

19. Principi di funzionamento del neuroimaging

Alessandrini Franco ¹, Zoccatelli Giada ¹, Bellamoli Elisa ², Bricolo Francesco ², Beltramello Alberto ¹, Serpelloni Giovanni ³

¹ Servizio di Neuroradiologia - Ospedale Civile Maggiore di Verona - AOUI

² Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona - Unità di Neuroscienze

³ Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

Studi supportati dal Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri mediante il Progetto "Brain Search"

Tecniche avanzate di Risonanza Magnetica

Con le moderne apparecchiature di Risonanza Magnetica (RM) ad alto campo magnetico sono possibili studi sofisticati in vivo della struttura anatomica e funzionale del cervello umano. E' infatti possibile ottenere informazioni sia "strutturali", cioè sulle caratteristiche anatomiche del cervello, sia "funzionali", ossia dipendenti dal funzionamento delle diverse aree cerebrali. Le tecniche avanzate di RM permettono di visualizzare con altissima precisione e dettaglio anatomico eventuali anomalie della materia cerebrale, non solo dovute alla presenza di danni strutturali (lesioni o displasie corticali) ma anche legate ai meccanismi di interazione biochimica e biofisica delle cellule nervose.

Oltre all'esame RM tradizionale, dove vengono prodotte una serie di immagini ad alta risoluzione per lo studio anatomico, le nuove tecniche consentono di misurare la concentrazione e la distribuzione spaziale dei complessi processi metabolici cerebrali (Spettroscopia Multinucleare, MRS); lo studio della dinamica del flusso cerebrale tramite la tecnica di Arterial Spin Labelling, che consente di ottenere misure non invasive di perfusione tissutale (PWI); lo studio del movimento delle molecole di acqua nei tessuti attraverso la ricostruzione tridimensionale dei fasci di fibra (DTI); ed infine lo studio delle perturbazioni di suscettività magnetica legate a risposte emodinamiche che in sede cerebrale corrispondono alle aree di attivazione funzionale neuronale (fMRI). Gli elevati livelli di risoluzione sia spaziale che temporale ottenibili e l'assenza di radiazioni ionizzanti e di agenti contrastografici costituiscono ulteriori punti di forza specifici delle metodiche funzionali in RM.

La Risonanza Magnetica funzionale (fMRI), che si basa sulla registrazione delle variazioni dei livelli del flusso ematico e dell'ossigenazione cerebrale, è attualmente una delle tecniche più indicate per studiare l'attività cerebrale nell'uomo. Questa tecnica è in grado di visualizzare la risposta emodina-

Risonanza
magnetica
funzionale

mica, ossia i cambiamenti nel contenuto di ossigeno del parenchima e dei capillari, correlata all'attività neurale del cervello. Permette di rilevare i collegamenti tra l'attivazione del cervello e i compiti motori o cognitivi che il soggetto esegue durante la scansione.

La Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) è una tecnica non invasiva che consente di misurare le variazioni dell'attività cerebrale nel tempo e di evidenziare le aree preposte al controllo di una parte dell'organismo o di una specifica funzione (sensoriale, cognitiva o motoria) rilevando le aree che si attivano maggiormente durante l'esecuzione di un determinato compito.

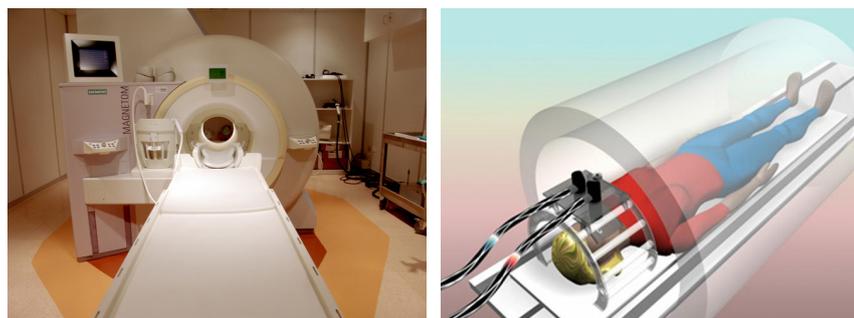
L'ottima risoluzione spaziale e temporale consente di ottenere risultati molto affidabili circa la comprensione dei meccanismi neuro-funzionali delle neuroscienze di base. Tra le applicazioni cliniche più importanti della fMRI ricordiamo lo studio dei meccanismi di riorganizzazione funzionale prima e dopo interventi chirurgici.

