

Dipartimento di Scienze Neurologiche

Centro per la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson "Claudio Munari"

Piazza Ospedale Maggiore, 3 – 20162 – Milano – Italy

Tel: (+39) 02 64442867 - Fax: (+39) 02 64442868

Progetto di Ricerca Clinica

Contributo delle stimolazioni elettriche intracerebrali e della RM encefalo funzionale allo studio del linguaggio nell'iter prechirurgico

Responsabile Scientifico

Dr. Veronica Pelliccia

Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari"

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Piazza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano - Italia

Telefono: 02 64442867

Mail: veronica.pelliccia@ospedaleniguarda.it

Sinossi

In Chirurgia dell'Epilessia, l'obiettivo è non solo individuare, ma anche definire i limiti della zona epilettogena attraverso un percorso prechirurgico che comprende esami non invasivi e, se necessario, invasivi, finalizzato quindi a uno studio epilettologico e funzionale “*ritagliato su misura*” per ogni singolo paziente. Nei pazienti con epilessia focale farmacoresistente può risultare particolarmente importante avere informazioni relative alla lateralizzazione e localizzazione del linguaggio, soprattutto quando la zona epilettogena è in prossimità o coincidente con una delle aree primarie del linguaggio. La funzione linguistica è molto complessa ed è l'insieme di diverse componenti che hanno una lateralizzazione e una localizzazione specifica in ogni soggetto. Classicamente si considerano tre aree del linguaggio principali: area anteriore, area posteriore e area basale. Per avere dati relativi alla lateralizzazione e localizzazione del linguaggio devono essere valutati i dati clinici, la semeiologia delle crisi, la RM encefalo morfologica e funzionale per il linguaggio. Nel caso in cui il paziente necessiti di ulteriori approfondimenti per definire la zona epilettogena, può essere necessario eseguire un impianto di elettrodi intracerebrali e successivo monitoraggio Stereo-EEG che, in particolare con le stimolazioni elettriche intracerebrali, può fornire informazioni relative alle funzioni linguistiche.

Nei pazienti con epilessia può essere difficile lateralizzare e localizzare le aree del linguaggio, perché la lesione anatomica sottostante, ma anche la riorganizzazione funzionale che può verificarsi nei pazienti in cui l'epilessia coinvolge in modo diretto e indiretto le aree del linguaggio, possono rendere più complessa l'interpretazione dei dati clinici e strumentali.

Se consideriamo che uno dei presupposti fondamentali per raggiungere la libertà da crisi con la Chirurgia dell'Epilessia, è rimuovere completamente la zona epilettogena, è evidente l'importanza non solo di lateralizzare ma anche di localizzare le aree del linguaggio, per poter definire nel modo più preciso possibile l'estensione dell'area cerebrale da rimuovere.

Appare quindi fondamentale avvalersi delle metodiche principali oggi disponibili per studiare le funzioni linguistiche, ma anche avere l'obiettivo di migliorare l'esecuzione e l'interpretazione delle varie indagini diagnostiche.

Per questo il progetto propone di studiare una popolazione di pazienti con RM encefalo negativa sottoposti a impianto di elettrodi intracerebrali in emisfero dominante per il linguaggio valutando per ogni paziente i risultati di:

- RM encefalo funzionale eseguita prima della Stereo-EEG;
- stimolazioni elettriche intracerebrali a frequenza variabile eseguite nei contatti esploranti una o più aree del linguaggio.

Durante le stimolazioni elettriche intracerebrali saranno somministrati compiti specifici in base all'area del linguaggio stimolata. Durante le stimolazioni a frequenze intermedie (3-18Hz), che hanno una durata maggiore (15 secondi vs 5 secondi) rispetto alle stimolazioni ad alta frequenza (50Hz), sarà possibile testare il paziente somministrando compiti specifici ripetuti più volte.

Saranno raccolti tutti i dati clinici e strumentali in un database e successivamente saranno analizzati intra-paziente e inter-pazienti, al fine di confrontare le risposte relative al mappaggio

delle funzioni linguistiche ottenute da ciascuna metodica utilizzata. La verifica di una eventuale concordanza permetterà di migliorare reciprocamente l'interpretazione e l'esecuzione della RM encefalo funzionale e delle stimolazioni elettriche intracerebrali.

