gyrectomie), sans léser la vascularisation des gyri adjacents. Le bistouri ultrasonique complète les instruments de microchirurgie, notamment pour l'exérèse des contingents enfouis au fond des sillons. L'hémostase doit être parfaite, en évitant la coagulation excessive du cortex et des vaisseaux avoisinants. En fin de procédure, la fermeture étanche de la dure mère, l'ostéosynthèse du volet osseux, sont réalisés avec du matériel résorbable de préférence chez l'enfant. Les prélèvements sont systématiquement adressés pour analyse histologique, et si possible également congelés pour permettre les analyses de biologie moléculaire.

Résultats

Quel que soit la nature histologique, la proportion de patients libres de crises en post opératoire est de 70 à 90 %. [6, 7]

Deux facteurs sont associés à la récurrence des crises comitiales en analyse statistique multivariée : le caractère incomplet de l'exérèse, et la présence de lésions iatrogènes secondaires à la chirurgie (traumatisme direct, lésions vasculaires), visibles en hypersignal FLAIR en IRM. [8, 9].

HAMARTOMES HYPOTHALAMIQUES

Généralités

Les hamartomes sont des lésions développementales, constitués de neurones ectopiques implantés dans la région infundibulaire, et dotés d'une « activité pacemaker » GABAergique. [10] Leur expression clinique est endocrinienne (puberté précoce) et/ou épileptique. Les crises pathognomoniques sont gélastiques (rire immotivé dénué d'affectivité), mais peuvent également avoir une sémiologie autre (temporale ou frontale par exemple). [11] L'initiation des crises débute dans l'hamartome, qu'il est nécessaire de cibler pour contrôler les crises. Leur prise en charge peut être triple: par radiochirurgie, thermo-lésion stéréotaxique, ou chirurgie. L'abord chirurgical peut être réalisé par exérèse microchirurgicale (abord interhémisphérique inter trigonal), [12] ou par déconnection endoscopique. [13]

Résultats

Environ 50 % des patients sont libres de crise après leur prise en charge, les facteurs prédictifs étant plus l'anatomie de l'hamartome que la modalité technique de traitement.[14]

MONITORAGE INVASIF DE L'EEG

Les principes de l'enregistrement seront détaillés dans le chapitre du Pr Kahane, « EEG, SEEG et nouveautés ».

Indications

L'enregistrement de l'EEG intra crânien est indiqué pour les épilepsies focales en cas de discordance entre l'EEG et l'imagerie, ou en cas de lésion mal limitée ou invisible sur l'IRM. La possibilité de cartographier les fonctions cérébrales est une grande aide pour la chirurgie en zone fonctionnelle, car la chirurgie en conditions éveillées est difficilement réalisable chez l'enfant jeune.

Enregistrements chroniques

Deux méthodologies sont possibles : des enregistrements par grilles sous durales, ou les enregistrements par stéréo électroencéphalographie.

En France la méthodologie SEEG est en quasi monopole. Des électrodes en iridium-platinum semi flexibles multi contact (0.8 mm diamètre, 5 à 18 contacts, de 1.5 mm séparés de 2 mm) sont implantées dans le cerveau lors d'une procédure stéréotaxique. La pose d'un cadre de stéréotaxie, ou l'utilisation d'un robot stéréotaxique permet de placer les électrodes avec une précision infra-millimétrique. Le taux de complication des procédures SEEG est inférieur à 1 %, en comparaison de 20 % de complications des enregistrements par grilles sous durales. [15]

Enregistrements per opératoires

Si les résections chirurgicales sont basées sur l'analyse des données pré-opératoires, des biomarqueurs du tissu épileptique sont recherchés pour permettre l'exérèse complète du cortex pouvant générer des crises. Il est possible d'enregistrer l'électrocorticogramme per opératoire, sur des grilles sous durales, et/ou des matrices de micro électrodes en allégeant le protocole d'anesthésie générale. Il semble que l'occurrence d'oscillations très hautes fréquences soit pathognomonique de la zone épileptogène, nécessaire à réséquer pour guérir le patient. [16] Un essai randomisé vise actuellement à démontrer cette hypothèse. [17, 18]

DÉCONNEXIONS ET HÉMISPHEROTOMIES

Indications

Les déconnexions hémisphériques sont des actes majeurs, qui doivent être réalisés en centre de référence, pour une sélection optimale des patients, et une réduction de

la morbidité péri-opératoire. Les conséquences obligatoires sont une hémiparésie, une hémianopsie, et des modifications cognitives.