Grazie alle sue caratteristiche di non invasività, la fMRI si presenta come formidabile strumento di ricerca per la comprensione delle relazioni esistenti tra struttura cerebrale, funzionalità cerebrale ed eventuali patologie. L'approccio metodologico che guida lo studio della funzionalità cerebrale si basa principalmente su due principi:

1. esiste una localizzazione spaziale della funzionalità cerebrale,
2. esiste una stretta correlazione tra il fenomeno dell'attivazione neuronale e l'alterazione locale di alcuni parametri metabolici ed emodinamici cerebrali.

La fMRI è in grado di definire delle mappe delle regioni attivate nel cervello dopo l'esecuzione di compiti da parte del soggetto, registrando le variazioni dell'attività neuronale legate al flusso sanguigno cerebrale regionale (rCBF), al volume sanguigno cerebrale regionale (rCBV) e alla variazione del consumo di ossigeno (CMRO₂).

Figura 1 - Nell'immagine a sinistra, una macchina di Risonanza Magnetica ad alto campo (3.0 Tesla, ditta Siemens). A destra, il soggetto viene posizionato all'interno del magnete e un sistema di proiezione delle immagini posto di fronte agli occhi permette di vedere gli stimoli visivi.



Riduzione del volume, della morfometria e dell'integrità del cervello nei consumatori di cannabis

Studi di neuroimmagine hanno recentemente iniziato ad esplorare il volume, la morfometria e l'integrità del cervello anche di adolescenti che fanno uso di cannabis, focalizzandosi sui sistemi associati con la vulnerabilità ai disturbi cognitivi e dell'umore. Le tecniche di Risonanza Magnetica (MRI) hanno quantificato la densità dei tessuti, differenziato la composizione dei tessuti, e valutato l'organizzazione e l'integrità dei tessuti in vivo.

Uno studio con la MRI e la PET (tomografia a emissione di positroni) ha ripor-

tato che le persone che hanno cominciato a fare uso di cannabis prima dei 17 anni avevano un volume cerebrale minore, con una percentuale minore di materia grigia ed una percentuale maggiore di materia bianca (Wilson et al., 2000).