Parole chiave

Chirurgia dell'Epilessia

Linguaggio

RM encefalo funzionale per il linguaggio

Stereo-EEG

Stimolazioni elettriche intracerebrali

Razionale

La Chirurgia dell'Epilessia è un'opportunità terapeutica importante per i pazienti con epilessia focale ed ha l'obiettivo di rimuovere la Zona Epilettogena (ZE), ossia l'area cerebrale da cui originano le crisi e che, se completamente rimossa, determina la scomparsa delle crisi. Nel definire la ZE e conseguentemente pianificare un intervento neurochirurgico, devono essere tenuti in considerazione i rapporti della ZE con le aree funzionali. Questo è necessario per effettuare un corretto bilancio tra rischi e benefici, con l'obiettivo di non provocare danni neurologici e/o neuropsicologici significativi. Inoltre stabilire i rapporti tra ZE ed aree funzionali è necessario per pianificare l'intervento con l'obiettivo di rimuovere in modo completo quanto stabilito e dare così al paziente le maggiori probabilità di non avere crisi¹⁻⁴.

Il percorso che porta alla Chirurgia dell'Epilessia prevede una valutazione prechirurgica non invasiva (raccolta anamnestica, Video-EEG, RM morfologica, PET cerebrale, Valutazione Neuropsicologica, RM funzionale) che permette, nella maggior parte dei pazienti, di ottenere i dati necessari per individuare e circoscrivere la ZE e per individuare e localizzare le aree funzionali eventualmente coinvolte².

Tra le aree eloquenti di maggior interesse vi sono le aree primarie del linguaggio (area anteriore, posteriore e basale), che hanno una localizzazione anatomica variabile tra soggetto e soggetto. La RM funzionale può essere inoltre poco specifica nel localizzare esattamente la reale estensione delle aree del linguaggio a causa del limite intrinseco della metodica. Come noto, la RM funzionale è in grado di individuare l'area anteriore e posteriore del linguaggio e, insieme alla valutazione delle aree associative, di dare indicazioni riguardo alla dominanza emisferica⁵⁻⁷. La RM funzionale, tuttavia, può non risultare dirimente in casi particolari, ancora di più nei pazienti con epilessia, ad esempio quelli con estese malformazioni corticali, o con RM encefalo negativa in cui si verifichi una riorganizzazione funzionale legata al coinvolgimento, più o meno diretto, della ZE nelle aree del linguaggio e/o nei pazienti mancini⁸.

Nelle epilessie focali farmacoresistenti associate a malformazioni corticali complesse, a malformazioni focali corticali localizzate in corrispondenza di aree eloquenti, ad esiti malacici più o meno estesi, a RM encefalo negativa, o più in generale, in tutti quei casi in cui le indagini non invasive non siano sufficienti a confermare l'ipotesi localizzatoria ed a stabilire l'esatta definizione della ZE e i suoi rapporti con le aree funzionali eventualmente limitrofe, la Stereo-EEG è fondamentale per identificare la ZE e per eseguire un mappaggio funzionale⁹⁻¹⁰.

Durante la Stereo-EEG, negli impianti in emisfero dominante con almeno un elettrodo nelle aree di interesse, è possibile studiare il linguaggio nei seguenti modi:

- analizzando l'origine e l'evoluzione della scarica critica e correlando la sua distribuzione topografica con la semeiologia critica e post-critica;
- utilizzando le stimolazioni elettriche intracerebrali;
- somministrando specifici task al paziente ed effettuando poi una successiva analisi del segnale del tracciato EEG.

Nella valutazione ed analisi di questi dati, è importante considerare che i risultati della Stereo-EEG sono strettamente dipendenti dalla localizzazione degli elettrodi che sono certamente

pianificati con finalità di studio epilettologico e fisiologico, ma il cui posizionamento deve necessariamente rispettare l'anatomia vascolare ed una distanza inter-elettrodi che permetta di esplorare un'ampia area corticale con un numero adeguato di elettrodi¹¹⁻¹⁴. Inoltre la regione corticale esplorata da ogni singolo elettrodo ha dimensioni estremamente ridotte¹³.