Ces chirurgies sont réservées aux maladies épileptiques unilatérales hémisphériques. Il peut s'agir de lésions développementales (malformations de développement corticales et hémimégalencéphalie), acquises (accident vasculaire ischémique sylvien périnatal), ou progressives (angiomatose piale : syndrome de Sturge Weber, troubles dysimunitaires unilatéraux : encéphalite de Rasmussen).

Le bilan pré-chirurgical doit démontrer l'origine unilatérale, hémisphérique des crises, et repose sur un enregistrement vidéo EEG, et une IRM d'excellente qualité. La répercussion de l'épilepsie doit être démontrée, tant sur la qualité de vie, que la cognition (bilan neuropsychologique, fonction de l'âge de l'enfant).

L'expression clinique des lésions développementales survient en général dans la première année de vie, et l'évolution post opératoire est d'autant plus favorable que la chirurgie est précoce, notamment sur le QI au long cours. [6]. Un délai de prise en charge court est également souhaitable dans les encéphalites de Rasmussen, car il influe le QI post opératoire, mais doit être pondéré par la présence d'un déficit moteur préexistant.[19]

Évolution des approches, et principes techniques

Initialement, cette chirurgie hémisphérique reposait sur l'ablation complète de l'hémisphère, mais la survenue de complications péri-opératoires importantes telles que hémosidérose et hydrocéphalie ont promu les techniques de déconnexion, laissant en place l'hémisphère malade. L'abord chirurgical nécessite l'accès au système ventriculaire et peut être latéral, transsylvien péri insulaire, ou sagittal, péri thalamique notamment en France où ont été décrits les abords para sagittaux et inter-hémisphériques.[20, 21] L'ensemble des techniques chirurgicales vise à isoler le cortex pathologique en sectionnant les voies d'association inter-hémisphérique (corps calleux, commissure blanche antérieure,), les connexions thalamocorticales et des ganglions de la base, les voies de projection (bras antérieur, genou et bras postérieur de la capsule interne) et les structures limbiques (fornix, noyau amygdalien).

Résultats

Le taux de succès est élevé, environ 80 % des patients opérés sont libres de crise en post opératoire. L'étiologie est un facteur pronostique important : les lésions développementales ont un moins bon pronostique (60 % patients libres de crise). [22]

La mortalité péri-opératoire atteint 2 %, et la survenue d'une hydrocéphalie post opératoire nécessitant une dérivation ventriculo-péritonéale est de 15 %.

Le geste opératoire doit être encadré par une prise en charge en rééducation

neurologique pédiatrique pour permettre l'autonomie au long cours du patient. La récupération motrice est bonne, associée à une réorganisation fonctionnelle du cortex moteur et prémoteur. [23, 24] Il n'y a pas d'aggravation cognitive ou de troubles du langage post opératoire dans la majorité des séries d'hémisphérotomies publiées. [25] La problématique du langage concerne principalement les encéphalites de Rasmussen en hémisphère dominant, et il semble qu'une réorganisation des réseaux du langage soit possible jusqu'à la fin de l'enfance. [26]

STIMULATION DU NERF VAGUE

En cas d'échec, ou de contre-indication à une chirurgie d'exérèse, la modulation de l'excitabilité du cortex cérébral peut être proposée aux patients. La stimulation du nerf vague est autorisée en pédiatrie, la stimulation thalamique ou corticale n'est autorisée que chez l'adulte.