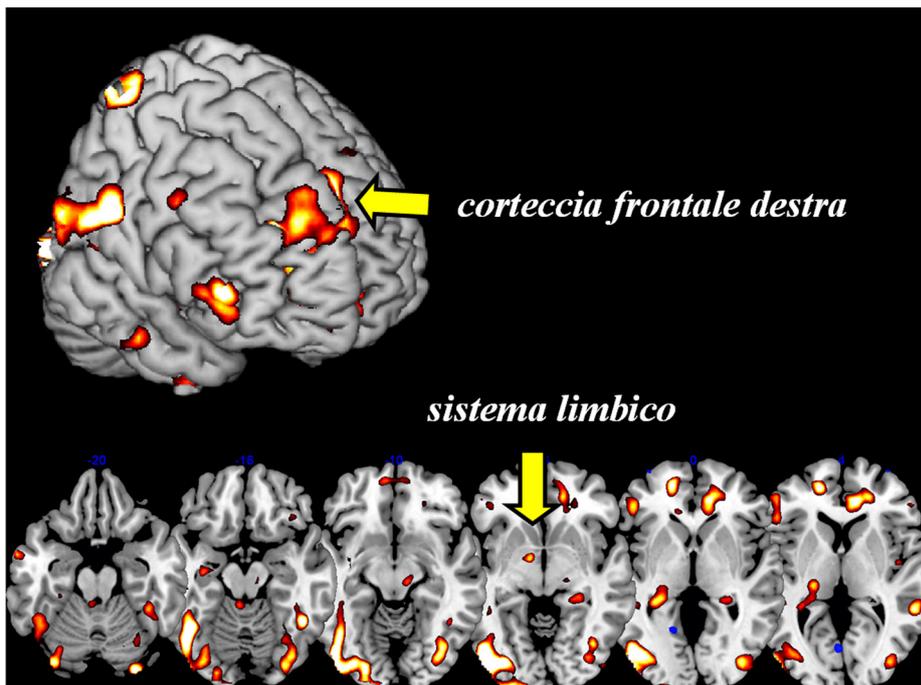
Oltre agli studi sulla struttura cerebrale dei consumatori di cannabis, vi sono studi che indagano il funzionamento cerebrale di questi soggetti in stato di riposo oppure durante l'esecuzione di un compito cognitivo. Gli studi funzionali in questo settore possono indagare il funzionamento cerebrale della persona in stato di intossicazione acuta dalla sostanza oppure dopo un periodo di astinenza. Martín-Santos, insieme con altri colleghi, ha recentemente pubblicato una rassegna della letteratura che riporta studi (pubblicati fino al gennaio 2009) di neuroimaging sugli effetti dell'uso di cannabis. Sono stati trovati 33 studi di imaging funzionale (fMRI, PET, SPECT) e 8 di imaging strutturale (volumetrica, DTI). Gli autori hanno evidenziato che l'alto grado di eterogeneità tra gli studi preclude una meta-analisi. Gli studi funzionali suggeriscono che il flusso sanguigno globale e prefrontale a riposo è più basso in coloro che fanno uso di cannabis rispetto ai soggetti di controllo.

Gli studi sull'attivazione cerebrale che richiedono un compito cognitivo non sono comparabili a causa dell'eterogeneità dei metodi usati. Quelli sugli effetti acuti della somministrazione di THC o marijuana riportano un incremento dell'attività cerebrale a riposo e dell'attivazione della corteccia frontale e cingolata inferiore durante compiti cognitivi.

Quindi le neuroimmagini funzionali suggeriscono una modulazione del metabolismo globale e prefrontale sia durante lo stato di riposo che dopo l'assunzione della sostanza.

Ridotto flusso
sanguigno globale
e prefrontale

Figura 2 - Attivazione funzionale di aree cerebrali coinvolte dall'induzione del craving dopo visione di stimoli collegati al consumo di cannabis. Rispetto ai soggetti di controllo, i ragazzi che fanno uso della sostanza mostrano un forte coinvolgimento delle aree del sistema di gratificazione (aree in giallo/arancione segnate dalle frecce), condizione favorevole al mantenimento della dipendenza. Fonte: *Unità di neuroscienze Verona, 2010 (work in progress)*.