Nel workflow della Stereo-EEG, le stimolazioni elettriche intracerebrali permettono di avere le maggiori informazioni relativamente alla localizzazione delle aree del linguaggio; occorre precisare che il risultato delle stimolazioni dipende ovviamente dalla localizzazione degli elettrodi, ma anche che le stimolazioni ci danno informazioni solo in caso di risposta clinica positiva. Quando con le stimolazioni non abbiamo alcuna risposta, è possibile affermare che nel sito di stimolazione non si trovi la specifica funzione che stiamo indagando, ma non è possibile localizzarla con precisione¹⁵.

In quasi tutti i Centri che utilizzano la Stereo-EEG, per mappare il linguaggio vengono utilizzate le stimolazioni elettriche intracerebrali ad alta frequenza (HFS, 50Hz), generalmente della durata di 5 secondi (fino ad un massimo di 8 secondi) e con un amperaggio variabile (da 0.2 a 10mA), da modulare in base alla regione anatomica stimolata, alla eventuale risposta clinica ed alle modificazioni elettriche indotte¹³.

Negli ultimi anni nel nostro Centro sono state introdotte stimolazioni elettriche intracerebrali eseguite con una frequenza intermedia (IFS) generalmente compresa tra 3 e 18Hz, per verificarne l'efficacia e con il vantaggio di una durata maggiore. I parametri che sono stati utilizzati sono quindi: frequenza variabile tra 3 e 18Hz, amperaggio 5mA, durata 15 secondi^{16,17}. I parametri sono stati adattati per modulare la stimolazione, ma mantenendo sempre la carica elettrica totale entro i limiti di sicurezza^{13,18}.

È stato quindi dimostrato che le IFS hanno la stessa efficacia delle HFS, ma la maggiore durata permette di testare meglio il paziente e di discriminare con maggiore precisione lo specifico disturbo del linguaggio^{16,17}. Si è inoltre evidenziato che la possibilità di utilizzare test specifici per il linguaggio determina una maggiore capacità di rilevare il deficit¹⁷. È stato riportato che le IFS sono associate a una minore probabilità di provocare after-discharge (AD) rispetto alle HFS^{16,17}, consentendo una maggiore efficacia localizzatoria, considerando che in assenza di AD la risposta clinica ottenuta è maggiormente correlabile all'area cerebrale stimolata^{19,20}.

Il razionale di questo studio è utilizzare in modo complementare gli strumenti disponibili per studiare il linguaggio prima e durante Stereo-EEG nei pazienti con epilessia focale farmaco-resistente sottoposti ad impianto di elettrodi intracerebrali, con l'obiettivo di confrontare i risultati ottenuti con le diverse metodiche (RM funzionale e stimolazioni) allo scopo di migliorare reciprocamente la capacità di ciascuna di ottenere informazioni utili.

Il raggiungimento di tale obiettivo potrebbe fornire informazioni utili per una migliore pianificazione ed un miglior posizionamento degli elettrodi, aumentando di conseguenza la sensibilità e la specificità delle stimolazioni elettriche intracerebrali. Inoltre potrebbe permettere di valorizzare le aree di attivazione in RM funzionale, individuando quelle maggiormente correlate all'effettiva localizzazione della specifica area del linguaggio.

Questo risultato potrebbe essere di particolare importanza non solo nei pazienti con RM negativa, ma anche nei pazienti con estesi esiti gliotico-malacici o malformazioni corticali complesse che rendono complessa la valutazione del dato anatomico.

Obiettivi

L'obiettivo del progetto è integrare e migliorare reciprocamente le diverse metodiche utilizzate nello studio del linguaggio nei pazienti con epilessia focale farmaco-resistente.

