

La Risonanza Magnetica funzionale: limiti e obiettivi

Lo studio dell'organizzazione strutturale e funzionale del cervello è oggetto di ricerca con profonde implicazioni in varie discipline scientifiche. Per questo motivo l'analisi della rappresentazione delle funzioni della corteccia cerebrale ha attratto l'interesse di molti ricercatori fin dalla metà dell'800. Già in quegli anni infatti molti ricercatori italiani e stranieri avevano proposto che l'attività neuronale ed il flusso ematico cerebrale fossero correlati.

Franco Alessandrini¹

Giada Zoccatelli¹

Alberto Beltramello¹

¹ Neuroradiologia, Ospedale Civile di Verona

CENNI STORICI

I lavori di Mosso, Roy e Fulton, pur indicando la connessione tra funzione cerebrale e flusso ematico regionale, non suscitarono molto interesse, sia per il disaccordo di parte della comunità scientifica, sia per la mancanza di tecniche che potessero validare quanto proposto.

Soltanto con l'introduzione della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), i cui principi erano peraltro già stati dimostrati nella prima metà del 900, si è giunti alla verifica delle teorie presentate precedentemente sul funzionamento cerebrale. Nel 1973 infatti Lauterbur, portando finalmente alla ribalta l'applicazione clinica della Risonanza Magnetica Nucleare (che utilizzava gli atomi di idrogeno come sorgente di informazione sulla composizione molecolare, strutturale dell'organismo), gettò le basi per l'imaging mediante RM, che è successivamente diventata la metodica di elezione per lo studio morfologico e anatomo-patologico non invasivo ad alta risoluzione dell'encefalo, in costante evoluzione e rinnovamento. La svolta avvenne agli inizi degli anni '90, quando cominciarono a diffondersi i primi studi sull'attivazione funzionale della corteccia mediante Risonanza Magnetica. Utilizzando immagini RM ottenute rapidamente dopo iniezione endovenosa di un bolo di contrasto, Belliveau e collaboratori hanno dimostrato per la prima volta nel 1991 le variazioni di segnale nella corteccia visiva umana dopo attivazione con sti-

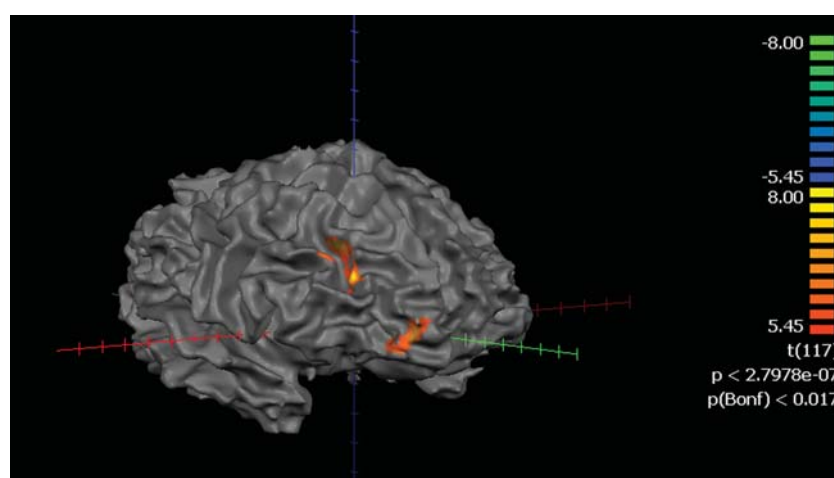


Figura 1. Attivazione del giro frontale inferiore e medio destro durante compito di controllo esecutivo

