



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

RELAZIONE FINALE RICERCA FINALIZZATA

Istituto/D.I.	Fondazione Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia		
Titolo ricerca	La Risonanza Magnetica nell'epilessia farmaco-resistente del lobo temporale: standardizzazione di protocolli strutturali e funzionali a 3 Tesla, per identificare alterazioni ippocampali ed extra-ippocampali. (3TLE)		
Responsabile	Paolo Vitali		
Data convenzione	14/06/2016		
Cod. ricerca	NET-2013-02355313		
Data Inizio	3/10/2016	Data fine autorizzata	3/2/2021

Relazione Finale	Data Compilazione: 18/1/2021
-------------------------	---------------------------------

A. Unità Operative partecipanti:

- WP1) Centro coordinatore: IRCCS Fondazione Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia - Brain MRI 3T Mondino Research Center, Responsabile WP1: Dr. Paolo Vitali
Centro reclutante: AUSL Milano, Ospedale Maggiore Niguarda, Milano - Centro Chirurgia Epilessia "C. Munari", Responsabile Dr. Giorgio Lo Russo
- 2) Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano - Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, Responsabile WP2: Dr. Giuseppe Didato
- 3) AUSL Modena, Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense, Baggiovara Modena - UO Neurologia, Responsabile WP3: Prof. Stefano Meletti

B. Obiettivi del progetto

- 1: Identificare alterazioni ippocampali ed extraippocampali nei pazienti con epilessia del lobo temporale (TLE), usando un protocollo 3T MRI strutturale convenzionale e avanzato. Nel sottogruppo (maggioritario) di pazienti operati, il protocollo sarà validato rispetto all'istopatologia come gold standard, lo studio 7T MRI del pezzo operatorio (WP2), e l'outcome clinico dopo la chirurgia.
- 2: Valutare l'aumento del potere diagnostico delle tecniche MRI avanzate quali Diffusion Tensor Imaging (DTI), Arterial Spin Labeling (ASL) (WP1), e registrazione simultanea EEG-fMRI (WP3). Le alterazioni microstrutturali e funzionali identificate con queste metodiche saranno comparate con le anomalie strutturali, istopatologiche e con l'outcome postchirurgico.
- 3: Nel sottogruppo (minoritario) dei pazienti originariamente studiati con 1,5T, sarà direttamente valutato il guadagno diagnostico ottenuto dalla 3T MRI (WP1).



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

C. Metodologia applicata:

Obiettivo 1:

Il protocollo strutturale 3T MRI è stato sviluppato dapprima sullo scanner del centro coordinatore (Siemens a Pavia), poi adattato agli altri scanner 3T (Philips a Milano Besta e a Modena). Nel corso del progetto, lo scanner 3T di Modena è stato dismesso, e il protocollo è stato adattato al nuovo scanner 3T di Modena (GE).

Per controllare e rendere omogenea la qualità ottenuta negli scanners 3T, su ogni scanner sono stati acquisiti 3 soggetti sani ("traveling brains").

L'analisi quantitativa dei dati volumetrici secondo protocollo Multiparametric Mapping (T1-PD-MT-T2*) viene effettuata confrontando i singoli pazienti con un gruppo di controllo di pari età.

Nell'ambito del WP2, le scale istologiche vengono applicate ai pezzi operatori tramite un protocollo standardizzato omogeneo tra i centri partecipanti, così da identificare e classificare la sclerosi dell'ippocampo e le anomalie extra-ippocampali. Lo studio 7T MRI degli stessi pezzi operatori identifica il correlato radiologico delle anomalie istologiche, e aiuta a interpretare le alterazioni MRI ai campi magnetici di uso clinico (1,5T-3T).

Utilizzando i risultati istologici e l'outcome clinico postchirurgico come gold standard, per ciascuna metodica 3T MRI viene stabilita l'accuratezza diagnostica nell'identificare le alterazioni ippocampali ed extraippocampali.