I pazienti inseriti nello studio presentano un'epilessia focale farmaco-resistente che necessita di approfondimento tramite impianto di elettrodi intracerebrali e successivo monitoraggio Stereo-EEG. Trattandosi di uno studio delle funzioni linguistiche, saranno considerati solo i pazienti con impianto in emisfero dominante. Ci proponiamo di arruolare 30 pazienti.

Sulla base dei criteri di inclusione/esclusione esposti in seguito l'obiettivo è confrontare per ciascun paziente e tra i vari pazienti i risultati delle seguenti indagini:

1. RM funzionale linguaggio;
2. stimolazioni elettriche intracerebrali a frequenza intermedia;
3. stimolazioni elettriche intracerebrali ad alta frequenza;
4. analisi del segnale del tracciato EEG in corrispondenza di somministrazione di task specifici.

L'endpoint primario è confrontare le risposte cliniche ottenute con le IFS con le aree di attivazione evidenziate dalla RM funzionale al fine di:

- migliorare l'interpretazione del dato di RM funzionale qualora i risultati della localizzazione siano o non siano coincidenti;
- validare la risposta clinica ottenuta con le IFS nel caso in cui i risultati concordino.

Come endpoint secondari, analizzeremo:

- la concordanza tra le aree di attivazioni in RM funzionale, le IFS, le HFS e il risultato dell'analisi del segnale del tracciato EEG durante esecuzione di task specifici.

Tramite analisi statistiche appropriate saranno verificate eventuali correlazioni tra le variabili considerate al fine di stabilire un'effettiva concordanza.

Tutti i dati raccolti ed i risultati ottenuti potranno dare indicazioni utili al miglioramento dell'interpretazione della RM funzionale e dell'esecuzione delle stimolazioni elettriche intracerebrali, permettendo quindi un miglioramento dello studio delle funzioni linguistiche nei pazienti con epilessia.

Piano Sperimentale

La selezione di ciascun partecipante verrà eseguita sulla base di:

- esecuzione presso il nostro Centro di RM strutturale 3T;
- esecuzione presso il nostro Centro di RM funzionale 3T che prevede i seguenti task: fluenza, denominazione, comprensione di frasi, verb generation;
- Stereo-EEG in emisfero dominante, con almeno un elettrodo posizionato nelle aree anteriori e/o posteriori del linguaggio;
- pazienti collaboranti di età superiore a 12 anni;

- valutazione cognitiva completa.

L'arruolamento del campione proseguirà per 18 mesi. Ai pazienti, o ai loro tutori legali, sarà richiesto di firmare il consenso per la partecipazione allo studio.

Fin dall'inizio dello studio e dall'arruolamento del primo paziente, inizierà la raccolta dati da parte di personale dedicato seguendo specifiche istruzioni (compilazione di un database).

Il posizionamento degli elettrodi nelle aree del linguaggio, sarà pianificato tenendo conto delle informazioni anatomiche, vascolari e delle aree di attivazione in RM funzionale. Gli elettrodi saranno impiantati con procedura prevista presso il nostro Centro⁹⁻¹⁰ nel corso di un intervento neurochirurgico in anestesia generale. Il giorno dopo l'impianto, il paziente inizierà il monitoraggio Stereo-EEG presso il Laboratorio di registrazione che avrà la durata necessaria a raccogliere tutti i dati per finalità clinica. Per facilitare l'insorgenza delle crisi, la terapia farmacologica potrà essere scalata gradualmente.

L'organizzazione dello studio prevede i seguenti step: almeno 24 ore dopo la registrazione della crisi spontanea, e comunque ripristinata adeguatamente la terapia anticrisi, saranno eseguite le IFS durante le quali si somministreranno i seguenti compiti, da scegliere in base alla localizzazione degli elettrodi di ciascun impianto: comprensione, lettura e denominazione. Per avere dati sufficienti ai fini dell'analisi statistica, saranno eseguiti tre blocchi di stimolazioni per ciascun compito.