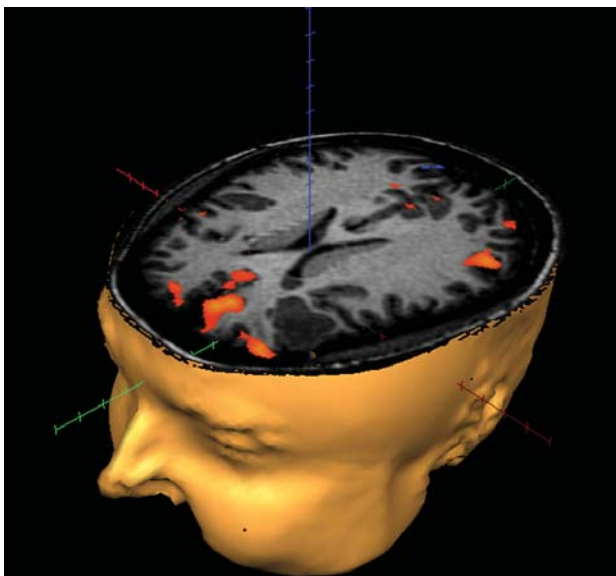


Figura 2. Lateralizzazione emisferica del linguaggio in pz con lesione cerebrale frontale sinistra (compito di produzione verbale) - pianificazione chirurgica

molazione luminosa (“contrast bolus tracking”). Questo metodo fu rapidamente soppiantato dall’introduzione della vera e propria tecnica di Risonanza Magnetica funzionale (functional Magnetic Resonance o *fMRI*), completamente non invasiva, basata sulle modificazioni di segnale in vivo indotte dalla variazione dello stato di ossigenazione dell’emoglobina. Fu così che si introdusse il termine di *fMRI* basata sul contrasto o “effetto BOLD” (Blood Oxygen Level Dependent). Da questo momento in poi la *fMRI* si è affiancata alle metodiche medico nucleari (PET, SPECT), all’EEG e MEG nello studio della funzione cerebrale. Le sue caratteristiche intrinseche sono le seguenti: assenza di invasività (non viene somministrato mezzo di contrasto esogeno), elevata risoluzione spaziale e temporale, facile riproducibilità, possibilità di coregistrazione con immagini anatomiche di alta qualità.

PRINCIPI

La modificazione dello stato di ossigenazione dell’emoglobina nei globuli rossi è alla base teorica dell’effetto BOLD. Stimolazioni corticali opportunamente applicate a specifiche aree del cervello inducono variazioni di un certo numero di parametri fisiologici. In particolare, la perfusione cerebrale delle aree stimulate aumenta in conseguenza dell’incremento dell’attività neuronale, che libera localmente sostanze vasodilatatrici tra cui l’ossido nitrico (NO). L’incremento locale del flusso ematico avviene in misura maggiore dell’aumento del consumo di ossigeno; il risultato di questo disaccoppiamento è un incremento della concentrazione di ossi-emoglobina con riduzione paradossale della desossi-emoglobina sul versante venoso del letto capillare. L’ossi-emoglobina in eccesso

provoca a sua volta un cambiamento locale delle proprietà magnetiche del sangue a livello vascolare ed una variazione di segnale che viene rilevata dalla RM. Sfruttando quindi il disaccoppiamento fra la fisiologica richiesta energetica ed aumentato apporto ematico causato dalla maggiore attività neuronale si ottengono le immagini di Risonanza Magnetica funzionale. In questo modo, lo stato di ossigenazione del sangue viene utilizzato come mezzo di contrasto endogeno.

L’utilità clinica e l’affidabilità di questa metodica sono state in seguito confermate da molti studi e, più recentemente, dalla validazione intraoperatoria, che ha dimostrato la precisa corrispondenza delle aree attivate ottenute mediante RM con i risultati della stimolazione diretta in ambito chirurgico.