Principes

Une électrode (ancre, anode et cathode) est enroulée autour du nerf vague gauche, tunellisée et reliée à un générateur de courant placé dans l'espace sous cutané pré-pectoral. Une stimulation électrique bipolaire, intermittente (30 secondes ON, 5 minutes OFF) chronique est ainsi délivrée au nerf vague, jusqu'au complexe dorsal du nerf vague dans le tronc cérébral. Des connections multi-synaptiques, impliquant notamment la formation réticulée du tronc cérébral modifient le métabolisme thalamique, la synchronisation corticale et la sécrétion de neuromédiateurs (monoamines).

Résultats

Deux études randomisées initiales (études E03-E05), [27, 28], et plus de 1129 études résumées en méta-analyses ont prouvé l'efficacité de la stimulation du nerf vague chez les patients épileptiques. [29] Près de la moitié des patients présentent une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises (patients répondeurs), avec un effet cumulatif dans le temps. De plus, la stimulation du nerf vague améliore la qualité de vie des patients, diminue la surmortalité associée à l'épilepsie, et réduit les coûts économiques associés aux hospitalisations répétées. [30, 31].

THÉRAPIES ÉMERGENTES

D'autres techniques de neuro-modulation n'ont pas encore l'autorisation d'usage en pédiatrie, et les thermo lésions laser ne sont pas encore utilisées en France, même si leur utilisation en pédiatrie est exponentielle aux USA.

Noyau antérieur du Thalamus

Principes

En raison de l'implication du noyau antérieur du thalamus dans la boucle limbique, la stimulation haute fréquence du thalamus pourrait modifier l'excitabilité des structures temporales internes notamment.

Résultats

L'étude randomisée prospective SANTE a inclus 105 patients dans son étude au long cours, et a montré une réduction médiane de 41 % à 1 an et de 69 % à 5 ans de la fréquence des crises, tandis que la proportion de patients répondeurs (>50 % de réduction de fréquence des crises) était de 68 % à 5 ans.

Responsive neurostimulation

Principes

Deux électrodes intra crâniennes sont implantées en regard de la zone d'initiation des crises, et reliées à un stimulateur implanté dans la voûte crânienne. L'EEG intra crânien est en permanence enregistré, et des algorithmes de détection des crises permettent de déclencher la stimulation électrique en regard du cortex épileptique. Il s'agit donc d'un procédé de détection / stimulation en boucle fermée.

Résultats

La réduction médiane de la fréquence des crises était de 44 % à un an et de 53 % à deux ans post opératoires. Le taux de complication est par contre important, avec un taux d'infection de 10 %, et 5 % des implants nécessitant d'être retirés.

Thermo lésions laser

L'introduction en conditions stéréotaxiques d'une fibre laser au niveau de la zone épileptogène permet de réaliser des lésions ciblées. La température est monitorée sous IRM, de même que le volume lésionnel. Les indications actuelles en pédiatrie aux USA sont notamment les hamartomes hypothalamiques, et les petites lésions corticales (développementales ou acquises). Les résultats préliminaires semblent prometteurs. [32]

RECHERCHE

Enregistrements intracrâniens

Le développement des micro électrodes a permis d'enregistrer les activités neuronales à l'échelle unitaire, et les oscillations hautes fréquences de populations neuronales

les synchrones.[33] De nouveaux horizons se sont ainsi ouverts sur la compréhension du codage neuronal de l'information, [34] ou sur les cellules impliquées dans la genèse et la propagation de la crise d'épilepsie.[35, 36]

Pièces de résection chirurgicales

Les pièces de résection chirurgicale peuvent être utilisées pour mieux comprendre les bases moléculaires des épilepsies focales. En effet, les modèles animaux ne reproduisent qu'imparfaitement les maladies humaines. Il est possible de conserver des tranches de cortex fonctionnelles et d'enregistrer les activités épileptiques *in vitro* à partir des cortectomies de patients épileptiques. [37] Il est alors possible de manipuler la neurotransmission GABAergiques ou Glutamatergiques, et d'identifier les réseaux neuronaux et / ou astrocytaires associés à l'ictogénèse. [38]

CONCLUSION

La chirurgie de l'épilepsie offre un éventail large de possibilités thérapeutiques. Les résultats en terme de contrôle des crises sont excellents, et permettent une amélioration de la vie sociale et cognitive des enfants opérés, et l'arrêt des médicaments. L'enjeu est toujours de réduire l'intervalle entre le diagnostic d'une épilepsie lésionnelle et sa prise en charge chirurgicale.