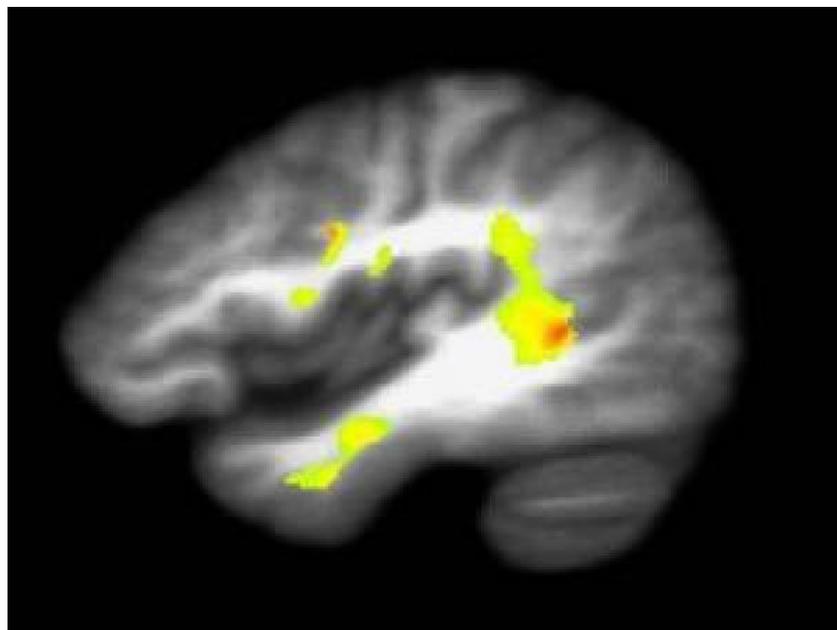




Diffusion Tensor Imaging: documentazione dell'alterata traiettoria della maturazione cerebrale

Una ricerca del 2009 di Ashtari e collaboratori (2009) ha utilizzato le scansioni di un tipo di Risonanza Magnetica chiamato Diffusion Tensor Imaging (DTI) che misura i movimenti delle molecole d'acqua attraverso i tessuti cerebrali. Lo studio supporta l'ipotesi che un forte consumo di cannabis durante l'adolescenza possa modificare la traiettoria di crescita del cervello in via di sviluppo. Sono state evidenziate, quindi, anomalie cerebrali diffuse che coinvolgono in particolare aree ancora in fase di sviluppo durante gli anni dell'adolescenza (Figura 3), soprattutto la connessione fronto-temporale tramite il fascicolo arcuato. Sebbene i dati di questo studio debbano essere ritenuti preliminari perché le anomalie potrebbero riflettere l'uso combinato di marijuana e alcol, le conclusioni della ricerca supportano l'ipotesi che l'uso cronico di cannabis durante l'adolescenza possa effettivamente alterare la normale traiettoria di maturazione del cervello.

Figura 3 - In questa immagine di MRI sono evidenziate in giallo le aree che presentano le anomalie più significative nel cervello di un fumatore cronico di marijuana (Ashtari 2009).



Dimostrate alterazioni delle funzioni cognitive superiori

Gli studi sui consumatori cronici di cannabis con la fMRI mostrano alterazioni nell'attivazione dei network cerebrali responsabili delle funzioni cognitive superiori. Le neuroimmagini funzionali spesso rivelano sottili differenze nel funzionamento cerebrale di consumatori di cannabis in astinenza rispetto ai soggetti di controllo. Queste differenze sono osservate più frequentemente in coloro che fanno un uso frequente di cannabis (Gonzalez 2007).

In alcuni studi che utilizzano anche le neuroimmagini su adolescenti (Padula et al. 2007; Tapert et al. 2008), non emergono differenze significative in termini di prestazione a compiti specifici. Tuttavia, emergono differenze significative a livello di attivazione cerebrale tra consumatori di cannabis e soggetti di controllo.

Alcuni studi hanno utilizzato la fMRI per identificare i pattern dell'attività cerebrale che sono specifici dell'uso di cannabis in adolescenza. In generale, i ricercatori hanno confrontato il segnale del livello dipendente dall'ossigena-

zione del sangue (BOLD) tra gli adolescenti che hanno fatto uso di cannabis e quello del gruppo di controllo durante la prestazione in identici compiti cognitivi. Per accertarsi che le differenze tra i due gruppi fossero verosimilmente attribuibili all'uso cronico della sostanza e non semplicemente agli effetti acuti, ai partecipanti di questi studi è stato richiesto di mantenere l'astinenza da tutte le droghe illecite per almeno 28 giorni prima di sottoporsi alla RM.

