

Raccomandazioni per l'uso della Risonanza Magnetica

Strutturale in pazienti con Epilessia: *report* condiviso della

Commissione ILAE per le Neuroimmagini.

Andrea Bernasconi¹, Fernando Cendes², William H. Theodore³, Ravnoor S. Gill¹, Matthias J. Koepp⁴, Robert Edward Hogan⁵, Graeme D. Jackson⁶, Paolo Federico⁷, Angelo Labate⁸, Anna Elisabetta Vaudano⁹, Ingmar Blümcke¹⁰, Philippe Ryvlin¹¹, Neda Bernasconi¹

¹Neuroimaging of Epilepsy Laboratory, McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute and Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

²Department of Neurology, University of Campinas, Campinas, Brazil

³Clinical Epilepsy Section, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

⁴Institute for Neurology, University College London, London, UK

⁵Department of Neurology, Washington University School of Medicine, St Louis, Missouri

⁶Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne, Heidelberg, Victoria, Australia

⁷Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

⁸Institute of Neurology, University of Catanzaro, Catanzaro, Italy

⁹Neurology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

¹⁰Department of Neuropathology, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany

¹¹Clinical Neurosciences, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

Corrispondenza a: Andrea Bernasconi, Neuroimaging of Epilepsy Laboratory, McConnell Brain Imaging Centre and Montreal Neurological Institute and Hospital, McGill University, 3801 University Street, Montreal, Quebec H3A 2B4, Canada.

Email: andrea.bernasconi@mcgill.ca

Andrea Bernasconi e Neda Bernasconi hanno equamente contribuito alla stesura del lavoro.

Accettato il 24 aprile 2019. Epilepsia. 2019 Jun;60(6):1054-1068. doi: 10.1111/epi.15612. Epub 2019 May 28.

Traduzione italiana a cura di Anna Elisabetta Vaudano, Angelo Labate. Revisione della traduzione: Stefano Meletti, Carlo Di Bonaventura.

Riassunto

La Risonanza Magnetica Nucleare (MRI) strutturale dell'encefalo è un esame cardine per la diagnosi ed il trattamento di pazienti con epilessia, soprattutto nelle forme candidate all'intervento di chirurgia dell'epilessia. Nonostante la presenza di passate raccomandazioni e linee guida, le procedure di acquisizione e analisi della MRI strutturale sono a tutt'oggi estremamente variabili e non sfruttano le potenzialità e i continui progressi tecnologici che sarebbero altrimenti disponibili e di cui potrebbero beneficiare le persone con epilessia. La Commissione ILAE (Lega Internazionale contro l'Epilessia) per le Procedure Diagnostiche in carica dal 2013-2017, ha affidato alla Task Force per le Neuroimmagini il compito di produrre nuove raccomandazioni, al fine di rispondere alle seguenti domande: 1) Quale paziente con epilessia deve sottoporsi alla una risonanza magnetica? (2) Quali sono i requisiti minimi per un protocollo MRI adeguato in ambito epilettologico? (3) Quali sono i criteri per una corretta valutazione delle immagini di MRI? (4) Come si può ottimizzare l'individuazione di una lesione potenzialmente epilettogena partendo da immagini di risonanza magnetica dell'encefalo? Queste raccomandazioni sono dirette a clinici operanti in centri epilessia di terzo livello ma anche a neurologi ospedalieri o ambulatoriali. Riguardano le indicazioni ad eseguire la MRI strutturale nelle epilessie generalizzate e focali di nuova insorgenza e descrivono le diverse situazioni in cui è indicato un protocollo MRI dedicato. La Task Force propone un set di sequenze base, prevalentemente immagini 3D volumetriche, definendo un protocollo dedicato chiamato HARNESS-MRI (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences). Poiché queste sequenze sono ottenibili con quasi tutti gli scanner MRI, HARNESS-MRI è un protocollo facilmente eseguibile e generalizzabile indipendentemente dal contesto clinico e dal paese. La Task Force inoltre supporta l'applicazione di metodi avanzati di post-processing delle immagini di MRI per contribuire in modo oggettivo allo studio della anatomia e patologia individuale del paziente. Questo lavoro, attraverso una discussione ampia e completa dell'applicabilità della MRI, ne enfatizza il ruolo come esame non invasivo per la gestione di pazienti con epilessia.

Parole Chiave: adulti, epilessia, pediatria, risonanza magnetica strutturale

1. INTRODUZIONE

Sin dalla sua nascita, agli inizi degli anni 1980, la tecnologia alla base della Risonanza Magnetica Nucleare (MRI) ha subito importanti passi in avanti, permettendo di ottenere informazioni dettagliate sulla morfologia cerebrale, così da migliorare le conoscenze riguardo alle patologie neurologiche. Approcci computazionali e nuove tecniche di acquisizione e di post-processing consentono di studiare la neuroanatomia e forniscono un numero sempre maggiore di marcatori sofisticati di integrità tissutale microstrutturale. In ambito epilettologico, la MRI ha rivoluzionato la nostra capacità

di riscontrare lesioni potenzialmente epilettogene, contribuendo a definire un approccio multidisciplinare e non solo incentrato sulla elettroencefalografia clinica. In particolare, questa tecnica è divenuta fondamentale nello studio di pazienti con epilessia farmaco-resistente, essendo il riscontro di una lesione ben definita e rimuovibile chirurgicamente alla MRI strutturale, un fattore condizionante l'outcome favorevole dopo chirurgia.¹

La rapida progressione tecnologica delle procedure di acquisizione ed analisi dei dati di MRI, non sempre ha trovato una adeguata corrispondenza in ambito clinico. Questa discrepanza può essere legata a diversi fattori inclusa la variabilità delle risorse economiche e delle infrastrutture tecniche, la difficoltà di pianificare trials randomizzati e controllati al fine di definire livelli di evidenza e la mancanza di protocolli standardizzati di acquisizione e analisi (incluso il post-processing) dei dati di risonanza magnetica strutturale. Nel complesso, questi fattori rallentano o impediscono una tempestiva validazione dei marcatori derivati dal neuroimaging, ne limitano la diffusione e creano un distacco tra la ricerca in quest'ambito e la pratica clinica. Consapevole di queste problematiche, nel corso degli anni, l'ILAE (International League against Epilepsy) ha favorito la pubblicazione di raccomandazioni condivise riguardanti l'uso della MRI nella diagnosi e nella gestione di

PUNTI CHIAVE

- Le procedure di acquisizione e analisi della MRI strutturale sono estremamente variabili a livello mondiale e non sfruttano le potenzialità e i continui progressi tecnologici di cui potrebbero beneficiare le persone con epilessia.
- La Task Force per le Neuroimmagini propone il protocollo Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences (HARNESS-MRI) con sequenze ad elevata risoluzione 3D-T1 e 3D-FLAIR con voxel isotropico, millimetrico e sequenze 2D T2-pesate con voxel submillimetrico.
- Il protocollo proposto HARNESS-MRI permette di standardizzare l'utilizzo della MRI in ambito epilettologico sia per i pazienti ambulatoriali sia per i centri specializzati di chirurgia dell'epilessia.

pazienti affetti da epilessia. La prima fu pubblicata nel 1997² e a seguire sono state prodotte linee guida rivolte specificatamente alle forme di epilessia farmacoresistente³ e all'utilizzo dell'imaging funzionale in epilessia⁴, rispettivamente nel 1998 e nel 2000. Nel 2009, la MRI strutturale è stata raccomandata come esame di scelta nella popolazione pediatrica con recente esordio di epilessia.⁵ Nel 2015, la Task Force che si occupa di Neuroimmagini in seno alla Commissione Pediatrica dell'ILAE, raccomandava in bambini e neonati con epilessia, la MRI strutturale quale procedura diagnostica standard con livello A di evidenza.⁶ Nonostante queste raccomandazione e linee guida favorite e supportate dall'ILAE, le procedure di acquisizione e analisi della MRI strutturale sono a tutt'oggi estremamente variabili a livello mondiale e non sfruttano le potenzialità e i continui progressi tecnologici che sarebbero altrimenti disponibili e di cui potrebbero beneficiare le persone con epilessia. La Task Force per le Neuroimmagini in seno alla Commissione ILAE per le procedure diagnostiche, in carica dal 2013 al 2017, ha pertanto deciso di formulare nuove raccomandazioni riguardanti l'uso della MRI strutturale in epilessia con l'obiettivo di rispondere alle seguenti domande chiave: (1) Quale paziente con epilessia deve sottoporsi a una risonanza magnetica? (2) Quali sono i requisiti minimi per un protocollo MRI adeguato in ambito epilettologico? (3) Quali sono i criteri per una corretta valutazione delle immagini di MRI? (4) Come si può ottimizzare l'individuazione di una lesione potenzialmente epilettogena partendo da immagini di risonanza magnetica dell'encefalo? Il proposito ultimo di queste raccomandazioni è di standardizzare le procedure diagnostiche che utilizzano la MRI nel contesto di centri/ambulatori per la diagnosi e il trattamento (incluso quello chirurgico) delle epilessie. Pertanto, esse sono da considerarsi di ampio respiro e non limitate a pazienti con epilessia non lesionale o epilessia farmaco-resistente. Sebbene le linee guida dell'American Academy of Neurology raccomandino l'invio dei pazienti candidabili alla chirurgia dell'epilessia a centri specializzati e l'utilizzo della definizione ILAE per l'epilessia refrattaria (ovvero la mancata risposta a due adeguati, per tipo e dosaggio, farmaci antiepilettici)^{7,8}, spesso questi criteri sono disattesi dai medici che visitano i pazienti con epilessia, ed in media i pazienti adulti vengono inviati alla chirurgia dopo 20 anni o più di storia clinica di epilessia farmacoresistente.⁹⁻¹¹ Inoltre la definizione di "MRI non lesionale" dipende da molteplici fattori, incluso il tipo di sequenze, l'esperienza del neuro-radiologo e l'uso di metodiche di post-processing.^{12,13}

2. MATERIALI E METODI

Le raccomandazioni descritte in questo articolo hanno l'obiettivo di fornire un contributo il più condiviso possibile sull'applicabilità e le potenzialità dell'uso della MRI strutturale in epilessia. Esse tengono conto dei precedenti lavori della Commissione per le Neuroimmagini dell'ILAE e derivano dall'esperienza pratica e dai protocolli clinici utilizzati nei centri ed istituti di appartenenza dei membri della Task Force. Prevedono l'utilizzo di sequenze di MRI "base" pianificabili dalla maggior parte degli scanner di risonanza e pertanto generalizzabili indipendentemente dal centro, dal paese e dal setting clinico. Queste raccomandazioni, infine, non prescindono da evidenze di letteratura ed in particolare da revisioni e linee guida basate sull'evidenza e da studi dedicati all'utilizzo della MRI strutturale per la diagnosi e la gestione dell'epilessia¹⁴⁻²⁵, con particolare attenzione a studi di qualità che rispettino gli standard per la classificazione di evidenza. Accanto a queste fonti, si è provveduto ad effettuare una ricerca bibliografica utilizzando il motore di ricerca Ovid MEDLINE nella finestra temporale tra il 2002 e il 2018. La strategia per la ricerca bibliografica e la lista delle 67 pubblicazioni individuate sono descritte in dettagli nel **Materiale Supplementare S1**. Le presenti raccomandazioni, che tengono conto di indicazioni cliniche, nuovi sviluppi nelle sequenze e nell'hardware della MRI e di risultati della ricerca scientifica, sono concepite primariamente per pazienti adulti con epilessia. I principi generali possono tuttavia essere generalizzabili ai bambini affetti da epilessia. Inoltre, sono intenzionalmente rivolte sia ai clinici dei centri specializzati per la chirurgia dell'epilessia sia ai clinici di ambulatori e centri di neurologia generale. L'applicabilità delle stesse necessariamente dipende dalle risorse disponibili e dalla specifica organizzazione dei singoli centri. Idealmente, in un futuro prossimo, solo centri dedicati e rispondenti a definiti criteri standard, saranno responsabili dell'imaging di pazienti affetti da epilessia. In paesi con risorse economiche limitate, dove infrastrutture tecniche e personale specializzato possono non essere disponibili, a fronte della necessità di garantire una adeguata gestione delle epilessie, queste raccomandazioni possono rappresentare uno strumento utile per convincere le organizzazioni sanitarie locali a fornire e/o migliorare la formazione e l'accesso ad un neuroimaging adeguato con tecniche di MRI. Nei successivi paragrafi, le raccomandazioni per un corretto uso della MRI, fanno riferimento ad un protocollo dedicato e qui proposto denominato HARNESS [Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences (HARNESS-MRI)] (come descritto nella sezione 2.2.2).