Obiettivo 2:

Nel WP1, sono stati messi a punto protocolli ASL e DTI per ottimizzare la qualità diagnostica nei lobi temporali. Sempre nel WP1 è effettuata l'analisi quantitativa ASL e DTI, comparando i pazienti con epilessia del lobo temporale destro e sinistro con un gruppo di controllo di pari età.

Nel WP3, il protocollo EEG-fMRI è stato ottimizzato sullo scanner 3T Philips (e successivamente sullo scanner GE), poi è stato adattato sugli scanner del WP1 (Siemens) e del WP2 (Philips). Nel WP3 è effettuata l'analisi EEG-fMRI a livello del singolo soggetto.

Diversi metodi di analisi vengono applicati ai dati strutturali e funzionali, utili a definire linee guida per l'analisi nel setting della valutazione prechirurgica della TLE.

Nell'analisi finale, le anomalie identificate da ciascuna metodica (ASL, DTI, EEG-fMRI) saranno comparate all'outcome post-chirurgico, per definire la loro rilevanza clinica.

Obiettivo 3:

Nel WP1 sono state sviluppate le scale semiquantitative per l'analisi ispettiva di tutte le immagini strutturali acquisite da tutti gli scanners compresi nel progetto, incluso lo scanner Philips 1,5T del centro reclutante del WP1: Centro Chirurgia Epilessia Ospedale Niguarda di Milano.

Il risultato dell'analisi semiquantitativa viene utilizzato per valutare l'accuratezza diagnostica della MRI 1,5T verso 3T. Utilizzando come gold standard i risultati istologici dell'area sottoposta a resezione chirurgica e l'outcome clinico dopo la chirurgia, viene valutata l'accuratezza diagnostica dell'imaging strutturale con MRI 1,5T verso 3T nell'identificare le alterazioni ippocampali ed extraippocampali.

E. Abstract Ricerca per la pubblicazione Internet

Questo progetto di rete, nato nell'ambito della Commissione Neuroimmagini della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE), si è proposto di definire protocolli avanzati strutturali e funzionali con Risonanza Magnetica per immagini a 3 Tesla (3T Magnetic Resonance Imaging= 3T MRI), da applicare nei centri epilessia affiliati con il SSN nell'ambito delle procedure diagnostiche dei pazienti con epilessia del lobo temporale (temporal lobe epilepsy=TLE).

In Italia sono stimati 140.000 pazienti con epilessia farmaco-resistente, in maggioranza TLE.

Tutti questi pazienti dovrebbero essere valutati con un appropriato protocollo 3T MRI strutturale e avanzato. L'applicazione di questo protocollo 3T MRI standardizzato può incrementare l'accuratezza diagnostica nell'identificare anomalie epilettogene strutturali e funzionali. Questo aumento di accuratezza diagnostica può ridurre la necessità di procedure invasive, aumentare la selezione dei candidati alla chirurgia dell'epilessia, e in ultimo l'efficacia delle resezioni chirurgiche.



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

Infatti nella TLE, anche in presenza di sclerosi ippocampale isolata alla MRI, l'analisi istologica dopo lobectomia temporale può identificare una seconda alterazione, spesso una displasia corticale focale, che dovrebbe essere inclusa nella resezione. Alla MRI 1.5T, la maggior parte delle FCD non sono identificabili. La 3T MRI, le bobine multicanale e le nuove sequenze sono efficaci nell'aumentare l'identificazione di sfumate alterazioni focali. Nella TLE, l'analisi volumetrica (voxel based morphometry, VBM) o quella dello spessore corticale sono sensibili alle alterazioni extra-ippocampali, anche a livello del singolo paziente. Tra le sequenze avanzate, la metodica arterial spin labeling (ASL) identifica le aree di ipoperfusione, mentre la misura dei parametri di diffusione multi-shell (DTI/NODDI) identifica le anomalie microstrutturali nel polo temporale. Infine, la registrazione simultanea EEG-fMRI permette di localizzare l'attività epilettica focale. A oggi, nessuno studio aveva valutato il potere diagnostico di ciascuna metodica verso il gold standard dell'istopatologia e della valutazione clinica dopo la chirurgia.