RÉFÉRENCES

- [1] Uff C, Frith D, Harrison C, Powell M, Kitchen N. Sir Victor Horsley's 19th century operations at the National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square. *Journal of neurosurgery*. 2011. 9 p. (Historical vignette ; vol. 114).
- [2] Penfield W, BALDWIN M. Temporal lobe seizures and the technic of subtotal temporal lobectomy. *Ann Surg*. 1952;136(4):625-34.
- [3] Bancaud J, Angelergues R, Bernouilli C, Bonis A, Bordas-Ferrer M, Bresson M, et al. Functional stereotaxic exploration (SEEG) of epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1970;28(1):85-6.
- [4] Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern GW. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*. 2008;49(1):146-55.
- [5] Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998;51:1256-62.
- [6] Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, Velasco TR, Hemb M, Wu JY, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia*. 2009;50(6):1310-35.
- [7] Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia*. 2012;53(1):51-7.
- [8] Englot DJ, Rolston JD, Wang DD, Hassnain KH, Gordon CM, Chang EF. Efficacy of vagus nerve stimulation in posttraumatic versus nontraumatic epilepsy. *Journal of neurosurgery*. 2012;117(5):970-7.

- [9] Bourgeois M, Sainte-Rose C, Lellouch-Tubiana A, Malucci C, Brunelle F, Maixner W, et al. Surgery of epilepsy associated with focal lesions in childhood. *Journal of neurosurgery*. 1999;90:833-42.
- [10] Wu J, Xu L, Do Young Kim, Rho JM, John PAS, Lue L-F, et al. Electrophysiological Properties of Human Hypothalamic Hamartomas. *Ann Neurol*. 2005;58:371-82.
- [11] Kahane P, Ryvlin P, Hoffmann D, Minotti L, Benabid AL. From hypothalamic hamartoma to cortex: what can be learnt from depth recordings and stimulation? *epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2004;5(4):205-17.
- [12] Rosenfeld JV, Harvey AS, Wrennall J, Zacharin M, Berkovic SF. Transcallosal Resection of Hypothalamic Hamartomas, with Control of Seizures, in Children with Gelastic Epilepsy. *Neurosurgery*. 2001;48(1):108-18.
- [13] Procaccini E, Dorfmueller G, Fohlen M, Bulteau C, Delalande O. Surgical management of hypothalamic hamartomas with epilepsy: the stereoendoscopic approach. *Operative neurosurgery*. 2006;59(S 4):336-46.
- [14] Pati S, Sollman M, Fife TD, Ng Y-T. Diagnosis and Management of Epilepsy Associated With Hypothalamic Hamartoma : An Evidence-Based Systematic Review. *Journal of child neurology*. 2013;28(7):909-16.
- [15] Cossu M, Cardinale F, Castana L, Nobili L, Sartori I, Russo Lo G. Stereo-EEG in children. *Childs Nerv Syst*. Springer-Verlag2006;22(8):766-78.
- [16] Wu JY, Sankar R, Lerner JT, Matsumoto JH, Vinters HV, Mathern GW. Removing interictal fast ripples on electrocorticography linked with seizure freedom in children. *Neurology*. 2010;75(19):1-9.
- [17] van 't Klooster MA, Leijten FSS, Huiskamp G, Ronner HE, Baayen JC, Van Rijen PC, et al. High frequency oscillations in the intra-operative ECoG to guide epilepsy surgery (" The HFO Trial "): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. *Trials* 2015;1-10.
- [18] van 't Klooster MA, van Klink NEC, Leijten FSS, Zelmann R, Gebbink TA, Gosselaar PH, et al. Residual fast ripples in the intraoperative corticogram predict epilepsy surgery outcome. *Neurology*. 2015;85(2):120-8.
- [19] Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *The Lancet Neurology*. 2014;13(2):195-205.
- [20] Delalande O, Bulteau C, Dellatolas G, Fohlen M, Jalin C, Buret V, et al. Vertical parasagittal hemispherotomy. *Neurosurgery*. 2007;60.
- [21] Kawai K, Morino M, Iwasaki M. Modification of vertical hemispherotomy for refractory epilepsy. *Brain and Development*. 2013;1-6.
- [22] Griessenauer CJ, Salam S, Hendrix P, Patel DM, Tubbs RS, Blount JP, et al. Hemispherectomy for treatment of refractory epilepsy in the pediatric age group: a systematic review. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2015;15(1):34-44.
- [23] Choi JT, Vining EPG, Reisman DS, Bastian AJ. Walking flexibility after hemispherectomy: split-belt treadmill adaptation and feedback control. *Brain*. 2009; 132(3):722-33.
- [24] Holloway V, Gadian DG, Vargha-Khadem F, Porter DA, Boyd SG, Connelly A. The reorganization of sensorimotor function in children after hemispherectomy. *Brain*. Oxford University Press ; 2000;123(12):2432-44.
- [25] Devlin AM. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *brain*. 2003;126(3):556-66.
- [26] Bulteau C, Grosmaître C, Save-Pédebos J, Leunen D, Delalande O, Dorfmueller G, et al. Language recovery after left hemispherotomy for Rasmussen encephalitis. *Epilepsy Behav*. 2015;53:51-7.