2.1 Quale paziente con epilessia deve sottoporsi alla MRI cerebrale

A seguito del primo episodio critico comiziale, la possibilità di ricorrenza di crisi dipende da numerosi fattori. Rispetto a pazienti in cui la causa delle crisi è sconosciuta, la percentuale di ricorrenza di episodi critici comiziali è due volte superiore in coloro in cui la MRI cerebrale ha individuato una lesione potenzialmente epilettogena, ed è stimata dal 10% al 26% entro il primo anno e dal 29% and 48% a 5 anni dal primo episodio critico.²³ Numerosi studi hanno dimostrato una correlazione tra l'outcome clinico e la presenza ed il tipo di anomalie alla MRI strutturale. In 764 pazienti studiati con MRI strutturale in coincidenza o immediatamente dopo il primo episodio critico, il 23% è risultato avere una lesione potenzialmente epilettogena, come ictus, trauma, malformazioni dello sviluppo corticale o tumore.²⁶ Un altro studio ha dimostrato che pazienti con crisi focali e MRI negativa per lesioni epilettogene hanno il 42% di probabilità di avere una forma di epilessia controllata da una adeguata terapia farmacologica; questa percentuale aumenta al 54% in pazienti con epilessia secondaria a ictus e si riduce significativamente (<10%) in pazienti con sclerosi ippocampale.²⁷

2.1.1 La MRI nella prima crisi epilettica

Dati raccolti dalla Organizzazione Mondiale della Sanità indicano che la Tomografia Computerizzata (TC) è ampiamente disponibile negli ospedali di tutto il mondo.²⁸ Linee guida evidence-based redatte dall'America Academy of Neurology²⁹ raccomandano l'esecuzione di una TC senza mezzo di contrasto in regime di urgenza in pazienti che accedono in pronto soccorso a seguito di una prima crisi epilettica, soprattutto in coloro con esame neurologico anormale, storia clinica suggestiva di lesione cerebrale e crisi epilettica ad esordio focale. In queste situazioni, è indispensabile escludere patologie cerebrali che richiedano trattamenti con carattere di emergenza, come una emorragia o una lesione occupante spazio. La TC senza mezzo di contrasto infatti è sensibile nell'identificare la presenza di alcuni tumori cerebrali, malformazioni vascolari e lesioni focali con calcificazioni. La TC con mezzo di contrasto, se la MRI non è disponibile, è indicata nel caso si sospettino processi infettivi cerebrali o piccole neoplasie (comprese metastasi).³⁰ In accordo con una recente pubblicazione dell'ILAE³¹, qualora le risorse lo consentano, la Task Force per le NeuroImmagini raccomanda di applicare un protocollo HARNESS-MRI appena possibile dopo un primo episodio critico comiziale al fine di consentire una rapida definizione sindromica e contribuire a una migliore gestione del paziente. La MRI ha una elevata sensibilità e specificità²³ per le malformazioni dello sviluppo corticale, incluse le Displasie

Corticali Focali (FCD), la sclerosi temporale mesiale, condizioni patologiche associate ad un elevato rischio di epilessia farmacoresistente.³²⁻³⁴ Inoltre, una MRI encefalo eseguita in tempi rapidi è particolarmente indicata nella prima infanzia, poiché il completamento della mielinizzazione può successivamente mascherare la presenza di FCD in esami MRI successivi, con conseguente ritardo nella definizione diagnostica e nel conseguente trattamento chirurgico.³⁵

2.1.2 Epilessie di nuova diagnosi

Il riconoscimento di una lesione strutturale alla MRI encefalo in epilessie di recente insorgenza è un indicatore di scarsa risposta alla terapia farmacologica e rappresenta un incentivo a aderire ai criteri di farmacoresistenza proposti dall'ILAE.⁸ Di conseguenza, in epilessie di recente insorgenza con riscontro di una lesione potenzialmente epilettogena alla MRI, è raccomandato inviare il paziente ad un centro specializzato per la chirurgia dell'epilessia al fine di valutare un eventuale percorso chirurgico.³⁶

In un recente studio longitudinale prospettico si è messo in evidenza che pazienti affetti da epilessia del lobo temporale (TLE) mesiale e con sclerosi ippocampale identificata alla MRI encefalo eseguita precocemente nella storia clinica, hanno tre volte maggiori probabilità di diventare refrattari al trattamento farmacologico rispetto a pazienti con TLE e MRI negativa.³⁷

Uno studio di metanalisi ha dimostrato che la probabilità di ottenere la libertà da crisi epilettiche dopo la chirurgia è 2.5 volte superiore in pazienti con una ben definita lesione strutturale alla MRI encefalo.³⁸ Inoltre, più del 60% di pazienti con epilessia farmacoresistente del lobo frontale ottengono la libertà completa dalle crisi dopo chirurgia, se operati entro 5 anni dall'esordio della malattia rispetto al 30% di pazienti nei quali la chirurgia è eseguita con maggior ritardo.³⁹ Nonostante queste evidenze ad oggi la chirurgia dell'epilessia è ancora molto sotto utilizzata e solo una proporzione di pazienti viene valutata in centri specializzati di terzo livello.^{9,10,41,41} L'epilessia farmacoresistente è inoltre associata ad un'aumentata morbidità e mortalità, a disturbi psichiatrici e cognitivi.⁴² Ritardare l'ipotesi chirurgica, in casi selezionati, può quindi rappresentare per il paziente una minore possibilità di libertà da crisi, disturbi cognitivi e una minore aspettativa e qualità della vita.

Nel contesto delle forme di epilessia generalizzata genetica, come l'epilessia mioclonica giovanile, e di epilessia idiopatiche "self-limited" responsive alla terapia farmacologica, come l'epilessia a punte centro-temporali dell'infanzia, esistono a tutt'oggi poche evidenze che raccomandino l'uso sistematico della MRI encefalo. Sebbene infatti, studi di

neuroimmagini hanno documentato anomalie funzionali e strutturali in queste forme di epilessie^{5,43}, il significato prognostico di queste alterazioni rimane ancora da stabilire. Si segnala che le epilessie focali, possono talora, mimare le forme generalizzate; in questi casi, ed in particolare qualora si osservino caratteristiche atipiche come ritardo di sviluppo neurologico o declino cognitivo, crisi con scarsa risposta alla terapia farmacologica, anomalie elettroencefalografiche focali intercritiche, si raccomanda di utilizzare il protocollo HARNESS-MRI. La Task Force è consapevole che nei paesi con limitate risorse economiche, tale esame non sia immediatamente o facilmente ottenibile. In questo scenario, la TC encefalo è l'esame di scelta nell'attesa di poter eseguire uno studio di MRI encefalo.

2.1.3 Se e quando ripetere un esame di MRI encefalo in pazienti con epilessia

Uno studio di MRI andrebbe ripetuto utilizzando il protocollo HARNESS-MRI, se le precedenti immagini di MRI sono non disponibili o sono di qualità subottimali e se non sono state eseguite tutte le sequenze necessarie. Basarsi su un solo referto scritto non è sufficiente per una corretta gestione del paziente, poiché alcune anomalie strutturali potrebbero non essere state viste o per una scarsa qualità delle immagini o per inesperienza del neuroradiologo.²⁴ E' fondamentale che le immagini acquisite siano valutate alla luce del quadro elettro-clinico e della sua evoluzione, in particolare in caso di una inspiegabile aumento della frequenza critica (per esempio non legata a fattori tossico-metabolici, scarsa compliance alla terapia farmacologica, etc), rapido declino cognitivo, comparsa o peggioramento del quadro neuropsichiatrico. Poiché sia in pazienti con forme farmacoresistenti sia con crisi epilettiche controllate dalla terapia si è documentata una progressiva atrofia cerebrale a partire da 1-3 anni dopo la diagnosi^{37,44-46}, la ripetizione longitudinale di esami di MRI encefalo potrebbe avere un valore prognostico. In pazienti con TLE resistente alla terapia medica, una progressiva atrofia della neocorteccia e delle strutture mesiotemporali si associa ad un peggior outcome post-chirurgico.^{44,47}

Infine, fattori logistici/pratici possono influenzare l'esito di un esame di MRI encefalo, includendo la risoluzione delle immagini, l'intensità del campo magnetico, il numero di canali che compongono la bobina e l'esperienza del neuroradiologo.² E' raccomandato ripetere il protocollo con sequenze dedicate in pazienti con epilessia farmacoresistente e precedente MRI encefalo refertata "normale", giacché questo nuovo esame può rivelare la presenza di una lesione cerebrale nel 30-65% dei casi.⁴⁹⁻⁵¹ Quando la MRI encefalo convenzionale è combinata con analisi di postprocessing delle immagini, la sensibilità della metodica può

aumentare anche fino al 70%,⁵² determinando un impatto significativo nel processo decisionale clinico. L'imaging nel primo anno di vita può essere utile per rilevare FCD che appaiono come alterazioni di segnale meno evidenti in esami successivi per il completamento del processo di mielinizzazione e maturazione cerebrale.³⁵

2.2 Quali sono i requisiti minimi per un protocollo MRI in epilessia?

La Task Force sostiene la necessità che il protocollo MRI dedicato all'epilessia abbia delle sequenze "base", presenti e disponibili in tutti o quasi gli scanner e quindi generalizzabili indipendentemente dal paese o dal setting clinico. In linea con la Task Force, precedenti studi hanno sottolineato l'importanza di acquisire immagini di elevata risoluzione spaziale, ottimo contrasto e totale copertura dell'encefalo per una corretta e completa analisi dell'anatomia, dell'interfaccia bianca-grigia e delle alterazioni di segnale. Nello specifico sequenze tridimensionali (3D) con voxel isotropico (voxel di forma cubica con identiche dimensioni nei tre piani) di spessore di 1 mm o meno, riducono in modo significativo l'effetto di volume parziale, fenomeno che si verifica quando nello stesso voxel sono presenti tessuti a densità diversa. Questo effetto può rappresentare un problema qualora si cerchino FCD, perché può mimare il blurring (sfocatura) della giunzione bianca-grigia, una caratteristica cardine di queste lesioni.

2.2.1 Precedenti protocolli MRI per epilessia: descrizione e limiti.

Le precedenti linee guida promosse dall'ILAE, circa 20 anni fa, prevedevano l'acquisizione di due sequenze rispettivamente pesate in T1 e T2, con il minor spessore di fetta possibile e acquisite secondo due piani ortogonali (assiale e coronale), e una volumetrica 3D pesata in T1.

Utilizzando questi protocolli, al fine di ottenere immagini bidimensionali e una completa copertura anatomica dell'encefalo in un ragionevole tempo di acquisizione, era necessario applicare un "gap" tra le fette (intervallo tra le singole fette) di 3-5 mm. Spesso inoltre, i precedenti protocolli di MRI in epilessia variavano a seconda della diagnosi sindromica di epilessia temporale o extratemporale, con acquisizioni su diversi piani (assiale, coronale, e alcune volte sagittale), strategia questa ancora utilizzata in diversi centri. Per quanto concerne le sequenze volumetriche 3D, spesso acquisite con scanner a 1.5T, i protocolli prevedevano solo sequenze pesate in T1, con uno spessore di fetta compreso tra 1-3 mm e raramente acquisite con voxel isotropico, sia per problemi legati all'hardware della risonanza sia per risparmiare tempo di acquisizione. Da segnalare che mentre per le

acquisizioni volumetriche con voxel isotropico, spessore e risoluzione sono parametri modificabili, per le immagini 2D, la dimensione del voxel (non lo spessore della fetta) definisce la risoluzione spaziale della sequenza. Al fine di ottenere risoluzioni spaziali migliori (≤ 1 mm), è necessario ridurre il campo di vista (“field of view”) o introdurre un maggior gap tra le fette, a spese di una copertura integrale dell’encefalo e conseguentemente con un maggior rischio di “perdere” possibili lesioni intracerebrali.