I parametri utilizzati per le IFS sono: amperaggio 5mA e durata 15 secondi, entrambi parametri fissi durante tutta la durata dell'esperimento. La frequenza iniziale sarà di 6Hz. Se non viene ottenuta una risposta clinica né la comparsa di AD, si incrementerà la frequenza a 9Hz seguendo lo stesso schema di somministrazione, fino ad arrivare alla frequenza minima efficace (ossia quella che permette di ottenere una risposta clinica in assenza di AD) e comunque concludendo le stimolazioni in caso di comparsa di AD. La frequenza massima prevista è 18Hz. Le IFS saranno eseguite ad almeno un minuto di distanza tra una stimolazione e l'altra e comunque non prima che il tracciato abbia riacquisito le sue abituali caratteristiche intercritiche. Nella stessa giornata delle IFS, saranno eseguite anche le HFS con i seguenti parametri: frequenza 50Hz, amperaggio da 0.2 a 5mA e durata 5 secondi.

In questo caso al paziente verrà richiesto di leggere una lista di parole. Nel caso in cui la lettura risultasse interrotta o incerta, verranno effettuate domande specifiche in base alla regione esplorata. Sarà eseguita una sola stimolazione per ciascuna coppia di contatti e l'amperaggio massimo utilizzato sarà quello in grado di produrre la risposta clinica o l'AD.

Verranno infine eseguiti i seguenti task finalizzati poi ad una successiva analisi del segnale EEG corrispondente:

- ascolto di brevi frasi (100 trials);
- lettura mentale di brevi frasi proiettate su uno schermo di un computer, poi, alla loro scomparsa, ripetizione delle frasi ad alta voce (100 trials).

Tutte le stimolazioni saranno eseguite da un epilettologo esperto con la collaborazione del neuropsicologo. Saranno poi riviste da due epilettologi e da due neuropsicologi indipendentemente e tabulate tramite la compilazione di un database strutturato.

Le risposte cliniche ottenute con le stimolazioni verranno catalogate e caratterizzate da un neuropsicologo dedicato.

Si eseguirà inoltre un'analisi del segnale EEG durante la somministrazione dei task specifici e i risultati saranno analizzati tramite specifico tool (Matlab) per selezionare le risposte statisticamente significative. I risultati saranno tabulati in apposito database.

Infine un neuroradiologo ed un fisico eseguiranno la rielaborazione dei dati di imaging funzionale, al fine di stabilire le aree di attivazione più significative.

I risultati ottenuti saranno confrontati con un gruppo retrospettivo di 30 pazienti selezionati con gli stessi criteri di inclusione, ma che non abbiano eseguito la RM funzionale, per verificare la possibilità di mappare le aree del linguaggio senza il contributo della stessa.

L'ultima fase dello studio sarà dedicata all'analisi statistica dei dati raccolti, alla verifica della concordanza delle diverse metodiche ed alla successiva discussione dei risultati ottenuti.

Metodi

Lo studio sarà monocentrico e basato su dati retrospettivi e prospettici. I partecipanti allo studio verranno selezionati con i seguenti criteri di inclusione:

- epilessia focale farmacoresistente associata a RM negativa (pazienti retrospettivi e prospettici);
- RM funzionale per il linguaggio pre-impianto (pazienti prospettici);
- pazienti sottoposti ad impianto di elettrodi intracerebrali in emisfero dominante per il linguaggio (pazienti retrospettivi e prospettici);
- almeno un elettrodo nelle aree del linguaggio (pazienti retrospettivi e prospettici);
- valutazione neuropsicologica non indicativa di significativi deficit delle funzioni linguistiche (pazienti retrospettivi e prospettici);
- pazienti collaboranti e in grado di firmare il consenso informato allo studio (pazienti retrospettivi e prospettici).

In caso di pazienti minorenni si otterrà la firma ed il consenso di entrambi i genitori (sopra i 14 anni, si chiederà il consenso anche del minore).

Saranno esclusi i pazienti con:

- alterazioni neuroradiologiche evidenziate alla RM;
- mancata collaborazione nell'esecuzione della RM funzionale e/o delle stimolazioni elettriche intracerebrali;
- impianto di elettrodi intracerebrali in emisfero non dominante per il linguaggio;
- età inferiore ai 12 anni.