Evidenze di una riorganizzazione dei network neuronali in adolescenti con storia di uso cronico di cannabis sono state trovate nell'esecuzione di compiti che comportano l'utilizzo della working memory (memoria di lavoro) riguardante lo spazio. In entrambi i gruppi, una prestazione migliore di working memory spaziale è stata correlata con l'attivazione di un network che supporta la percezione spaziale e la memoria di lavoro, che include la corteccia prefrontale e le regioni parietali (Schweinsburg et al. 2008b). Tuttavia, gli adolescenti che fanno uso di cannabis hanno mostrato un modello diverso rispetto al gruppo di controllo, con un incremento dell'attivazione nel lobo parietale destro insieme ad una diminuita attivazione nella corteccia prefrontale dorsolaterale destra. Questo risultato suggerisce un indebolimento nella capacità di fare affidamento ai centri del funzionamento esecutivo ed un passaggio ai network che servono per la prova spaziale e i processi attentivi. L'aumento dell'affidamento alle zone parietali durante l'esecuzione di compiti in cui è necessario l'impiego della memoria di lavoro riferita allo spazio è stata replicata in un'altra ricerca (Padula et al. 2007), e una correlazione positiva tra la performance e l'attivazione del giro temporale superiore sinistro negli adolescenti che consumano cannabis suggerisce che essi abbiano impiegato le strategie verbali per raggiungere buoni punteggi nella prestazione al compito, cosa che non si è verificata nel gruppo di controllo. Nei soggetti che consumano cannabis vi sarebbe, dunque, un'alterazione dei percorsi neurali necessari per affrontare il compito richiesto.

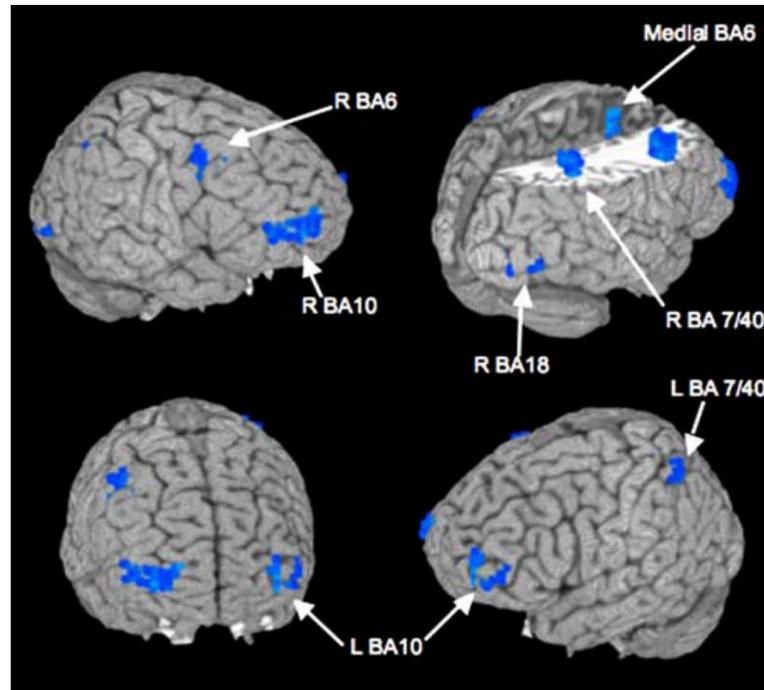
Compromissione
della working
memory

In un altro studio con la fMRI (Tapert et al. 2007) sono stati messi a confronto i due gruppi durante l'esecuzione di un compito del tipo "go/no-go task". Gli adolescenti che hanno fatto uso di marijuana hanno mostrato una maggiore attivazione, in particolare nella corteccia prefrontale dorsolaterale e in quella parietale. Questo risultato suggerisce che gli adolescenti che hanno fatto uso di cannabis necessitano di risorse neurali aggiuntive rispetto ai coetanei per mantenere adeguato il controllo esecutivo durante la risposta inibitoria. Quindi, anche dopo 28 giorni di astinenza monitorata, essi fanno maggior fatica nel processamento cerebrale durante questo tipo di compito rispetto al gruppo di controllo. Schweinsburg e i suoi collaboratori (2008) invece, hanno visto che gli adolescenti con una storia di uso più intenso di cannabis (ad esempio, con inizio precoce, per un periodo più lungo, per più volte nel corso della vita) hanno mostrato una minor attivazione rispetto a coloro che ne hanno fatto un uso più moderato o hanno iniziato più recentemente. Questo suggerisce che l'esposizione alla cannabis può avere differenti effetti sul cervello durante lo sviluppo adolescenziale, e che i meccanismi compensatori possono vacillare dopo un uso eccessivo della sostanza.