2.2.2 HARNESS: Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences

Tabella 1. Punti chiave che riassumono i vantaggi del protocollo HARNESS-MRI
Sequenze 3D volumetriche con voxel isotropico (identica dimensione sui tre piani) ed elevato contrasto
Il protocollo essere eseguito con Scanner 3T e 1.5T
È applicabile a Adulti e Bambini
Non prevede angolazioni delle fette operatore-dipendente
Le immagini possono essere riformattate in tutti i piani senza perdere risoluzione
Permette di ridurre notevolmente l'effetto di volume parziale (quando nello stesso voxel sono presenti tessuti a densità diversa)
Le immagini acquisite hanno un elevato rapporto segnale-rumore ed elevato contrasto
Permette di ridurre i tempi di acquisizione quando sono utilizzate bobine multicanale phased-array e acquisizioni con imaging in parallelo (GRAPPA, ASSET, SENSE)
Abbreviazioni: 3D, tridimensionale; HARNESS-MRI, Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences; GRAPPA, generalized autocalibrating partial parallel acquisition; ASSET, array coil spatial sensitivity encoding; SENSE, sensitivity

La diffusione di scanner ad alto campo magnetico 3T, e di bobine dedicate multicanale “phase array” invece di bobine convenzionali in quadratura, ha permesso di ottenere immagini di ottima qualità con un elevato rapporto segnale/rumore ed aumentato contrasto, con tempi di acquisizione ridotti.

E' importante sottolineare che l'acquisizione di immagini volumetriche 3D con voxel isotropico e assenza di gap tra le fette, rende non più necessario predisporre protocolli sindrome-specifici, poiché le immagini acquisite possono essere riformattate e ispezionate in ogni piano con uguale risoluzione. In aggiunta, al fine di migliorare la qualità delle acquisizioni, si raccomanda di posizionare correttamente la testa del paziente mediante centratura e l'utilizzo di cuscini comprimibili che aumentino il confort del paziente dentro lo scanner per minimizzare artefatti da movimento. La posizione della testa deve essere verificata nell'immagine scout (immagine di “localizzazione”) che viene acquisita all'inizio della sessione. Eventuali inclinazioni o rotazioni possono essere corrette, pianificando

correttamente le sequenze successive: questo è particolarmente importante nell'acquisizione delle 2D coronali T2 pesate come specificato di seguito.

Le raccomandazioni dell'ILAE relative alla sedazione sono state discusse in uno specifico lavoro pubblicato nel 2009 dalla commissione per le Neuroimmagini in ambito pediatrico.

La Task Force propone quindi un protocollo MRI dedicato per lo studio delle epilessie, chiamato HARNESS-MRI; questo protocollo prevede l'acquisizione di tre sequenze base. HARNESS è applicabile ad adulti e bambini; riduce al minimo i tempi di acquisizione, poiché ciascuna sequenza dura circa 7-10 minuti per un tempo complessivo che non supera i 30 minuti, se vengono utilizzate bobine multicanali phase-array (8-12 o 32 canali) con imaging parallelo (per esempio GRAPPA, ASSET, SENSE). Nella **Tabella1** sono riassunti i punti chiave del protocollo. Il protocollo HARNESS-MRI è ottimizzato per scanner a 3T. Tuttavia, è possibile adattarlo anche per scanner di nuova generazione 1.5T, anche se la qualità complessiva dell'immagine sarà inferiore.

I parametri di acquisizione suggeriti per il protocollo HARNESS-MRI su uno scanner a 3T sono riassunti nel **Materiale Supplementare S2**. La Task Force raccomanda di ripetere uno studio MRI encefalo secondo il protocollo HARNESS in tutti i pazienti con precedente risonanza negativa. Anche in coloro in cui le crisi epilettiche sono sintomatiche di una altra condizione patologica come trauma cranico, malattia neurodegenerativa, sclerosi multipla, abuso di alcol, il protocollo HARNESS-MRI può essere utilizzato poiché prevede l'uso di sequenze che sono ottenibili da molti, se non tutti, gli scanner di MRI.

Sequenze volumetriche T1-3D ad alta risoluzione Le sequenze volumetriche MPRAGE (magnetization-prepared rapid gradient-echo, **Figura1**) e le equivalenti sequenze volumetriche 3D turbo field-echo con voxel isotropico ad alta risoluzione millimetrica (per esempio 1x1x1 mm³, assenza di gap tra le fette) sono le sequenze volumetriche T1-3D più diffuse. Esse consentono un ottimo studio della morfologia e anatomia cerebrale.

Sequenze volumetriche 3D FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) ad alta risoluzione Questa sequenza 3D FLAIR volumetrica (chiamata CUBE, VISTA o SPACE a seconda del tipo di scanner) è particolarmente indicata per ricercare alterazioni di segnale e soprattutto iperintensità legate a gliosi o ad un aumento dello spazio extracellulare (**Figura1**). Rispetto alle sequenze pesate in T2, le sequenze FLAIR annullano il segnale del liquor permettendo una miglior visualizzazione delle lesioni corticali iperintense. Devono essere acquisite con un voxel isotropico ad alta risoluzione (per esempio 1x1x1 mm³,

PROTOCOLLO EPILESSIA - Sequenze 3D

T1-pesate

Tipo di Sequenza: gradient echo

Dimensioni del voxel (mm): 1 x 1 x 1

Indicazioni: anatomia e morfologia (volume, spessore corticale, studio della girazione corticale, integrità della interfaccia bianca-grigia)

FLAIR

Tipo di Sequenza: turbo spin echo

Dimensioni del voxel (mm): 1 x 1 x 1

Indicazioni: intensità di segnale

Precisazioni: Non sensibile in neonati e bambini di età inferiore ai 24 mesi per incompleto processo di mielinizzazione

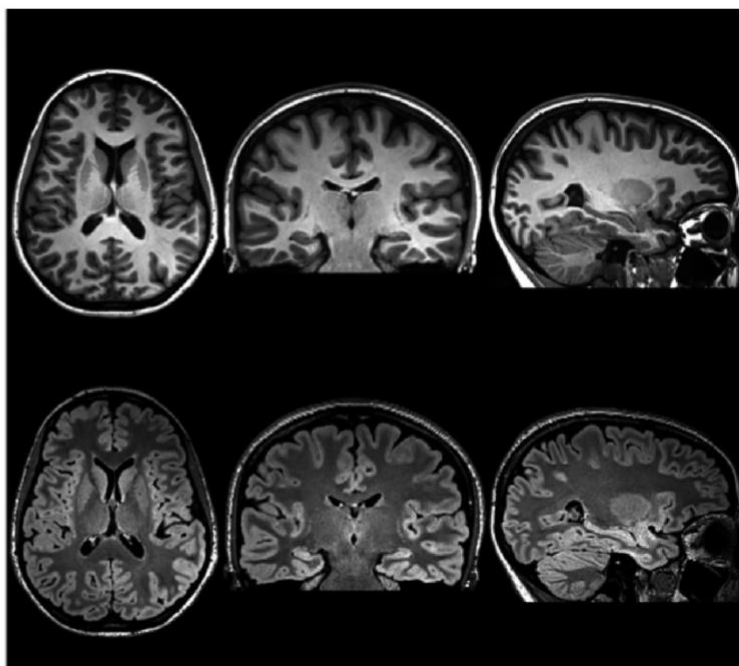


Figura 1 Protocollo HARNESS-MRI (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences), Sequenze Tridimensionali: immagini volumetriche T1-3D e FLAIR sono raffigurate nei tre piani (assiale, coronale e sagittale) con risoluzione millimetrica.

assenza di gap tra le fette). Poiché le strutture limbiche sono intrinsecamente iperintense⁵³, la sequenza FLAIR può non essere sensibile a sclerosi ippocampali, soprattutto se sfumate. Inoltre, le sequenze FLAIR non sono sensibili a patologie potenzialmente epilettogene in neonati o bambini di età inferiore ai 24 mesi essendo il processo di mielinizzazione non completo.

Sequenze 2D coronali T2 pesate

Questa sequenza turbo spin echo è quella di scelta per uno studio dettagliato della struttura ippocampale, poiché le immagini

sono acquisite lungo l'asse maggiore dell'ippocampo e con una risoluzione del voxel sub-millimetrica (0.4x0.4x2 mm, senza gap tra le fette, **Figura2**). Lo strato molecolare densamente mielinizzato dell'ippocampo appare come una striscia scura permettendo così di discriminare il Corno di Ammone (CA) dal giro dentato. Quando si sospetta un tumore, una malformazione vascolare o un processo infettivo, il protocollo HARNESS deve essere integrato con sequenze T1 pesate con gadolinio, per verificare eventuali impregnazioni

PROTOCOLLO EPILESSIA - Sequenze 2D

Coronale T2-pesata

Acquisita perpendicolarmente all'asse longitudinale dell'ippocampo

Tipo di Sequenza: turbo spin echo

Dimensioni del voxel (mm): 0.4 x 0.4 x 2, non gap tra le fette

Indicazioni: Struttura interna dell'ippocampo (individuazione del CA e delle sue suddivisioni, giro dentato), amigdala e giro paraippocampale

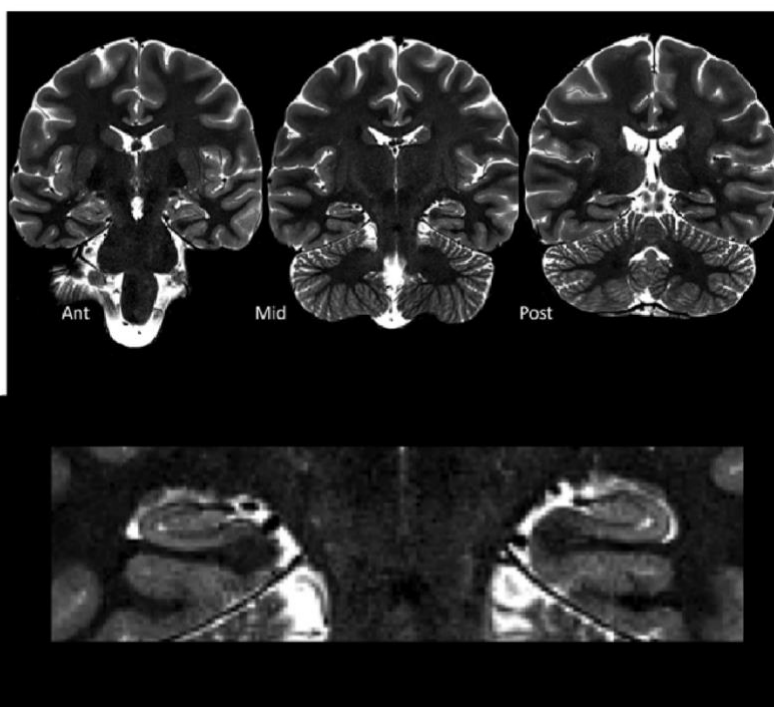


Figura 2 Protocollo HARNESS-MRI (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences), Sequenze Bidimensionali: immagini pesate in T2 a risoluzione sub-millimetrica con copertura dei lobi temporali e degli ippocampi. Sono rappresentati i principali tagli a livello della testa (Ant), corpo (Mid) e coda (Post) dell'ippocampo. Le fette sono acquisite perpendicolarmente all'asse longitudinale dell'ippocampo sul piano sagittale al fine di ottimizzare la struttura interna dell'ippocampo. Nell'immagine ingrandita, si può apprezzare lo strato molecolare mielinizzato del corno di Ammone, che appare come una striscia scura e che permette la discriminazione di questa struttura rispetto al giro dentato (GA).

dopo mezzo di contrasto ed immagini in perfusione (SWI) e T2* pesate, sensibili a sangue venoso, emorragie, depositi di ferro e calcificazioni.

2.3 Come dovrebbero essere valutate le immagini di MR?

Per abbracciare gli aspetti multidisciplinari delle diagnosi di malattia, agli epilettologi dovrebbe essere data l'opportunità di esercitarsi e ricevere formazione medica specifica sulle neuroimmagini.⁵⁴ Anche con appropriati protocolli di MRI, l'interpretazione dipende fortemente dalla competenza di chi referta le neuroimmagini in epilessia.²⁴ In particolare, uno sguardo approfondito, soprattutto quando si ricercano piccole displasie corticali o minime sclerosi ippocampali, richiede molto tempo. Molto importante è raggiungere un'ottima sensibilità nel rivelare una lesione quando il lettore ha accesso a una descrizione elettro clinica dettagliata, che includa l'emisfero e il lobo sospettato, informazioni necessarie che spesso mancano al radiologo.²⁴ In alcuni casi, particolarmente all'esordio della malattia,

può essere difficile stabilire l'esatta classificazione sindromica. Considerati i nuovi dati elettro clinici o le informazioni derivanti da altri test, l'epilettologo è avvantaggiato nel valutare esami radiologici precedenti o decidere di ripeterli ove necessario.