Protocollo di stimolazioni per il linguaggio

Durante il monitoraggio Stereo-EEG, sulla base della funzione specifica che si suppone risieda nell'area stimolata, saranno somministrate le IFS durante le quali verranno svolti compiti prestabiliti che consentiranno di indagare le seguenti componenti: comprensione, denominazione e lettura. Tutte le stimolazioni saranno eseguite in laboratorio nella stanza di

monitoraggio del paziente, seduto a letto. Le stimolazioni si eseguiranno a distanza di almeno 24 ore dalla crisi spontanea, a terapia anticrisi stabile.

Ogni paziente svolgerà la baseline del compito prima di eseguire le stimolazioni. Successivamente, durante le IFS, verranno somministrati i task suddivisi in tre blocchi. Gli stimoli saranno presentati in forma computerizzata con E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA). L'impiego di questo software consentirà di rilevare i seguenti parametri:

- accuratezza: mira a quantificare la differenza tra il numero di risposte corrette alla baseline e il numero di risposte corrette durante la stimolazione;
- tempo di reazione: il tempo che il paziente impiega per rispondere, a partire dalla presentazione dello stimolo.

La somministrazione del compito inizierà due secondi prima dell'inizio della stimolazione e proseguirà fino a conclusione della stessa.

I task somministrati saranno i seguenti:

- denominazione di figure presentate visivamente con stimoli bilanciati per categoria (animati e inanimati) e per frequenza d'uso (ad alta o bassa frequenza). Al paziente verrà chiesto di denominare ad alta voce le immagini, che compariranno sullo schermo ad un intervallo prestabilito di due secondi tra una figura e la successiva. Gli stimoli saranno dieci per ciascun blocco.
- comprensione uditiva di enunciati linguistici, che potranno essere plausibili (es. *“Il cane rincorre la palla”*) o non plausibili (es. *“La modella indossa l'abete”*). In questo caso il paziente dovrà rispondere Sì/No, oppure Vero/Falso. Le frasi, lette dall'esaminatore, saranno otto per ciascun blocco.
- lettura di parole, che compariranno sullo schermo ad un intervallo di due secondi, lette ad alta voce dal paziente per un totale di dieci parole per ciascun blocco.

Nella stessa giornata delle IFS, saranno eseguite anche le HFS. Al paziente verrà richiesto di leggere ad alta voce una lista di dieci parole, con domande specifiche in caso di incertezze o errori nella lettura. Allo stesso amperaggio sarà eseguita una sola stimolazione per ciascuna coppia di contatti, fino ad ottenere una risposta clinica o l'AD. Le HFS si eseguiranno a distanza di almeno tre minuti l'una dall'altra o comunque dopo ripristino delle abituali caratteristiche intercritiche del tracciato. Saranno infine svolti i task finalizzati poi ad una successiva analisi del segnale EEG corrispondente.

Risultati attesi e rilevanza clinica

Questo studio potrà fornire dati utili per il miglioramento del mappaggio delle funzioni linguistiche in pazienti con epilessia, sia nello studio prechirurgico non invasivo, sia nello studio con elettrodi intracerebrali.

L'utilizzo della RM funzionale e delle stimolazioni elettriche intracerebrali, e il confronto dei risultati ottenuti, potrebbe permettere di:

- lateralizzare e localizzare le aree del linguaggio in modo parzialmente o totalmente coincidente o alternativo;

- indicare eventuali modifiche di interpretazione della RM funzionale, qualora le aree di attivazione non coincidano con i risultati delle stimolazioni e/o viceversa;
- confermare l'importanza della RM funzionale per pianificare e posizionare gli elettrodi e, in casi selezionati, per avere sufficienti informazioni per procedere all'intervento chirurgico;
- validare il risultato ottenuto eseguendo le IFS rispetto ai dati della RM funzionale.