- [27] Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*. 1998;51(1):48-55.
- [28] Ben-Menachem E, Mañon-Espallat R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia*. 1994;35(3):616-26.
- [29] Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *Journal of neurosurgery*. 2011;115(6):1248-55.
- [30] Helmers SL, Duh MS, Guérin A, Sarda SP, Samuelson TM, Bunker MT, et al. Clinical and economic impact of vagus nerve stimulation therapy in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. Elsevier Inc ; 2011;22(2):370-5.
- [31] Ryvlin P, Gilliam F, Nguyen DK, Colicchio G, Ludice A, Tinuper P, et al. The longterm effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: The PuLsE (Open Prospective Randomized Longterm Effectiveness) trial. *Epilepsia*. 2014;1-8.
- [32] Buckley R, Estronza-Ojeda S, Ojemann JG. Laser Ablation in Pediatric Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am*. 2016;27(1):69-78.
- [33] Worrell GA, Jerbi K, Kobayashi K, Lina JM, Zelman R, Le Van Quyen M. Recording and analysis techniques for high-frequency oscillations. *Progress in Neurobiology*. 2012;98(3):265-78.
- [34] Fried I, Mukamel R, Kreiman G. Internally Generated Preactivation of Single Neurons in Human Medial Frontal Cortex Predicts Volition. *Neuron*. 2011;69(3):548-62.
- [35] Truccolo W, Donoghue JA, Hochberg LR, Eskandar EN, Madsen JR, Anderson WS, et al. Single-neuron dynamics in human focal epilepsy. *Nat Neurosci*. 2011;14(5):635-41.
- [36] Schevon CA, Weiss SA, McKhann G, Goodman RR, Yuste R, Emerson RG, et al. Evidence of an inhibitory restraint of seizure activity in humans. *Nat Comms*. 2012;3:1060.
- [37] Dossi E, Blauwblomme T, Nabbout R, Huberfeld G, Rouach N. Multi-electrode Array Recordings of Human Epileptic Postoperative Cortical Tissue. *JoVE*. 2014; (92).
- [38] Huberfeld G, Menendez De La Prida L, Pallud J, Cohen I, Le Van Quyen M, Adam C, et al. Glutamatergic pre-ictal discharges emerge at the transition to seizure in human epilepsy. *Nat Neurosci*. 2011;14(5):627-34.