A causa del notevole numero di tagli di MRI, al posto di valutare le immagini originali native ad alta risoluzione, alcuni radiologi possono decidere di visionare immagini ricostruite con tagli più piccoli. Ad esempio, una T1 o FLAIR isotropica di 1 mm³ può essere riformattata ad uno spessore di 3 mm, con intervalli tra tagli di immagini che riducono ulteriormente il numero di tagli da visionare, da approssimativamente 170 a meno di 50. Questo processo è dannoso e contrasta con lo scopo della MRI 3D, genera immagini di bassa risoluzione e accentua gli effetti del volume parziale, mascherando potenzialmente piccole lesioni (**Figura3**). Metodi di visualizzazione come il più noto nel contesto clinico "picture archiving and communication" (PACS), così come diverse piattaforme di imaging disponibili gratuitamente, hanno facilitato notevolmente la visualizzazione di MRI 3D permettendo la simultanea ispezione di immagini nei tre piani ortogonali (coronale, assiale e sagittale).

Queste piattaforme permettono, inoltre, di vedere differenti contrasti di MRI a confronto e di valutare sia il segnale sia la morfologia, considerato che concomitanti alterazioni incrementano la sicurezza diagnostica. I paragrafi seguenti danno una breve panoramica sui criteri principali per un'ispezione visiva delle lesioni epilettogene più frequentemente associate all'epilessia farmaco-resistente.

2.3.1 Analisi MRI visiva nell'epilessia del lobo temporale

Nell'epilessia del lobo temporale (TLE), la forma istopatologica più frequentemente osservata è la sclerosi dell'ippocampo (MTS), caratterizzata da perdita di cellule e gliosi astrocitica.⁵⁵ Queste caratteristiche non sono limitate all'ippocampo, ma sono spesso ritrovate nella amigdala, nella corteccia entorinale, nella corteccia temporopolare e nel lobo temporale.⁵⁶ Alla MRI, la tipica MTS è caratterizzata da anomalie più facilmente apprezzabili nell'ippocampo che includono l'atrofia, la perdita della struttura interna e il decremento T1 e incremento T2 dell'intensità di segnale. Caratteristiche aggiuntive possono includere l'atrofia del fornice del corpo mammillare e del lobo temporale, soprattutto il polo, ipsilateralmente. La visione delle sequenze coronali permette il paragone da lato a lato dell'asimmetria del volume, della forma e del segnale, mentre le immagini sagittali permettono una completa visione anteroposteriore, facilitando la valutazione della

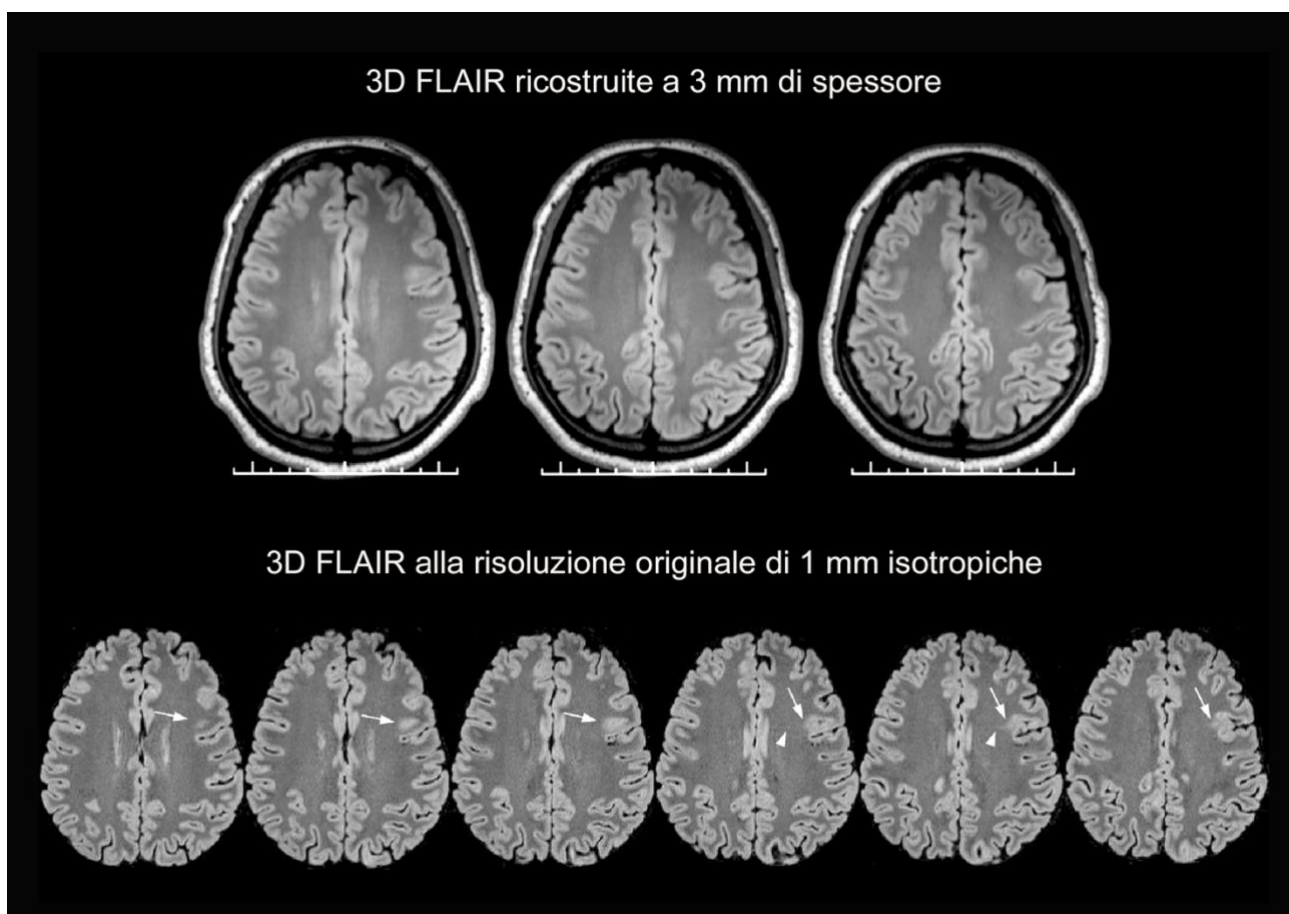


Figura 3 Ricampionamento dell'immagine verso la risoluzione originale. Le immagini assiali 3T tridimensionali (3D) e fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) di un paziente con displasia focale corticale di tipo II confermata istologicamente. Riquadro superiore: La valutazione radiologica è stata fatta inizialmente su immagini ricostruite da una 3D originale ad alta risoluzione acquisita ad 1 mm trasformata ad uno spessore di 3mm. Questo esame era stato refertato come non significativo. Riquadro inferiore: la ri-visualizzazione delle immagini originali 3D isotropiche ad 1 mm ad alta risoluzione ha rivelato la piccola displasia inizialmente trascurata caratterizzata da una sfocatura dei confini della lesione (viste in tutti i tagli, come indicato dalle frecce) ed un piccolo segno "transmantle" (punte di frecce).

distribuzione dei pattern di segnale dentro l'ippocampo e paraippocampo. I magneti ad alto campo 3T (e superiori) permettono la valutazione visiva dell'architettura interna dell'ippocampo⁵⁷ e quindi una migliore stima di perdite di volume minime dei sottostrati ippocampali, soprattutto CA1, e giro dentato-CA4. Inoltre, lo strato molecolare, che è una fascia di sostanza bianca che corre attraverso le regioni CA e il giro dentato, potrebbe diventare sottile e sfocata, una caratteristica vista nelle immagini T2 pesate (**Figura4A**).

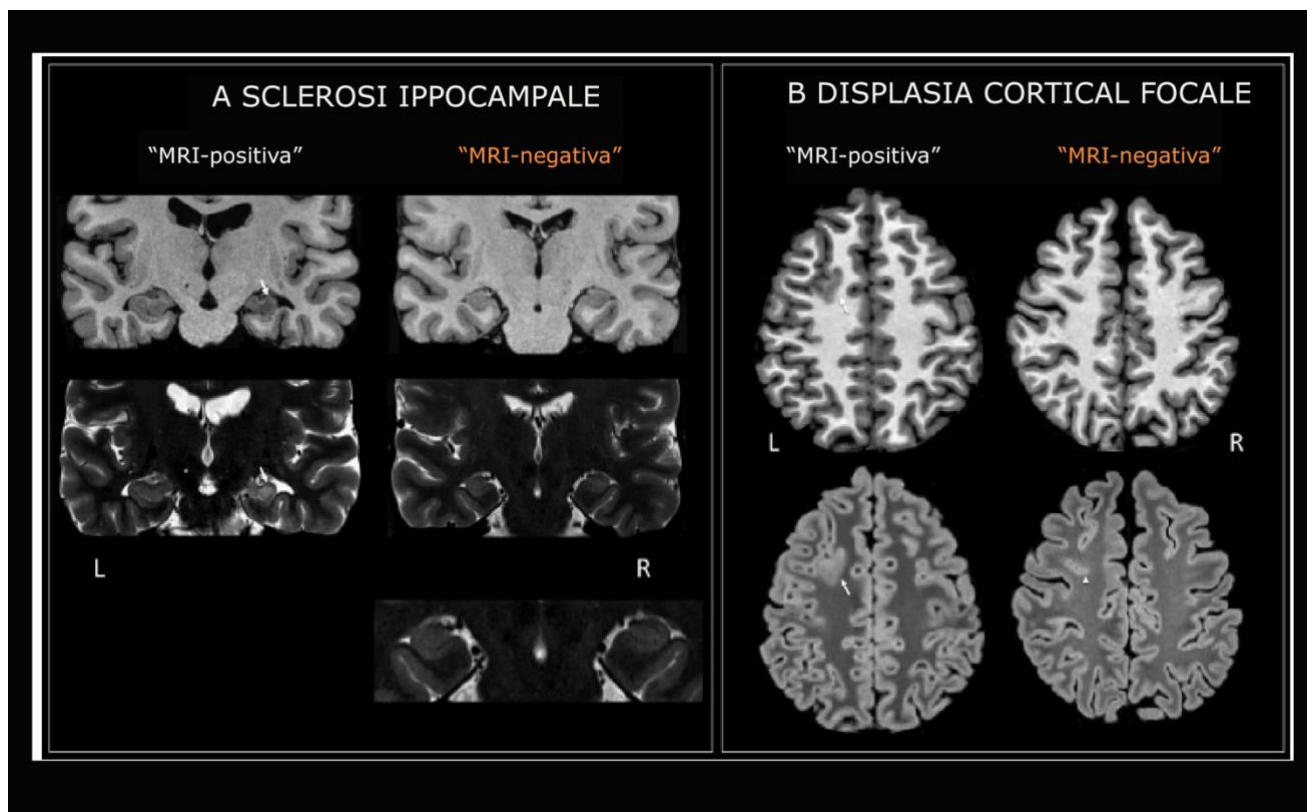


Figura 4 Lo spettro delle lesioni epilettogene alla risonanza magnetica cerebrale (MRI). A. MRI coronale T1 e T2-pesate in due casi di epilessia del lobo temporale farmaco-resistente con sclerosi ippocampale istologicamente confermata. Nel caso di MRI-positiva, l'ippocampo di destra è chiaramente atrofico e mostra ipointensità T1 ed iperintensità T2 (freccie). Nel caso inizialmente refertato come "MRI-negativa," un'attenta valutazione della MRI T2-pesata nostra un sottile aumento di intensità T2 attraverso le regioni CA 1-3 di sinistra. Tuttavia, paragonando il lato controlaterale, il nastro scuro che rappresenta lo strato molecolare è sfocato, rendendo la distinzione tra i sottostrati CA ed il giro dentato difficile da apprezzare (vedere il pannello ingrandito). B. MRI assiale T1 e T2-pesate in due casi di epilessia del lobo frontale di sinistra farmaco-resistente con displasia focale corticale di tipo II confermata istologicamente. Nel caso di MRI-positiva, c'è l'assottigliamento della corteccia e la sfocatura del passaggio grigia-bianca nel giro frontale superiore di sinistra (freccie). Nel caso inizialmente refertato come "MRI-negativo," il riesame delle immagini FLAIR mostra una sottile sfocatura alla fine di un solco (punta di freccia), che è difficile da distinguere nelle immagini T1-pesate.