Compromissione
del controllo
esecutivo

L'uso di cannabis in adolescenza è stato anche connesso ad un aumento dell'attivazione nelle aree parietali, temporali superiori, ippocampali, e nel cingolato posteriore durante compiti che richiedono l'utilizzo della memoria di lavoro, e un aumento dell'attivazione frontale e parietale durante compiti di inibizione della risposta (Schweinsburg et al. 2008a).

Figura 4 - Differenze nel segnale BOLD durante un compito di inibizione del comportamento tra adolescenti consumatori di marijuana dopo 28 giorni di astinenza monitorata e adolescenti non consumatori. Le aree in blu mostrano dove i consumatori hanno avuto una risposta BOLD più significativa durante le prove inibitorie (no-go) rispetto ai non consumatori (Tapert et al. 2007).



SPECT

Con la tecnica SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), in cui si utilizzano isotopi ad emissione di raggi gamma (fotoni singoli), si possono condurre degli studi di flusso ematico cerebrale che consentono di visualizzare la distribuzione del tracciante radioattivo. Questa tecnica ha permesso di approfondire le conoscenze su alcune patologie come il deterioramento mentale.

Le immagini vengono esaminate per simmetria e livelli di attività indicate da tonalità di colore e comparate alle immagini di cervelli di soggetti sani. L'immagine SPECT di un cervello normale rivela una distribuzione omogenea e uniforme del tracciante in tutta la corteccia cerebrale, e il cervelletto risulta l'area che mostra l'attività più intensa.

Gli esperti di solito sono allertati se si presenta una di queste tre situazioni:

- è visibile troppa attività in una certa area;
- si vede troppa poca attività in una certa area;
- si vedono aree asimmetriche di attività, che dovrebbe essere simmetrica.

Diminuzione della perfusione ematica nel lobo temporale

Studi di casi singoli con la SPECT (Amen 1998) suggeriscono che il consumo di marijuana causa tipicamente una diminuzione della perfusione ematica nel lobo temporale. Il danno può essere leggero o grave a seconda di quanto tempo e quanto frequentemente la persona ha usato la sostanza, quali altre sostanze ha assunto e quanto vulnerabile è il cervello del soggetto.

Figura 5 - Immagine SPECT del metabolismo cerebrale di un soggetto che non fa uso di cannabis (vista della superficie inferiore del cervello).

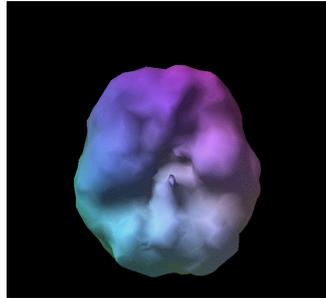


Figura 6 - Soggetto di 18 anni; 3 anni di consumo di Cannabis 4 volte alla settimana vista della superficie inferiore, diminuzione dell'attività della corteccia prefrontale e del lobo temporale.

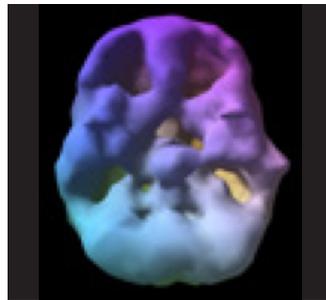


Figura 7 - Soggetto di 16 anni; 2 anni di consumo giornaliero di Cannabis vista della superficie inferiore, diminuzione dell'attività della corteccia prefrontale e del lobo temporale.