APPLICAZIONI

La risonanza magnetica funzionale trova numerosi campi di applicazione in Neuroscienze:

- *pianificazione pre-chirurgica*: permette l’identificazione non invasiva preoperatoria delle strutture e delle funzioni corticali in rapporto con una lesione. Particolare attenzione è stata rivolta all’identificazione delle aree funzionali del cervello in corrispondenza delle aree centrali (solco centrale e giri ad esso adiacenti, corteccia visiva ed uditiva), evidenziando l’effettiva localizzazione di determinate funzioni in quelle aree secondo gli schemi noti della neurofisiologia. Questa metodica si propone pertanto come strumento estremamente utile al Neurochirurgo in quanto permette una migliore programmazione della strategia chirurgica al fine di ridurre al minimo i rischi di deficit post operatorio.
- studi sull’*attivazione corticale durante esecuzione di processi cognitivi*: permette l’esplorazione di funzioni superiori complesse quale per esempio il linguaggio (produzione di parole, decisione semantica, etc), nel



Figura 3. Dott. Franco Alessandrini, Responsabile Risonanza Magnetica Funzionale Ospedale di Borgo Trento, Verona

CAT	Computed Axial Tomography	Indagine morfo-funzionale radiologica di elevato potere risolutivo. Le radiazioni, trasformate in impulsi elettrici, vengono elaborate per ottenere immagini di sottili strati del corpo indagato. Rappresenta la principale metodica nello studio del sistema nervoso centrale e dell'encefalo soprattutto per quanto riguarda la patologia vascolare, traumatica e neoplastica.
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Tecnica utilizzata per produrre immagini ad alta definizione dell'interno del corpo umano. Si basa sul principio di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), ossia sfrutta le proprietà fisiche dell'atomo di idrogeno sottoposto a campi magnetici ed impulsi a radio-frequenza, e consente di studiare in particolare i tessuti molli del corpo.
fMRI	functional Magnetic Resonance	Tecnica di imaging biomedico che consiste nell'uso dell'imaging a risonanza magnetica (MRI) per valutare la funzionalità di un organo o un apparato, in maniera complementare all'imaging morfologico. Questa tecnica è in grado di visualizzare la risposta emodinamica (cambiamenti nel contenuto di ossigeno del parenchima e dei capillari) correlata all'attività neuronale del cervello. Permette di rilevare i collegamenti tra l'attivazione del cervello e i compiti che il soggetto esegue durante la scansione.
PET	Positron Emission Tomography	Metodica di medicina nucleare e diagnostica medica che, basandosi sull'impiego di determinati traccianti radioattivi, consente di ottenere dettagliate informazioni sui processi metabolico-funzionali dell'organismo. È usata estensivamente in oncologia clinica (per avere rappresentazioni dei tumori e per la ricerca di metastasi) e nelle ricerche cardiologiche e neurologiche.
SPECTS	Single Photon Emission Computed Tomography	Tecnica tomografica di imaging medico della medicina nucleare che adopera la radiazione ionizzante nota come "raggi gamma". Fornisce dati biotopologici tridimensionali. Utilizzata principalmente per lo studio di alcune patologie come i processi espansivi (tumori) e nella diagnosi differenziale delle demenze.
DOT	Diffuse Optical Tomography	Tecnica di imaging medico che utilizza raggi infrarossi per generare immagini dei tessuti corporei. Questa tecnica sfrutta la capacità di assorbimento ottico di alcune componenti del corpo, come l'emoglobina e l'ossi-deossi-emoglobina.
EROS	Event Related Optical Signal	Applicazione della tecnica DOT, basata su una ricostruzione bidimensionale con raggi infrarossi del segnale ottico evento-correlato. La risoluzione temporale del segnale è molto buona, paragonabile a quella di altre tecniche come l'ellettroencefalografia e la magnetoecefalografia.

normale e nel patologico. I dati ottenuti possono essere applicati alla pianificazione pre-chirurgica, trasferendo le informazioni al tavolo operatorio.