Oltre l'atrofia e alterazioni di segnale, circa il 40% dei pazienti con TLE presentano pattern di malrotazione ippocampale, ovvero un ippocampo arrotondato abnormemente e orientato verticalmente e un solco collaterale profondo.⁵⁸ Questa variante di forma del neuro sviluppo si verifica più frequentemente nell'emisfero di sinistra e può essere fraintesa come atrofia dell'ippocampo. Sebbene è prevalente nei pazienti rispetto ai controlli sani, la sua relazione con l'epilettogenicità rimane poco chiara.⁵⁹ L'encefalocle del polo temporale⁶⁰⁻⁶² e la displasia paraippocampale⁶³ possono essere sotto diagnosticate pur essendo cause trattabili di TLE refrattario. Gli encefaloceli si presentano come un'erniazione di tessuto cerebrale attraverso un difetto del basicranio, spesso l'ala grande dell'osso sfenoide. La loro

rivelazione è facilitata dall'uso delle sequenze 3D ad alta risoluzione e del segnale iperintenso in T2 e FLAIR; la CT ad alta risoluzione conferma i difetti ossei nel tavolato interno del cranio. La displasia paraippocampale è caratterizzata da una prevalente anomalia di segnale della sostanza bianca senza incremento apparente dello spessore corticale. Considerata la presenza di vasi sanguigni vicini, questa lesione può essere confusa come artefatto di flusso o volume parziale, se i tagli di MRI sono piccoli. Una ispezione approfondita del lobo temporale dovrebbe inoltre includere la zona periventricolare, per ricercare eterotopie nodulari, malformazioni corticali spesso associate alla TLE farmacoresistente.⁶⁴

2.3.2 Analisi MRI visiva della displasia corticale focale

La displasia corticale focale (FCD) è la causa prevalente dell'epilessia intrattabile non responsiva ai farmaci ed è tra i più frequenti reperti istologici nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'epilessia.³⁴ Nell'ultima decade ci sono stati diversi tentativi di creare una classificazione istologica. Attualmente, le FCD sono classificate in tre tipi (I-III) e diversi sottotipi (ad esempio, tipo IIA e IIB) in base alla presenza di alterazioni dell'architettura degli strati corticali (tipo I, tipo III) isolate o combinate a cellule giganti ed aberrazioni morfologiche, che includono neuroni dismorfici giganti (tipo IIA) e cellule a palloncino (tipo IIB).⁶⁵ La gliosi e la demielinizzazione sono anche osservate nelle lesioni della sostanza bianca sottostante. La caratteristica MRI della FCD tipo I rimane poco chiara. Al contrario, la FCD tipo II è caratterizzata soprattutto da un incremento dello spessore corticale e dal blurring dell'interfaccia sostanza grigia-bianca nelle sequenze T1-pesate nel 50-90% dei casi. L'analisi MRI T2-pesata, soprattutto la FLAIR, rivela la iperintensità della sostanza grigia fino al 100% dei pazienti. In molti pazienti tuttavia, le caratteristiche della FCD tipo II possono essere davvero capillari, e la MRI potrebbe essere di conseguenza refertata come insignificante (**Figura4B**).¹² In alcuni casi, la visione dei tagli assiali permette il paragone da lato a lato per ricercare asimmetrie nei pattern sulcogirali. Ciò è particolarmente importante, perché piccole FCD sono preferenzialmente localizzate nella profondità dei solchi.⁶⁶ Il segno "transmantle", un segno a forma di imbuto che si estende dal muro del ventricolo alla neocorteccia che ospita la lesione, può essere la prima caratteristica che cattura l'attenzione dell'osservatore che ricerca la piccola lesione displasica, sottolineando l'importanza dell'ispezione sistematica della sostanza bianca.

2.4 Come ottimizzare la rivelazione di una lesione con il MRI postprocessing?

Nonostante le tecniche avanzate, l'ispezione visiva di routine non permette una diagnosi certa in circa il 30-50% dei casi, ovvero la MRI viene refertata come insignificante, anche se l'istologia conferma una lesione.¹³ Questa evidenza è attualmente una delle barriere principali al successo della chirurgia dell'epilessia, ed ha motivato lo sviluppo di metodi computerizzati con lo scopo di analizzare quantitativamente la morfologia ed il segnale delle immagini 3D MRI.^{12,67-69} Tuttavia, ci sono diversi passaggi basilari nella preparazione dei dati, cioè la correzione dell'immagine per la disuniformità dell'intensità, la registrazione, la segmentazione tissutale, che hanno bisogno di un'attenta valutazione da parte dell'operatore, perché la loro qualità influenza notevolmente il risultato finale. Ad esempio, il movimento del soggetto influenza negativamente la segmentazione tissutale e favorisce artefatti che mimano le lesioni, inclusa l'atrofia. Un altro punto importante è la valutazione della performance. Teoricamente, le metriche derivate dal postprocessing dovrebbero essere sensibili e specifiche (identificare correttamente malati e non malati rispettivamente), e riproducibili (persistenti al ripetersi delle misurazioni). Questi standard rigorosi sono essenziali a garantire una validità clinica di queste tecniche di imaging avanzato.^{52,70} I paragrafi seguenti mostrano una panoramica dei metodi di analisi delle immagini per la rivelazione di MTS e FCD. L'uso di questi algoritmi è incoraggiato, perché esiste una grossa evidenza sulla loro abilità nello svelare lesioni piccole che precedentemente erano sfuggite alla ispezione visiva, soprattutto quando applicata ad immagini isotropiche multicontrasto 3D millimetriche o sottomillimetriche.^{52,7-74}

2.4.1 Modellismo volumetrico e di forma delle strutture mesiotemporal

La volumetria manuale eseguita sulla T1-pesata anatomica ha mostrato un aumento della sensibilità nel rilevare l'atrofia dell'ippocampo rispetto alla sola ispezione visiva, soprattutto quando i valori sono corretti per le dimensioni della testa e normalizzati rispetto a soggetti sani di controllo. La volumetria della corteccia entorinale, dell'amigdala, della regione temporopolare così come del talamo, può lateralizzare il focolaio epilettogeno in particolare in pazienti con volume ippocampale normale.⁶⁹ Di interesse, il grado MRI di riduzione volumetrica è stato dimostrato correlare con il grado di perdita cellulare nei campioni istologici chirurgici.⁷⁵ Infatti, la volumetria dell'ippocampo è parte dei requisiti minimi quando si considera la chirurgia dell'epilessia per lateralizzare il focolaio epilettogeno e stabilire se le strutture controlaterali sono normali. L'atrofia bilaterale del lobo mesiale temporale ripropone controversie sulla possibilità di libertà dalle crisi dopo chirurgia⁷⁶ e sul rischio

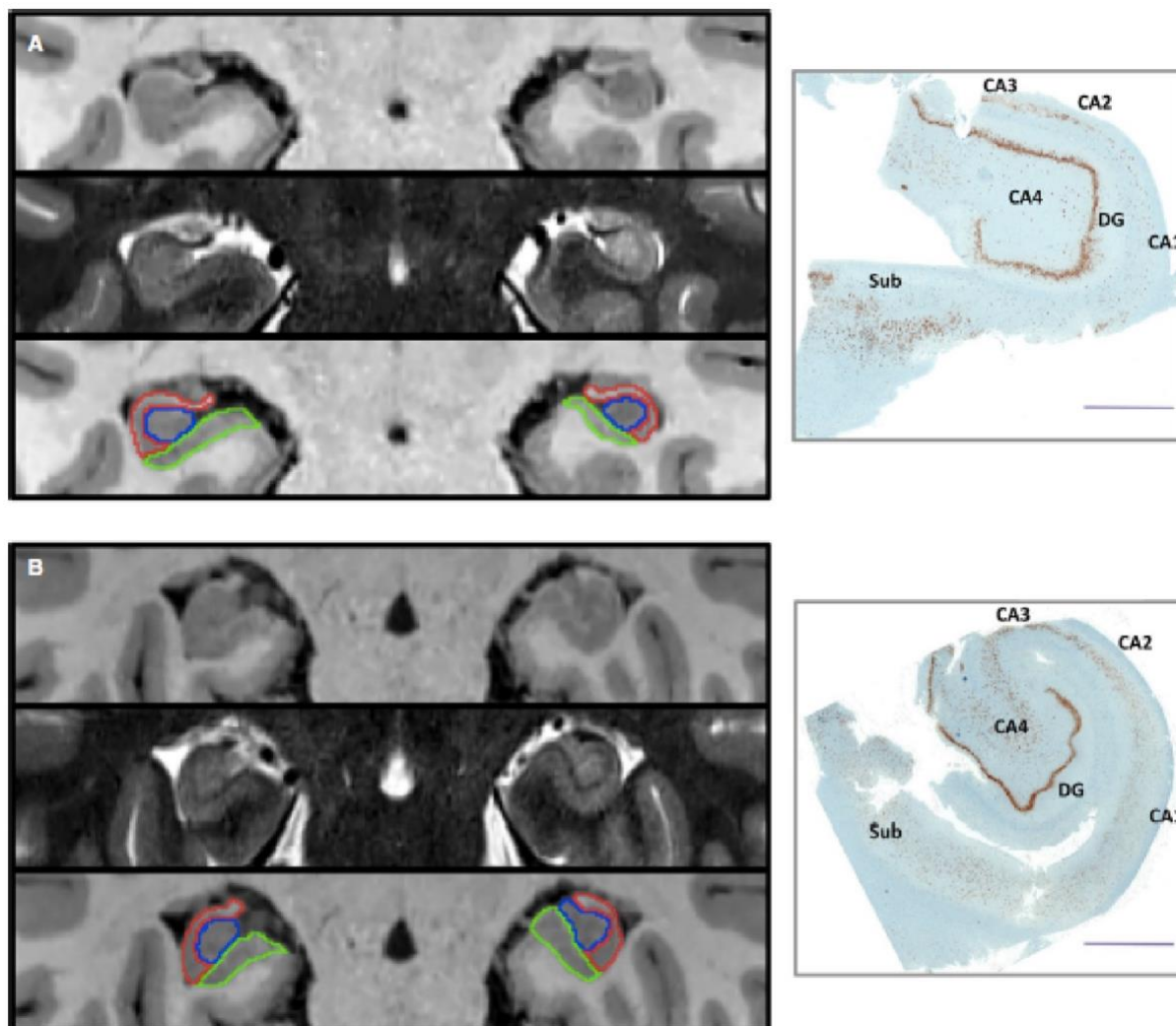


Figura 5 La volumetria dei sottostrati ippocampali nell'epilessia del lobo temporale. MRI coronale T1 e T2-pesate a livello del corpo dell'ippocampo e sezioni istologiche di 4 μ m incorporate in paraffina con NeuN immunostochimica a livello paragonabile in due pazienti con focoloiaio temporale destro. A, Volumi del subiculum (sub; verde), CA 1-3 (rosso), e CA4-giro dentato (DG; blu) sono con >3 deviazioni standard (SD) sotto la media dei controlli sani; l'istologia evidenzia una perdita importante dei neuroni paraippocampali. B, La volumetria evidenzia una piccola atrofia di CA1-3 (-2.2 SD), e l'istologia mostra una minima perdita di neuroni in CA1. In questo paziente con "MRI-negativa", la volumetria convenzionale dell'intero ippocampo era non significativa, valorizzando il significato della volumetria dei sottostrati. (valore scala= 2 mm).

aumentato di danni sulla memoria.¹⁴ Negli anni, costanti avanzamenti tecnici hanno permesso lo sviluppo di algoritmi automatizzati per la segmentazione dell'intero ippocampo (Sone ed altri,⁷⁷ Hosseini ed altri,⁷⁸ Kim ed altri⁷⁹), e recentemente dei sotto strati ippocampali,⁸⁰ creando in tal modo una base solida per un loro diffuso utilizzo (**Figura5**). Diversi pacchetti di software approvati dalla US Food and Drug Administration (FDA) sono attualmente disponibili per l'uso nella pratica clinica e forniscono un rapporto automatico che procura dettagli del volume e la percentuale di ogni piccola regione corticale rispetto

alle comuni banche dati. Sono stati usati per lateralizzare l'atrofia ippocampale in pazienti TLE con tasso di accuratezza che supera l'ispezione visiva.⁸¹ Infatti, le sottostrutture ippocampali possono essere usate per esaminare le alterazioni strutturali attraverso parametri statistici del modellismo di superficie,^{82,83} aumentando ulteriormente la sensibilità.