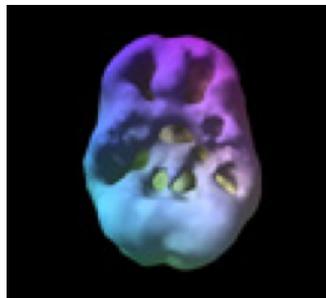
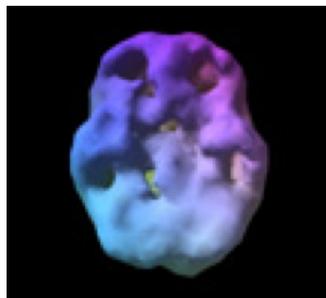


Figura 8 - Soggetto di 38 anni; 12 anni di uso giornaliero vista della superficie inferiore, diminuzione dell'attività della corteccia prefrontale e del lobo temporale.





Bibliografia

- Amen D.G. High Resolution Brain SPECT Imaging in Marijuana Smokers with AD/HD, *Journal of Psychoactive Drugs*, Volume 30, No. 2 April-June 1998. 1-13.
- Ashtari M, Cervellione K, Cottone J, Ardekani BA, Kumra S. Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research* 43 (2009) 189–204.
- Downer EJ, Campbell VA. Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue? *Drug Alcohol Rev* 2010;29:91–98
- Fowler J.S. et al. Imaging the addicted human brain. *Science & practice perspectives*, 3(2):4-16, 2007
- Gonzalez R. Acute and non-acute effects of cannabis on brain functioning and neuropsychological performance. *Neuropsychol Rev*. 2007 Sep;17(3):347-61. Review.
- Martín-Santos R., Fagundo A.B., Crippa J.A., Atakan Z., Bhattacharyya S., Allen P., Fusar-Poli P., Borgwardt S., Seal M., Busatto G.F., McGuire P. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med*. 2010 Mar; 40(3):383-98. Epub 2009 Jul 23.
- Mata I, R Perez-Iglesias, R Roiz-Santiañez, D Tordesillas-Gutierrez, A Pazos, A Gutierrez, JL Vazquez-Barquero, B Crespo-Facorro. Gyrfication brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use. *Brain research* (2010) 297-304
- Padula CB, Schweinsburg AD, Tapert SF. Spatial working memory performance and fMRI activation interactions in abstinent adolescent marijuana users. *Psychol Addict Behav*. 2007 December; 21 (4): 478-487.
- R. Martín-Santos, A. B. Fagundo, J. A. Crippa, Z. Atakan, S. Bhattacharyya, P. Allen. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychological Medicine*, 2010(3) 40:383-398
- Schweinsburg AD, Brown SA, Tapert SF. The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. *Curr Drug Abuse Rev*. 2008 Jan;1(1):99-111. Review.
- Schweinsburg, A.D., Nagel, B.J., Schweinsburg, B.C., Park, A., Theilmann, R.J. et al. (2008). Abstinent adolescent marijuana users show altered fMRI response during spatial working memory. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 163, 40-51.
- Scott H.F., Feroze B.M. *Functional MRI: basic principle and clinical applications*. Springer, 2006
- Scott W. *Atlas : Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine*. Third Edition.- Lippincott William & Wilkins, 2002
- Tapert SF, Schweinsburg AD, Drummond SP, Paulus MP, Brown SA, Yang TT, Frank LR. Functional MRI of inhibitory processing in abstinent adolescent marijuana users. *Psychopharmacology* 2007 October; 194 (2): 173-183.
- Wilson, W., Matthew, R., Turkington, T., Hawk, T., Coleman, R.E., & Provenzale, J. (2000). Brain morphological changes and early marijuana use: A magnetic resonance and positron emission tomography study. *Journal of Addictive Diseases*, 19, 1-22.