- **epilessia:** anche in questo settore la Risonanza Magnetica funzionale può essere utilizzata per il mappaggio prechirurgico, per esempio ai fini di valutazione della lateralizzazione verbale pre-lobectomia nei casi di epilessia parziale complessa intrattabile. In questo modo la dominanza emisferica viene determinata senza dover ricorrere al cosiddetto Wada test, basato sull'inie-

zione carotidea di Amobarbital e successiva registrazione corticale mediante elettrodi posizionati intra-operatoriamente. Gli studi di Risonanza Magnetica funzionale stanno lentamente rimpiazzando questi tests invasivi. Si possono inoltre visualizzare le aree epilettogene e correlare i dati con l'EEG, la MEG o PET.

- **stroke:** consente di monitoraggio del recupero funzionale dopo insulto ischemico cerebrale. Questo risulta di estrema importanza nei Pazienti con emiplegia o afasia. Gli studi possono inoltre essere facilmente ripe-

tuti durante il periodo di ricupero, senza arrecare particolare disagio al Paziente.

- **disturbi cognitivi** (M. di Alzheimer): l'attivazione corticale in soggetti con decadimento cognitivo risulta essere più esteso e meno localizzato, probabilmente per il reclutamento di zone cerebrali chiamate a compensare quelle normalmente necessarie a svolgere un compito specifico. Se l'utilizzo di farmaci specifici in questi soggetti si rivelasse vantaggioso, questo tipo di indagine risulta estremamente utile ai fini di valutazione dell'eventuale recupero della funzionalità cognitiva dopo adeguato trattamento terapeutico.
- **ansia ed attacchi di panico**: i risultati dell'fMRI hanno consentito di scoprire le basi neurofisiologiche del processo. I comandi per la soppressione attiva dei ricordi partirebbero da due regioni della corteccia prefrontale dell'emisfero destro (il giro frontale inferiore e quello mediale) inibendo sia le regioni cerebrali dove sono immagazzinate le componenti sensoriali delle rappresentazioni mnemoniche (la corteccia visiva) che le zone del cervello dove i ricordi vengono "ricomposti" (l'amigdala e l'ippocampo). Potenzialmente queste scoperte potrebbero avere delle importanti applicazioni nelle psicoterapie per aiutare le persone che soffrono di vari tipi disturbi emotivi (disturbo post traumatico da stress, fobie, ansie ecc).
- **dipendenze**: risulta uno dei più recenti campi di applicazione, che consente la comprensione dei meccanismi che creano e sostengono questo tipo di patologia. Molti studi hanno utilizzato inizialmente la PET (Tomografia ad Emissione di Positroni) per identificare i cambiamenti neuronali misurando direttamente il flusso ematico cerebrale (rCBF). Neurotrasmettitori come la dopamina e i suoi recettori giocano un ruolo chiave sul "sistema della gratificazione" e rappresentano un eccitante naturale. Il neurotrasmettitore GABA (acido gamma-aminobutirrico, che ha funzioni inibitorie), può venire invece considerato "il sistema inibitorio". Nelle persone dipendenti da sostanze sia il sistema dopaminergico sia il sistema inibitorio del GABA risultano danneggiati, con conseguenze devastanti sulla struttura cognitivo-comportamentale del tossicodipendente. Tuttavia la limitata risoluzione temporale e la scarsa ripetibilità della metodica PET (invasività data dall'uso di traccianti radioattivi), hanno reso la Risonanza Magnetica Funzionale il "gold standard" degli studi funzionali sulle dipendenze, sia per l'ottima risoluzione spaziale e temporale che per la non-invasività sul soggetto. Mediante l'uso di diversi stimoli evocativi (ad es. somministrazione di una bassa dose di sostanza, esposizione ad un evento stressante o ad un elemento che precedentemente era associato all'assunzione delle sostanze gratificanti), è stato possibile individuare i circuiti neuronali e le strutture corticali direttamente coinvolte dagli effetti acuti e cronici dell'abuso di sostanze (psicostimolanti, alcol, nicotina