2.4.2 La rilassometria T2 ippocampale

Rispetto all'analisi visiva delle immagini MRI T2-pesate, la T2 rilassometria, una sequenza che fornisce una stima quantitativa del segnale T2-pesato, produce un aumento della sensibilità nello scoprire la gliosi mesiotemporale.⁸⁶ Essa lateralizza in modo corretto il focolaio in oltre l'80% dei pazienti con volume ippocampale normale.⁸⁷ Le misurazioni dei tempi di rilassometria T2 possono essere ottenuti utilizzando una regione di interesse posizionata manualmente o automaticamente dentro l'ippocampo,⁸⁸ facendo attenzione ad evitare il liquor adiacente.

2.4.3 La texture analysis

L'analisi voxel-based del contrasto grigia-bianca e dell'intensità della sostanza grigia, ottenuti dalla 3D T1 MRI, coadiuva l'ispezione visiva ed aumenta fino al 40% la sensibilità nello svelare FCD di tipo II rispetto alle MRI convenzionali (**Figura6**).⁷¹ L'ispezione delle mappe che derivano da queste analisi, può essere eseguita sia attraverso la normalizzazione (z scoring) dei dati dello stesso cervello⁷¹, sia confrontandole con parametri ottenuti da un gruppo di controllo.⁷³

Le metodiche basate sull'analisi di superficie (surface-based) aumentano la corrispondenza anatomica inter-soggetto e permettono l'analisi multivariata dei contrasti MRI e delle caratteristiche di proprietà tissutali latenti che non sono facilmente identificate da una sola modalità.⁸⁹

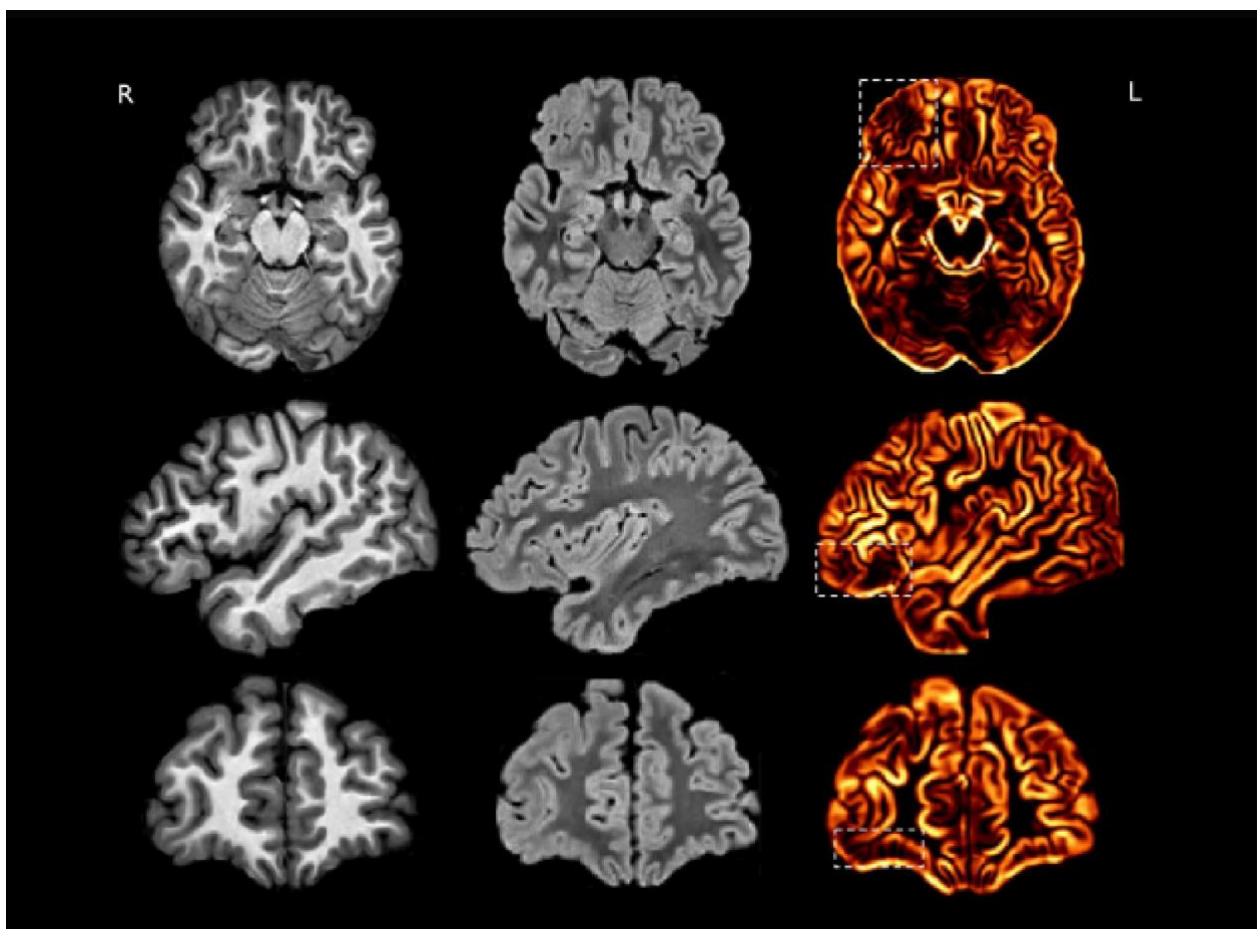


Figura 6 Analisi Texture di immagini T13D in paziente con displasia corticale focale e “MRI refertata negativa”. Sono mostrate la T1 e FLAIR assiale, sagittale e coronale tridimensionale (3D) in un paziente con epilessia destra del lobo frontale inizialmente refertata come “MRI-negativa”. L’ultima colonna mostra tagli di mappe di gradiente 3D ottenute da una MRI T1-pesata, che calcola il tasso di cambio dell’intensità di segnale, per lo studio dell’interfaccia tra la sostanza grigia e bianca. Nelle regioni di normale transizione, il gradiente dovrebbe essere ripido, così da apparire iperintenso. Nella regione del blurring, ci si aspetterebbe un gradiente ancora più ripido, così da apparire ipointenso. Nelle immagini mostrate, c’è una chiara spaccatura nel gradiente, con una regione ipointensa dentro la regione orbitofrontale destra (delineata dai rettangoli tratteggiati). La ri-visualizzazione delle immagini T1 e T2-pesate, alla luce della mappa texture, svela un blurring esteso nella stessa area inizialmente trascurata dall’esame radiologico convenzionale.

2.4.4 La tecnica di rivelazione di lesioni completamente automatizzata

Negli ultimi 15 anni, numerosi algoritmi sono stati sviluppati per la rivelazione automatizzata delle FCD. Queste metodiche erano inizialmente basate sulla morfologia e sul segnale derivato dalla MRI 3D T1-pesata. Più recentemente, alcuni modelli hanno incorporato la 3D FLAIR.⁹⁰⁻⁹¹ Una recente pubblicazione ha dimostrato con una evidenza di classe II come l’apprendimento automatico di modelli di MRI identifica con precisione FCD di tipo II in più del 70% dei pazienti nei quali la lesione è stata trascurata dalla ispezione visiva di routine.⁵²

3. CONCLUSIONI

La MRI fornisce un modello unico, versatile e non invasivo per una valutazione cerebrale ampia in pazienti con epilessia. Nonostante l'implacabile progresso degli hardware e delle tecniche di acquisizione, così come dei metodi per l'analisi computerizzata, qualsiasi linea guida è difficile da realizzare quando le risorse sono scarse, e quando le infrastrutture tecniche e la formazione di specialisti non è disponibile. Tuttavia, la Task Force per le Neuroimmagini ritiene che le raccomandazioni proposte stabiliscono una base tangibile per un uso coerente della MRI strutturale in epilessia. Rivelando lesioni precedentemente non viste dalla neuroradiologia convenzionale, il protocollo HARNESS-MRI associato al postprocessing ha la potenzialità di trasformare una MRI negativa in una MRI positiva, offrendo in tal modo una maggiore possibilità di chirurgia dell'epilessia per molti pazienti.

Dato il ruolo fondamentale della MRI nell'epilettologia moderna, l'imminente curriculum educativo ILAE basato sulle competenze richiede ai neurologi e agli epilettologi di formarsi nello studio delle neuroimmagini.⁹² Con l'obiettivo di curare meglio le persone che soffrono di epilessia, gli scopi dell'apprendimento includeranno l'acquisizione di competenze, da una valutazione basale visiva della MRI ad una formazione più avanzata nel postprocessing delle immagini. Di interesse, questa formazione potrà inoltre fornire un'opportunità unica di ottimizzare le competenze dei neuroradiologi sul neuroimaging dell'epilessia. Raggiungere tale obiettivo richiederà uno sforzo combinato della ILAE e delle divisioni regionali, delle società mediche, delle accademie, delle università e dei centri che offrono formazione in epilessia. Passi concreti in avanti a questo progetto sono i corsi di neuroimaging in epilessia approvati dalla ILAE che attualmente offrono piattaforme educative online.

CONFLITTI DI INTERESSE

Nessuno degli autori ha conflitti di interesse da dichiarare. Confermiamo di aver letto la posizione della Rivista sulle questioni relative all'etica delle pubblicazioni e affermiamo che questo lavoro è in accordo con tali linee guida.

Tutti i diritti sono riservati. E' vietato riprodurre, sotto qualsiasi forma o con qualunque mezzo, ogni parte di questa pubblicazione senza l'autorizzazione scritta dell'editore.

BIBLIOGRAFIA

1. Jones AL, Cascino GD. Evidence on Use of Neuroimaging for Surgical Treatment of Temporal Lobe Epilepsy: A Systematic Review. *JAMA Neurol* 2016;73:464-470.
2. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1255-1256.
3. Epilepsy CoNotILA. Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. *Epilepsia* 1998;39:1375-1376.
4. Neuroimaging Subcommision of the International League Against E. Commission on Diagnostic Strategies: recommendations for functional neuroimaging of persons with epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1350-1356.
5. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2147-2153.
6. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015;56:1185-1197.
7. Engel J, Jr., Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:741-751.
8. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-1077.
9. Jehi L, Mathern GW. Who's responsible to refer for epilepsy surgery? We all are! *Neurology* 2015;84:112-113.
10. Haneef Z, Stern J, Dewar S, et al. Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations: a retrospective study. *Neurology* 2010;75:699-704.
11. Roberts JI, Hrazdil C, Wiebe S, et al. Neurologists' knowledge of and attitudes toward epilepsy surgery: A national survey. *Neurology* 2015;84:159-166.
12. Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, et al. Advances in MRI for 'cryptogenic' epilepsies. *Nature Rev Neurol* 2011;7:99-108.
13. So EL, Lee RW. Epilepsy surgery in MRI-negative epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2014;27:206-212.
14. Duncan JS, Winston GP, Koepp MJ, et al. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol* 2016;15:420-433.
15. Craven IJ, Griffiths PD, Bhattacharyya D, et al. 3.0 T MRI of 2000 consecutive patients with localisation-related epilepsy. *The British Journal of Radiology* 2012;85:1236-1242.
16. Craven I, Griffiths PD, Hoggard N. Magnetic resonance imaging of epilepsy at 3 Tesla. *Clin Radiol* 2011;66:278-286.
17. Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, et al. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia* 2014;55:507-518.
18. Griffiths PD, Coley SC, Connolly DJ, et al. MR imaging of patients with localisation-related seizures: initial experience at 3.0T and relevance to the NICE guidelines. *Clin Radiol* 2005;60:1090-1099.
19. Stylianou P, Kimchi G, Hoffmann C, et al. Neuroimaging for patient selection for medial temporal lobe epilepsy surgery:

Part 2 functional neuroimaging. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2016;23:23-33.