In questo studio osservazionale prospettico multicentrico (WP1: Pavia-Mondino, Milano-Niguarda, WP2: Milano-Besta, WP3: Modena-Baggiovara) sono stati arruolati 256 pazienti con TLE farmaco-resistente, il 55% dei quali sottoposti a lobectomia temporale nei quattro anni dello studio. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a studio 3T MRI pre-chirurgico, con protocollo standardizzato sviluppato nel primo anno dello studio.

Alla valutazione di follow-up clinico (minimo 6 mesi, medio 17 mesi) l'outcome postchirurgico sulle crisi è risultato molto buono nell'87% dei pazienti (classe I Engel), ottimo nel 77% dei casi (classe Ia).

I protocolli di acquisizione 3T MRI sviluppati in questo studio hanno consentito migliore visualizzazione delle strutture ippocampali e della demarcazione cortico-sottocorticale nel lobo temporale, e migliore identificazione delle sfumate alterazioni. I dati di omogenea qualità tra i differenti scanners 3T MRI coinvolti nel progetto di rete hanno consentito di identificare con efficacia il grado di sclerosi ippocampale e altre anomalie nel lobo temporale, classificate secondo scale ispettive semiquantitative sviluppate nel progetto.

Comunque, alla valutazione ispettiva il 22% dei pazienti non presentava evidenti alterazioni temporali. L'analisi quantitativa dei dati 3T MRI strutturali avanzati e funzionali ha permesso l'identificazione di ulteriori alterazioni, spesso extraippocampali, non riconoscibili visivamente, variamente correlate con le alterazioni istopatologiche e l'outcome post-chirurgico.

I risultati -in corso di pubblicazione- hanno evidenziato le peculiarità di ciascuna metodica avanzata nell'evidenziare le alterazioni volumetriche, microstrutturali e funzionali dell'ippocampo e delle strutture extra-ippocampali, informazioni complementari particolarmente importanti nei casi con quadro neuroradiologico negativo, spesso associato a quadri istologici di aspecifica gliosi del polo temporale e delle strutture temporo-mesiali.

F1. Prodotti della Ricerca (correlati al progetto)

Obiettivo 1:

- 1) protocollo per 3T MRI strutturale convenzionale
- 2) protocollo per 3T MRI strutturale avanzato (MPM)
- 3) linee guida per analisi dei dati 3T MRI strutturali. *In corso di realizzazione*
- 4) variabilità inter-osservatore per la classificazione istologica
- 5) accuratezza diagnostica per ciascun metodo strutturale 3T MRI

Obiettivo 2:

- 6) protocollo per l'acquisizione di ciascun protocollo 3T MRI microstrutturale (DTI) e funzionale (ASL, EEG-fMRI)
- 7) linee guida per l'analisi quantitativa di ciascun metodo 3T MRI. *In corso di realizzazione*

Obiettivo 3:

- 8) scale semi-quantitative per le anomalie ippocampali ed extraippocampali
- 9) comparazione semi-quantitativa dei dati strutturali convenzionali 1,5 verso 3T MRI

F.2 Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

- Rossini L, De Santis D, Mauceri RR, Tesoriero C, Bentivoglio M, Maderna E, Maiorana A, Deleo F, de Curtis M, Tringali G, Cossu M, Tumminelli G, Bramerio M, Spreafico R, Tassi L, Garbelli R. Dendritic



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

pathology, spine loss and synaptic reorganization in human cortex from epilepsy patients. *Brain*. 2020 Nov 22;awaa387. doi: 10.1093/brain/awaa387.

- Di Giacomo R, Deleo F, Garbelli R, Marucci G, Del Sole A, Dominese A, Pastori C, Casazza M, Tringali G, de Curtis M, Didato G. Mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia (MOGHE): Neurophysiological fingerprints of a new pathological entity. *Clin Neurophysiol*. 2021 Jan;132(1):154-156.