Come endpoint secondari segnaliamo:

- il supporto alla localizzazione del linguaggio dell'analisi del segnale durante esecuzione di task specifici;
- la valorizzazione della funzione linguistica della lettura nel lateralizzare il linguaggio per eventualmente implementare i task di RM funzionale;
- la valutazione neuropsicologica e/o la valutazione della comparsa di deficit del linguaggio in seguito a termocoagulazioni e/o intervento neurochirurgico.

Nel caso di concordanza tra i dati di neuroimaging funzionale e delle stimolazioni elettriche intracerebrali, risulterebbe confermata l'indicazione ad utilizzare i dati della RM funzionale per pianificare gli elettrodi intracerebrali. L'ulteriore validazione delle IFS, recentemente introdotte nella nostra pratica clinica, potrà supportare la diffusione del loro utilizzo.

Se non ci fosse una concordanza significativa, sarebbe utile rivalutare l'interpretazione degli esami diagnostici nel tentativo di migliorare reciprocamente le metodiche.

In conclusione, migliorare l'esecuzione e l'interpretazione delle metodiche prese in considerazione in questo progetto, potrà permettere di implementare il mappaggio fisiologico del linguaggio.

Piano Temporale del progetto (schema di Gantt)

Vedi allegato.

Piano economico (Allegato 1)

	Costo totale	Quota richiesta come contributo Fondazione LICE	Ente Co-finanziatore	Quota Co-finanziata
Personale di ricerca	30.000	30.000	0	0
Attrezzature	0	0	0	0
Materiale di consumo	1500	1500	0	0
Servizi informatici	0	0	0	0
Partecipazione a congressi e collaborazioni (max10%)	2500	2500	0	0
Costi di pubblicazione	2000	2000	0	0
Overheads (max10%)	4000	4000	0	0

I fondi richiesti verranno destinati prevalentemente al finanziamento di contratto per personale dedicato alla selezione dei pazienti, alla raccolta dati ed alla compilazione del database per la successiva elaborazione dei risultati e analisi statistica. Si prevede la figura professionale di un neuropsicologo per la somministrazione di task computerizzati durante le stimolazioni. Pertanto, è prevista una voce di spesa relativa all'acquisto di un computer dedicato al suddetto scopo. Infine, si richiedono fondi per la partecipazione a congressi nazionali e/o internazionali al fine di presentare i risultati del progetto, oltre che per la pubblicazione e la divulgazione scientifica degli stessi.

Bibliografia

- ¹Arya R, Ervin B, Dudley J, Buroker J, Rozhkov L, Scholle C, et al. Electrical stimulation mapping of language with stereo-EEG. *Epilepsy Behav.* 2019; 99: 106395.
- ²Rugg-Gunn F, Misericocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. *Pract Neurol.* 2020;20 (1): 4-14.
- ³Trébuchon A, Liégeois-Chauvel C, Gonzalez-Martinez JA, Alario FX. Contributions of electrophysiology for identifying cortical language systems in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020; 112.
- ⁴Aron O, Jonas J, Colnat-Coulbois S, Maillard L. Language Mapping Using Stereo Electroencephalography: A Review and Expert Opinion. *Front Hum Neurosci.* 2021; 15.
- ⁵Beers CA, Federico P. Functional MRI applications in epilepsy surgery. *Can J Neurol Sci.* 2012; 39 (3): 271-85.
- ⁶Rolinski R, You X, Gonzalez-Castillo J, Norato G, Reynolds RC, Inati SK, et al. Language lateralization from task-based and resting state functional MRI in patients with epilepsy. *Hum Brain Mapp.* 2020; 41 (11): 3133-3146.
- ⁷Binding LP, Dasgupta D, Giampiccolo D, Duncan JS, Vos SB. Structure and function of language networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2022; 63 (5): 1025-1040.
- ⁸Berl MM, Zimmaro LA, Khan OI, Dustin I, Ritzl E, Duke ES, et al. Characterization of atypical language activation patterns in focal epilepsy. *Ann Neurol* 2014; 75: 33-42.
- ⁹Cossu M, Cardinale F, Castana L, Citterio A, Francione S, Tassi L, et al. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy: a retrospective analysis of 215 procedures. *Neurosurgery.* 2005; 57: 706-18.
- ¹⁰Cardinale F, Rizzi M, Vignati E, Cossu M, Castana L, d'Orio P, et al. Stereoelectroencephalography: retrospective analysis of 742 procedures in a single centre. *Brain.* 2019; 142 (9): 2688-2704.
- ¹¹Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg.* 1989; 71(3): 316-326.
- ¹²Cardinale F, Pero G, Quilici L, Piano M, Colombo P, Moscato A, et al. Cerebral Angiography for Multimodal Surgical Planning in Epilepsy Surgery: Description of a New Three-Dimensional Technique and Literature Review. *World Neurosurg.* 2015; 84 (2): 358-67.