20. Stylianou P, Hoffmann C, Blat I, et al. Neuroimaging for patient selection for medial temporal lobe epilepsy surgery: Part 1 Structural neuroimaging. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2016;23:14-22.

21. Duncan J. The current status of neuroimaging for epilepsy. *Current Opinion in Neurology* 2009;22:179-184.

22. Wellmer J, Quesada CM, Rothe L, et al. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia* 2013;54:1977-1987.

23. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2015;84:1705-1713.

24. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:643-647.

25. Ruber T, David B, Elger CE. MRI in epilepsy: clinical standard and evolution. *Curr Opin Neurol* 2018;31:223-231.

26. Hakami T, McIntosh A, Todaro M, et al. MRI-identified pathology in adults with new-onset seizures. *Neurology* 2013;81:920-927.

27. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51:1256-1262.

28. World Health Organization (WHO). Global maps for diagnostic imaging - https://www.who.int/diagnostic_imaging/collaboration/global_collab_maps/en/ 2014.

29. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, et al. Reassessment: Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology 2007;69:1772-1780.

30. Middlebrooks EH, Ver Hoef L, Szaflarski JP. Neuroimaging in Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:32.

31. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-521.

32. Wiebe S, Jette N. Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2012;8:669-677.

33. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-685.

34. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med* 2017;377:1648-1656.

35. Eltze CM, Chong WK, Bhate S, et al. Taylor-type focal cortical dysplasia in infants: some MRI lesions almost disappear with maturation of myelination. *Epilepsia* 2005;46:1988-1992.

36. Engel J, Jr. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology* 2016;87:2483-2489.

37. Labate A, Aguglia U, Tripepi G, et al. Long-term outcome of mild mesial temporal lobe epilepsy: A prospective longitudinal cohort study. *Neurology* 2016;86:1904-1910.
38. Tellez-Zenteno JF, Hernandez Ronquillo L, Moien-Afshari F, et al. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy research* 2010;89:310-318.
39. Simasathien T, Vadera S, Najm I, et al. Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2013;73:646-654.
40. Cloppenborg T, May TW, Blumcke I, et al. Trends in epilepsy surgery: stable surgical numbers despite increasing presurgical volumes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1322-1329.
41. Burneo JG, Shariff SZ, Liu K, et al. Disparities in surgery among patients with intractable epilepsy in a universal health system. *Neurology* 2016;86:72-78.
42. Wiebe S. Burden of intractable epilepsy. *Adv Neurol* 2006;97:1-4.
43. Nickels KC, Zaccariello MJ, Hamiwka LD, et al. Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2016;12:465-476.
44. Bernhardt BC, Kim H, Bernasconi A, et al. Patterns of subregional mesiotemporal disease progression in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2013;81:1840-1847.
45. Caciagli L, Bernasconi A, Wiebe S, et al. A meta-analysis on progressive atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: Time is brain? *Neurology* 2017;89:506-516.
46. Bernhardt BC, Worsley KJ, Kim H, et al. Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2009;72:1747-1754.
47. Bernhardt BC, Bernasconi N, Concha L, et al. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome. *Neurology* 2010;74:1776-1784.
48. Winston GP, Micallef C, Kendell BE, et al. The value of repeat neuroimaging for epilepsy at a tertiary referral centre: 16 years of experience. *Epilepsy Res* 2013;105:349-355.
49. Kokkinos V, Kallifatidis A, Kapsalaki EZ, et al. Thin isotropic FLAIR MR images at 1.5T increase the yield of focal cortical dysplasia transmantle sign detection in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2017;132:1-7.
50. Mellerio C, Labeyrie MA, Chassoux F, et al. 3T MRI improves the detection of transmantle sign in type 2 focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2014;55:117-122.
51. Knake S, Triantafyllou C, Wald LL, et al. 3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study. *Neurology* 2005;65:1026-1031.
52. Hong SJ, Kim H, Schrader D, et al. Automated detection of cortical dysplasia type II in MRI-negative epilepsy. *Neurology* 2014;83:48-55.
53. Adler S, Hong SJ, Liu M, et al. Topographic principles of cortical fluid-attenuated inversion recovery signal in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2018;59:627-635.
54. Bernasconi N, Bernasconi A. Epilepsy: Imaging the epileptic brain--time for new standards. *Nat Rev Neurol* 2014;10:133-134.
55. Blumcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013;54:1315-1329.

56. Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2014;40:520-543.
57. Kulaga-Yoskovitz J, Bernhardt BC, Hong SJ, et al. Multi-contrast submillimetric 3 Tesla hippocampal subfield segmentation protocol and dataset. *Sci Data* 2015;2:150059.
58. Bernasconi N, Kinay D, Andermann F, et al. Analysis of shape and positioning of the hippocampal formation: an MRI study in patients with partial epilepsy and healthy controls. *Brain* 2005;128:2442-2452.
59. Tsai MH, Vaughan DN, Perchyonok Y, et al. Hippocampal malrotation is an anatomic variant and has no clinical significance in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2016;57:1719-1728.
60. Abou-Hamden A, Lau M, Fabinyi G, et al. Small temporal pole encephaloceles: a treatable cause of "lesion negative" temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:2199-2202.
61. Toledano R, Jimenez-Huete A, Campo P, et al. Small temporal pole encephalocele: A hidden cause of "normal" MRI temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2016;57:841-851.
62. Saavalainen T, Jutila L, Mervaala E, et al. Temporal anteroinferior encephalocele: An underrecognized etiology of temporal lobe epilepsy? *Neurology* 2015;85:1467-1474.
63. Pillay N, Fabinyi GC, Myles TS, et al. Parahippocampal epilepsy with subtle dysplasia: A cause of "imaging negative" partial epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2611-2618.
64. Thompson SA, Kalamangalam GP, Tandon N. Intracranial evaluation and laser ablation for epilepsy with periventricular nodular heterotopia. *Seizure* 2016;41:211-216.
65. Blumcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011;52:158-174.
66. Besson P, Andermann F, Dubeau F, et al. Small focal cortical dysplasia lesions are located at the bottom of a deep sulcus. *Brain* 2008;131:3246-3255.
67. Martin P, Bender B, Focke NK. Post-processing of structural MRI for individualized diagnostics. *Quant Imaging Med Surg* 2015;5:188-203.
68. Kini LG, Gee JC, Litt B. Computational analysis in epilepsy neuroimaging: A survey of features and methods. *NeuroImage. Clinical* 2016;11:515-529.
69. Bernasconi A, Bernasconi N. Unveiling epileptogenic lesions: the contribution of image processing. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 4:20-24.
70. Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, et al. Epilepsy imaging study guideline criteria: commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia* 2011;52:1750-1756.
71. Bernasconi A, Antel SB, Collins DL, et al. Texture analysis and morphological processing of magnetic resonance imaging assist detection of focal cortical dysplasia in extra-temporal partial epilepsy. *Ann Neurol* 2001;49:770-775.
72. Colliot O, Bernasconi N, Khalili N, et al. Individual voxel-based analysis of gray matter in focal cortical dysplasia. *Neuroimage* 2006;29:162-171.
73. Wagner J, Weber B, Urbach H, et al. Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. *Brain : a journal of neurology* 2011;134:2844-2854.

74. Huppertz HJ, Kurthen M, Kassubek J. Voxel-based 3D MRI analysis for the detection of epileptogenic lesions at single subject level. *Epilepsia* 2009;50:155-156.
75. Goubran M, Bernhardt BC, Cantor-Rivera D, et al. In vivo MRI signatures of hippocampal subfield pathology in intractable epilepsy. *Hum Brain Mapp* 2016;37:1103-1119.
76. Aghakhani Y, Liu X, Jette N, et al. Epilepsy surgery in patients with bilateral temporal lobe seizures: a systematic review. *Epilepsia* 2014;55:1892-1901.
77. Sone D, Sato N, Maikusa N, et al. Automated subfield volumetric analysis of hippocampus in temporal lobe epilepsy using high-resolution T2-weighted MR imaging. *NeuroImage. Clinical* 2016;12:57-64.
78. Hosseini MP, Nazem-Zadeh MR, Pompili D, et al. Comparative performance evaluation of automated segmentation methods of hippocampus from magnetic resonance images of temporal lobe epilepsy patients. *Medical physics* 2016;43:538.
79. Kim H, Mansi T, Bernasconi N, et al. Surface-based multi-template automated hippocampal segmentation: application to temporal lobe epilepsy. *Med Image Anal* 2012;16:1445-1455.
80. Caldairou B, Bernhardt BC, Kulaga-Yoskovitz J, et al. A Surface Patch-Based Segmentation Method for Hippocampal Subfields. In Editor (Ed)^(Eds) Book A Surface Patch-Based Segmentation Method for Hippocampal Subfields, Springer International Publishing; 2016:379-387.
81. Farid N, Girard HM, Kemmotsu N, et al. Temporal lobe epilepsy: quantitative MR volumetry in detection of hippocampal atrophy. *Radiology* 2012;264:542-550.
82. Kim H, Bernhardt BC, Kulaga-Yoskovitz J, et al. Multivariate hippocampal subfield analysis of local MRI intensity and volume: application to temporal lobe epilepsy. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2014;17:170-178.
83. Bernhardt BC, Bernasconi A, Liu M, et al. The spectrum of structural and functional imaging abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2016;80:142-153.
84. Jackson GD, Kuzniecky RI, Cascino GD. Hippocampal sclerosis without detectable hippocampal atrophy. *Neurology* 1994;44:42-46.
85. Kosior RK, Lauzon ML, Federico P, et al. Algebraic T2 estimation improves detection of right temporal lobe epilepsy by MR T2 relaxometry. *Neuroimage* 2011;58:189-197.
86. Peixoto-Santos JE, Kandratavicius L, Velasco TR, et al. Individual hippocampal subfield assessment indicates that matrix macromolecules and gliosis are key elements for the increased T2 relaxation time seen in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:149-159.
87. Bernasconi A, Bernasconi N, Caramanos Z, et al. T2 relaxometry can lateralize mesial temporal lobe epilepsy in patients with normal MRI. *Neuroimage* 2000;12:739-746.
88. Winston GP, Vos SB, Burdett JL, et al. Automated T2 relaxometry of the hippocampus for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:1645-1652.
89. Hong S-J, Bernhardt BC, Caldairou B, et al. Multimodal MRI profiling of focal cortical dysplasia type II. *Neurology* 2017;88:734-742.
90. Gill RS, Hong SJ, Fadaie F, et al. Automated detection of epileptogenic cortical malformations using multimodal

MRI. In Cardoso MJ, Arbel T, Carneiro G, et al. (Eds) Deep Learning in Medical Image Analysis and Multimodal Learning for Clinical Decision Support : Third International Workshop, DLMIA 2017, and 7th International Workshop, ML-CDS 2017, Held in Conjunction with MICCAI 2017, Québec City, QC, Canada,

September 14, Proceedings, Springer International Publishing: Cham; 2017:349-356.

91. Adler S, Wagstyl K, Gunny R, et al. Novel surface features for automated detection of focal cortical dysplasias in paediatric epilepsy. *NeuroImage. Clinical* 2017;14:18-27.