ed oppiacei); identificare le aree cerebrali che sostengono la ricerca compulsiva della droga ed il suo desiderio ("craving"); rendere visibili e comprensibili i danni che il cervello subisce. La mappatura funzionale consente una maggiore conoscenza delle aree funzionali coinvolte, permettendo inoltre di sviluppare nuove strategie terapeutiche. In particolare, è stata osservata una riduzione dei livelli di attivazione cerebrale nella corteccia prefrontale (che regola le funzioni cognitive razionali quali analisi, presa di decisioni ecc.) ed una maggiore attivazione delle aree della corteccia limbica (regola le funzioni emotive, motivazionali e di apprendimento) nelle persone dipendenti, che potrebbe spiegare la perdita di controllo inibitorio sul desiderio compulsivo di ricerca della sostanza. Risultati importanti si sono ottenuti anche dallo studio del "fattore stress" (lo stress può aumentare il desiderio di droga e ridurre drasticamente il funzionamento della corteccia prefrontale) e del sistema ormonale (fattori ormonali spiegano la diversa reazione al fenomeno del "craving" tra uomini e donne e quindi le differenze di genere nell'uso cronico di droghe).

LIMITI

La critica maggiore che viene fatta alla Risonanza Magnetica funzionale è che non misura direttamente l'attività neuronale ma il flusso ematico nella zona attiva. Essendo utilizzato un campo magnetico devono essere esclusi soggetti con pace-maker, clips vascolari o impianti protesici non compatibili. La collaborazione del Paziente è particolarmente necessaria, richiesta non solo per mantenere una assoluta immobilità per tutta la durata dell'esame ma anche per la partecipazione attiva durante l'esecuzione dei paradigmi e compiti funzionali richiesti.

CONCLUSIONI

Gli studi di attivazione mediante Risonanza Magnetica funzionale rappresentano un potenziale diagnostico di estrema importanza, che possono portare al chiarimento di numerosi problemi in ambito di Neuroscienze. Negli ultimi anni, la Risonanza Magnetica Funzionale ha permesso di investigare sia gli effetti farmacologici delle droghe sull'attività neuronale, grazie alla capacità di misurare in "real-time" specifici comportamenti e processi fisiologici, sia la correlazione di questi cambiamenti neuronali con i cambiamenti comportamentali. Nell'ambito delle dipendenze, la Risonanza Magnetica Funzionale si prospetta quindi come uno strumento in grado di monitorare la componente comportamentale, cognitiva e fisiologica dell'individuo, per comprenderne non solo i fondamentali meccanismi cerebrali ma sviluppare adeguate applicazioni cliniche costituite da valide procedure

diagnostiche, sviluppo di trattamenti specifici e *outcomes* predittivi. Con la supervisione scientifica del Prof. Arthur Toga del Laboratory of Neuro Imaging dell'University of California Los Angeles è oggi in corso a Verona una prima esperienza che vede l'integrazione del know-how e dell'expertise della neuroradiologia con il dipartimento delle dipendenze al fine di indagare il craving per

la cocaina. L'uso di cocaina è ad oggi un problema rilevante sia tra gli adulti che tra i giovani e ad oggi non esistono farmaci sostitutivi o antagonisti specifici. È dunque importante investire in ricerca integrando la competenza clinica maturata nei dipartimenti delle dipendenze con l'expertise dei neuroradiologi.

BIBLIOGRAFIA

1. Fowler J.S. et al. Imaging the addicted human brain. *Science & practice perspectives*, 3(2):4-16, 2007
2. Hester R., Garavan H. Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *Journal of Neuroscience*, 24(49): 11017- 11022, 2004
3. Kilts C.D. et al. Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Archives General of Psychiatry*, 58:334-441, 2001
4. Scott H.F., Feroze B.M. *Functional MRI: basic principle and clinical applications*. Springer, 2006
5. Scott W. *Atlas : Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine*. Third Edition.- Lippincott William & Wilkins, 2002