- ¹³Trébuchon A, Chauvel P. Electrical Stimulation for Seizure Induction and Functional Mapping in Stereoelectroencephalography. *J Clin Neurophysiol*. 2016; 33 (6): 511-521.
- ¹⁴Cockle E, Rayner G, Malpas C, Alpitsis R, Rheims S, O'Brien TJ, et al. An international survey of SEEG cortical stimulation practices. *Epilepsia Open*. 2023; 8(3): 1084-1095.
- ¹⁵Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, Bourdillon P, Catenoux H, Chassoux F, et al. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin*. 2018; 48 (1): 5-13.
- ¹⁶Giovannelli G, Pelliccia V, Abarrategui B, Scarpa P, Revay M, Tassi L. Intermediate stimulation frequencies for language mapping using Stereo-EEG. *Clin Neurophysiol*. 2022; 144: 91-97.
- ¹⁷Abarrategui B, Pelliccia V, Giovannelli G, Nichelatti M, Valenzano S, Mikulan E, et al. New stimulation procedures for language mapping in Stereo-EEG. *Epilepsia*. 2024 Apr 6.
- ¹⁸Fox KCR, Shi L, Baek S, Raccach O, Foster BL, Saha S, et al. Intrinsic network architecture predicts the effects elicited by intracranial electrical stimulation of the human brain. *Nat Hum Behav*. 2020; 4 (10): 1039-1052.
- ¹⁹Blume WT, Jones DC, Pathak P. Properties of after-discharges from cortical electrical stimulation in focal epilepsies. *Clin Neurophysiol*. 2004; 115 (4): 982-989.
- ²⁰Gollwitzer S, Hopfengärtner R, Rössler K, Müller T, Olmes DG, Lang J, et al. Afterdischarges elicited by cortical electric stimulation in humans: When do they occur and what do they mean? *Epilepsy Behav*. 2018; 87: 173-179.

Contributo delle Stimolazioni Elettriche Intracerebrali e della RM Encefalo Funzionale allo Studio del Linguaggio nell'Iter Prechirurgico

Arruolamento 30 pazienti secondo i **criteri di inclusione**

Analisi dati, discussione risultati



Inizio progetto

18 mesi

Fine progetto
(24 mesi)

- epilessia focale farmaco-resistente associata a RM negativa
- RM funzionale per il linguaggio pre-impianto
- pazienti sottoposti ad impianto di elettrodi intracerebrali in emisfero dominante per il linguaggio
- almeno un elettrodo nelle aree del linguaggio
- valutazione neuropsicologica non indicativa di significativi deficit delle funzioni linguistiche
- pazienti collaboranti e in grado di firmare il consenso informato allo studio

Endpoint primario: confrontare le risposte cliniche ottenute con le IFS con le aree di attivazione evidenziate dalla RM funzionale

Endpoint secondari: verificare la concordanza tra le aree di attivazioni in RM funzionale, le IFS, le HFS e il risultato dell'analisi del segnale del tracciato EEG durante esecuzione di task specifici

Obiettivo: confrontare per ciascun paziente e tra i vari pazienti i risultati delle seguenti indagini:

1. RM funzionale linguaggio
2. stimolazioni elettriche intracerebrali a frequenza intermedia (IFS)
3. stimolazioni elettriche intracerebrali ad alta frequenza (HFS)
4. analisi del segnale del tracciato EEG in corrispondenza di somministrazione di task specifici