Materiale Supplementare 1 – Revisione della Letteratura

a) Strategia di Ricerca utilizzando Ovid MEDLINE

Sequenza	Termini usati per la ricerca bibliografica	Numero di Referenze
1	Cerebrale/dg, pa, su, pp [Diagnostica per Immagini, Patologia, Chirurgia, Patofisiologia]	171679
2	*Epilessia/di, dg, pa, su [Diagnosi, Diagnostica per Immagini, Patologia, Chirurgia]	11296
3	*Risonanza Magnetica Nucleare/mt, td, st [Metodi, Tendenze, Standards]	68370
4	*Epilessia, Generalizzata/di, dg, pa [Diagnosi, Diagnostica per Immagini, Patologia]	439
5	*Mappatura Cerebrale/mt [Metodi]	10421
6	Diagnostica per Immagini/cl, mt [Classificazione, Metodi]	14723
7	*Epilessia, Parziale/di, dg, pa [Diagnosi, Diagnostica per Immagini Patologia]	1641
8	*Epilessia, Focale/di, dg, pa [Diagnosi, Diagnostica per Immagini, Patologia]	1641
9	Processamento Computerizzato delle Immagini/mt [Metodi]	38015
10	1 o 3 o 5 o 6 o 9	283909
11	2 o 4 o 7 o 8	13250
12	10 e 11	2698
13	("revisione" non case-reports).pt	2428784
14	limita 12 a (lingua inglese e "revisioni" e uomo e anni="2002 – 2018")	358
15	13 e 14	346
16	esp uomo/ non animali.sh	16454881
17	15 e 16	270
18	(neuroimmagini) adj3 (epilessia)	135
19	limita 18 a (lingua inglese e "revisioni" e uomo e anni="2002 – 2018")	38
20	17 o 19	267
	Manualmente rimosso "Neuroimaging funzionale" e "EEG" e "modalità non-RMN" (PET, SPECT,MEG)	67

b) Bibliografia

1. Martinez-Rios C, McAndrews MP, Logan W et al. MRI in the evaluation of localization-related epilepsy. *J Magn Reson Imaging*. 2016; 44(1):12-22.
2. Middlebrooks, EH, Ver Hoef L, Szaflarski JP, et al. Neuroimaging in Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017; 17(4):32.
3. Nagae LM, Lall N, Dahmouh H, et al. Diagnostic, treatment, and surgical imaging in epilepsy. *Clin Imaging*. 2016; 40(4):624-36.
4. Soares BP, Porter SG, Saindane AM, et al. Utility of double inversion recovery MRI in paediatric epilepsy. *Br J Radiol*. 2016; 89(1057):20150325.
5. Abud LG, Thivard L, Abud TG et al. Partial epilepsy: A pictorial review of 3 TESLA magnetic resonance imaging features. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015; 70(9):654-61.
6. Ramli N, Rahmat K, Lim KS, et al. Neuroimaging in refractory epilepsy. Current practice and evolving trends. *Eur J Radiol*. 2015; 84(9):1791-800.
7. Urbach H, Mast H, Egger K, et al. Presurgical MR Imaging in Epilepsy. *Clin Neuroradiol*. 2015; 25 Suppl 2:151-5.
8. Blackmon K. Structural MRI biomarkers of shared pathogenesis in autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015; 47:172-82.
9. Friedman E. Epilepsy imaging in adults: getting it right. *AJR Am J Roentgenol*. 2014; 203(5):1093-103.
10. Schulze-Bonhage A, Zentner, J. The preoperative evaluation and surgical treatment of epilepsy. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111(18):313-9.
11. Koepp MJ. Neuroimaging of drug resistance in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27(2):192-8.
12. van Heerden J, Desmond PM, Tress BM, et al. Magnetic resonance imaging in adults with epilepsy: a pictorial essay. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2014; 58(3):312-9.
13. Zhang J, Liu W, Chen H, et al. Multimodal neuroimaging in presurgical evaluation of drug-resistant epilepsy. *Neuroimage Clin*. 2014; 4:35-44.
14. Cendes F. Neuroimaging in investigation of patients with epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2013; 19(3 Epilepsy):623-42.
15. Likeman M. Imaging in epilepsy. *Pract Neurol*. 2013; 13(4):210-8.
16. Daghistani R, Widjaja E. Role of MRI in patient selection for surgical treatment of intractable epilepsy in infancy. *Brain Dev*. 2013; 35(8):697-705.
17. Woermann FG, Vézina G. Structural imaging in children with chronic focal epilepsy: diagnostic algorithms and exploration strategies. *Handb Clin Neurol*. 2013; 111:747-57.
18. Moosa AN, Wyllie E. Focal epileptogenic lesions. *Handb Clin Neurol*. 2013; 111:493-510.
19. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Neuropathology of pediatric epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2013; 111:399-416.
20. Olson LD, Perry MS. Localization of epileptic foci using multimodality neuroimaging. *Int J Neural Syst*. 2013; 23(1):1230001.
21. McDonald BC, Hummer TA, Dunn DW. Functional MRI and structural MRI as tools for understanding comorbid conditions in children with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013; 26(3):295-302.
22. Nowell M, Miserocchi A, McEvoy AW, et al. Advances in epilepsy surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2014; 85(11):1273-9.

23. Duncan, JS. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6(10):537-50.
24. Hartman AL, Lesser RP. Update on epilepsy and cerebral localization. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007; 7(6):498-507.
25. Schäuble B, Cascino GD. Advances in neuroimaging: management of partial epileptic syndromes. *Neurosurg Rev*. 2003; 26(4):233-46; discussion 247-8.
26. Deblaere K, Achten E. Structural magnetic resonance imaging in epilepsy. *Eur Radiol*. 2008; 18(1):119-29.
27. Raybaud C, Shroff M, Rutka JT, et al. Imaging surgical epilepsy in children. *Childs Nerv Syst*. 2006; 22(8):786-809.
28. Wang I, Alexopoulos A. MRI postprocessing in presurgical evaluation. *Curr. Opin. Neurol*. 2016; 29(2):168-74.
29. Dorfer C, Widjaja E, Ochi A, et al. Epilepsy surgery: recent advances in brain mapping, neuroimaging and surgical procedures. *J Neurosurg Sci*. 2015; 59(2):141-55.
30. Oguz KK. Magnetic resonance imaging in epilepsy. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2012; 39:61-83.
31. Baumgartner C, Pirker S. Presurgical evaluation in adults: noninvasive. *Handb Clin Neurol*. 2012; 108:841-66.
32. Kälviäinen R, Dörfler A. Structural brain imaging. *Handb Clin Neurol*. 2012; 107:359-68.
33. Urbach H. High-field magnetic resonance imaging for epilepsy. *Neuroimaging Clin. N. Am*. 2012; 22(2):173-89, ix-x.
34. Vézina LG. MRI-negative epilepsy: protocols to optimize lesion detection. *Epilepsia*. 2011; 52 Suppl 4:25-7.
35. Bernasconi A, Bernasconi N. Unveiling epileptogenic lesions: the contribution of image processing. *Epilepsia*. 2011; 52 Suppl 4:20-4.
36. Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, et al. Advances in MRI for 'cryptogenic' epilepsies. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7(2):99-108.
37. Jackson GD, Badawy RA. Selecting patients for epilepsy surgery: identifying a structural lesion. *Epilepsy Behav*. 2011; 20(2):182-9.
38. Duncan JS. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6(10):537-50.
39. Craven I, Kotsarini C, Hoggard N. Recent advances in imaging epilepsy. *Postgrad Med J*. 2010; 86(1019):552-9.
40. Lai V, Mak HK, Yung AW, et al. Neuroimaging techniques in epilepsy. *Hong Kong Med J*. 2010; 16(4):292-8.
41. Chinchure S, Kesavadas C, Thomas B. Structural and functional neuroimaging in intractable epilepsy. *Neurol India*. 2010; 58(3):361-70.
42. Richardson M. Update on neuroimaging in epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2010; 10(6):961-73.
43. Duncan J. The current status of neuroimaging for epilepsy. *Curr. Opin. Neurol*. 2009; 22(2):179-84.
44. Woermann FG, Vollmar C. Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009; 15(1):40-9.
45. Demaerel P. Conventional MRI of epilepsy in children. *JBR-BTR*. 2008; 91(6):254-7.
46. Cascino GD. Neuroimaging in epilepsy: diagnostic strategies in partial epilepsy. *Semin Neurol*. 2008; 28(4):523-32.
47. Widjaja E, Raybaud C. Advances in neuroimaging in patients with epilepsy. *Neurosurg Focus*. 2008; 25(3):E3.

48. Rastogi S, Lee C, Salamon N. Neuroimaging in pediatric epilepsy: a multimodality approach. *Radiographics*. 2008; 28(4):1079-95.
49. Karis JP. Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29(6):1222-4.
50. Deblaere K, Achten E. Structural magnetic resonance imaging in epilepsy. *Eur Radiol*. 2008; 18(1):119-29.
51. Maehara T. Neuroimaging of epilepsy. *Neuropathology*. 2007; 27(6):585-93.
52. Mikulis DJ, Roberts TP. Neuro MR: protocols. *J Magn Reson Imaging*. 2007; 26(4):838-47.
53. Bernasconi A. Magnetic resonance imaging in intractable epilepsy: focus on structural image analysis. *Adv Neurol*. 2006; 97:273-8.
54. Lee DH. Magnetic resonance imaging sequences for detection of lesions in refractory epilepsy. *Adv Neurol*. 2006; 97:255-71.
55. Duncan JS. Brain imaging in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005; 46 Suppl 9:108-11.
56. Kuzniecky RI. Neuroimaging of epilepsy: advances and practical applications. *Rev Neurol Dis*. 2004; 1(4):179-89.
57. Rugg-Gunn FJ, Symms MR. Novel MR contrasts to reveal more about the brain. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2004; 14(3):449-70, viii.
58. Bernasconi A. Quantitative MR imaging of the neocortex. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2004; 14(3):425-36, viii.
59. Vattipally VR, Bronen RA. MR imaging of epilepsy: strategies for successful interpretation. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2004; 14(3):349-72.
60. Koepp MJ, Duncan JS. Epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17(4):467-74.
61. Bonilha L, Montenegro MA, Cendes F, et al. The role of neuroimaging in the investigation of patients with single seizures, febrile seizures, or refractory partial seizures. *Med. Sci. Monit.* 2004; 10(3):RA40-6.
62. Schäuble B, Cascino GD. Advances in neuroimaging: management of partial epileptic syndromes. *Neurosurg Rev*. 2003; 26(4):233-46; discussion 247-8.
63. Richardson MP. Epilepsy and surgical mapping. *Br. Med. Bull.* 2003; 65:179-92.
64. Duncan J. The current status of neuroimaging for epilepsy: editorial review. *Curr. Opin. Neurol.* 2003; 16(2):163-4.
65. Kuzniecky RI, Knowlton RC. Neuroimaging of epilepsy. *Semin Neurol*. 2002; 22(3):279-88.
66. So EL. Role of neuroimaging in the management of seizure disorders. *Mayo Clin. Proc.* 2002; 77(11):1251-64.
67. Chuang NA, Otsubo H, Chuang SH. Magnetic resonance imaging in pediatric epilepsy. *Top Magn Reson Imaging*. 2002; 13(1):39-60.

Materiale Supplementare 2 – Parametri di acquisizione protocollo HARNESS-MRI. I parametri di acquisizione illustrati di seguito sono specifici per immagini acquisite con scanner 3Tesla Siemens, usando una bobina a 32 canali phase-array; tuttavia essi possono servire come punto di partenza per implementare simili sequenze su differenti scanner di Risonanza.

Sequenza	T1-pesata	T2-pesata	T2-pesata
Tipo	GRE	TSE	TSE
Nome	MPRAGE	3D FLAIR	2D TSE
Dimensione	3D	3D	2D
Orientamento	Sagittal	Sagittal	Coronal
TR (ms)	2300	5000	10810
TE (ms)	2.98	386	81
TI (ms)	900	1800	N/A
Turbo factor (ETL)	N/A	155	17
Flip angle (°)	9	T2 variable	119
FOV (mm)	256	256	203
Matrice	256 x 256	256 x 256	512 x 512
NEX	1	1	1
Fette	176	176	60
Spessore (mm)	1 (no gap)	1.0 (no gap)	2 (no gap)
Dimensioni Voxel (mm)	1 x 1 x 1	1 x 1 x 1	0.4 x 0.4 x 2.0
Larghezza di Banda (Hz/px)	240	781	222
Fattore PAT	2	2	Off
Tipo PAT	GRAPPA	GRAPPA	N/A
Tempo di acquisizione (min)	5:30	6:22	5:47

ETL: lunghezza treno di echi; **FLAIR:** Fluid attenuation inversion recovery; **FOV:** campo di vista (field of view); **GRAPPA:** generalized autocalibrating partially parallel acquisition; **GRE:** gradient echo; **MPRAGE:** magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo; **NEX:** numero di eccitazioni; **PAT:** tecnica di imaging in parallelo; **TE:** tempo di echo; **TI:** tempo di inversione; **TR:** tempo di ripetizione; **TSE:** turbo spin echo.