

Progetto di Ricerca

Bando 2013, riservato a giovani ricercatori soci LICE, per l'assegnazione di fondi per la ricerca nel campo dell'epilessia

Responsabile del progetto: Dr.ssa Anna Elisabetta Vaudano (MD, PhD), Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio-Emilia, Modena, Italia.

Titolo del progetto:

Definizione dei network cerebrali patologici sottesi alle epilessie idiopatiche dell'età evolutiva e correlazione con i disturbi cognitivi.

Razionale: Le epilessie dell'età evolutiva sono condizioni cliniche insidiose poiché il ripetersi di crisi e di attività epilettica intercritica può alterare il normale sviluppo cerebrale di questi pazienti. La forma più comune di epilessia focale idiopatica dell'infanzia/adolescenza è l'epilessia benigna a punte centro-temporali (BECTS). Sebbene sia considerata una forma a prognosi buona, recenti lavori hanno documentato la presenza di disordini neuropsicologici di varia entità in un numero significativo di pazienti con BECTS (Fejerman 2009). Inoltre una evoluzione atipica della sindrome (inclusa la sindrome di Landau-Kleffner-LKS e la sindrome dello stato di male elettrico in sonno-ESES), caratterizzata da deficit cognitivo e motorio, può essere osservata nel 10% dei pazienti (Tovia et al., 2011). A oggi, non sono stati identificati marcatori di malattia in grado di predire dall'esordio il verificarsi di una evoluzione atipica e non sappiamo come il disordine epilettico modifichi il normale processo di maturazione cerebrale. Lo studio dei network sottesi alle funzioni cerebrali fisiologiche (Resting State Networks- RNSs) e delle loro alterazioni contribuisce a chiarire i meccanismi patogenetici alla base dei disturbi neuropsicologici e quindi a riconoscere marcatori diagnostici e prognostici che permettano di differenziare forme tipiche da atipiche di malattia. Lo studio dei RSNs mediante la risonanza magnetica funzionale (fcMRI) rappresenta un valido strumento per poter raggiungere questi obiettivi.

Obiettivi: 1) identificare le alterazioni funzionali dei RSNs nelle forme tipiche/atipiche di BECTS (rispetto a controlli sani) al fine di rivelare marcatori di diverse condizioni epilettiche; 2) correlare le anomalie dei RSNs dei pazienti con le performance cognitive; 3) monitorare l'effetto del trattamento farmacologico e della progressione di malattia in termini di normalizzazione dei RSNs.

Breve descrizione del progetto: Lo studio proposto è prospettico e prevede l'arruolamento di:

- (a) 30 pazienti: **Gruppo1-** BECTS tipici (15 soggetti); **Gruppo2:** quadri atipici (inclusi LKS e ESES);
- (b) 30 controlli sani matchati per età e sesso.

Il progetto è articolato in tre fasi:

1. Baseline (T0): fase di diagnosi;
2. Evaluation1 (T3m): tre mesi dalla diagnosi. I pazienti possono iniziare un trattamento farmacologico se necessario;
3. Evaluation2 (T12m): a 12 mesi dalla diagnosi.

Ciascuna delle tre fasi prevede l'esecuzione di: (a) caratterizzazione elettro-clinica; (b) studio EEG di sonno; (c) resting-state fcMRI. La valutazione neuropsicologica sarà eseguita al tempo T0 e T12.

Risultati attesi: 1) *Identificare marcatori in termini di resting state fcMRI delle forme tipiche e atipiche di BECTS.* Ci aspettiamo di trovare anomalie dei RSNs in entrambi i gruppi di pazienti, sebbene una maggiore compromissione è attesa nelle forme atipiche. 2) *Indagare gli effetti del*

trattamento dei BECTS tipici/atipici sulla resting-state fcMRI in relazione a misure neuropsicologiche. Ci aspettiamo che le alterazioni dei RSNs correlino con le performance cognitive. Prevediamo che la normalizzazione dei RSNs dopo trattamento sia evidente in entrambi i gruppi di pazienti, sebbene un miglior risultato è atteso per le forme tipiche. 3) Collezionare marcatori clinici o cognitivi che permettono di differenziare le due sottopopolazioni studiate.

Costi previsti per il Progetto sottomesso e relative voci di finanziamento.

Il finanziamento richiesto alla Fondazione LICE sarà dedicato interamente al finanziamento del fattore risorse umane, cioè di un ricercatore (il responsabile del progetto) con comprovata esperienza nel campo delle neuro-immagini funzionali. Sarà possibile dedicare l'intero finanziamento a questa specifica voce in quanto sono già in essere e operative le seguenti dotazioni tecniche e di personale presso il Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Modena e Reggio Emilia, dove è previsto lo svolgimento del progetto:

- Sistema di Co-registrazione EEG-fMRI: l'apparecchiatura per la registrazione EEG all'interno della risonanza (Micromed, SPA) è già attiva e funzionante. Il sistema EEG-fMRI è costituito da cuffie di registrazione EEG (32 canali) (2 cuffie pediatriche e 2 cuffie per adulti), fibra ottica e sistema di amplificazione del segnale schermato per risonanza, software di registrazione del segnale. Una co-registrazione VIDEO durante l'esame di fMRI è possibile e già funzionante presso detta unità di ricerca. Eventuali spese relative a costi di riparazione del sistema di co-registrazione EEG-fMRI verranno addebitate sui fondi di Ricerca del Dr. S. Meletti (progetto F.I.R.E., "functional imaging in resistant epilepsy", grant CaRisMo 2010-2013, Codice Progetto: A.010@FCRMO RINT@MELFONINFO).
- Costi relativi all'esecuzione dell'esame di co-registrazione EEG-fMRI (tempo macchina – scanner 3T Intera Philips - presenza di un tecnico di radiologia, tecnico di neurofisiopatologia): il tempo macchina è disponibile a titolo gratuito in determinate fasce orarie e giorni della settimana (in media 8 ore a settimana divisi su due giorni lavorativi). Analogamente il tecnico di Radiologia e il tecnico di neurofisiopatologia sono parte attiva del team di Neuroimaging funzionale e svolgono il lavoro di ricerca nell'ambito delle proprie mansioni senza necessità di retribuzione aggiuntiva da fare gravare sul progetto di ricerca presentato.
- L'analisi dei dati fMRI prevede la disponibilità di software (Matlab, Brain Analyzer) a pagamento già attivi presso l'unità di ricerca del Dr. Meletti e del responsabile del progetto. Eventuali costi relativi al rinnovo di licenze saranno addebitate sul fondo sopra riportato.
- Valutazioni Neuropsicologiche dei pazienti reclutati: questa attività verrà svolta dal servizio di neuropsicologia operativo presso il dipartimento di Neuroscienze in collaborazione con l'unità operativa di neuro-pediatria di Modena. Non sono previsti costi aggiuntivi.
- Studio EEG di veglia e sonno nei pazienti reclutati: quest'attività verrà svolta dai ricercatori clinici nell'ambito delle normali attività di monitoraggio neurofisiologico nei pazienti studiati. Non sono previsti costi aggiuntivi.
- Per spese di viaggio / congressi / costi per pubblicazioni abbiamo previsto un budget complessivo di 3.000 EURO a carico del sopra riportato co-finanziamento (progetto F.I.R.E., "functional imaging in resistant epilepsy", grant CaRisMo 2010-2013, Codice Progetto: A.010@FCRMO RINT@MELFONINFO).