

IL BRAIN IMAGING NELLE MALATTIE DEGENERATIVE E PSICHIATRICHE

D Salmaso & M Pagani

Istituto di scienze e tecnologie della cognizione (ISTC) del CNR, Roma e Padova.

Via S.Martino della Battaglia 44, 00185 Roma
Via Martiri della Libertà 2, 35137 Padova

Salmaso, D., e Pagani, M. (2008). Il "brain imaging" nelle malattie degenerative e psichiatriche. In R. Nicoletti, E. Làdavas e P. Tabossi (a cura di), *Attenzione e Cognizione*, festschrift in onore di Carlo Umiltà. Bologna, il Mulino. Pp. 83–92.

1. INTRODUZIONE

Il termine “brain imaging” include tutte le tecniche di analisi del cervello nelle sue componenti strutturali e/o funzionali, sia in rapporto al suo normale funzionamento che a quello patologico. Le immagini ottenute sono “in vivo” e non-invasive e rappresentano quindi uno sviluppo importante, non solo per l’aumento delle conoscenze, ma anche e, soprattutto, per la prevenzione e la diagnosi delle malattie neurologiche e psichiatriche. Le metodiche maggiormente usate sono la “single photon emission computerized tomography” (SPECT), la “positron emission tomography” (PET), la “functional magnetic resonance imaging” (fMRI) e la “magnetoencephalography” (MEG). Le prime tre hanno una buona risoluzione spaziale (nell'ordine dei mm), ma una scarsa risoluzione temporale (minuti e secondi rispettivamente). L’ultima ha invece una buona risoluzione temporale, ma una scarsa risoluzione spaziale.

Il principio che sottende ciascuna tecnica di brain imaging, prevede che il consumo di energia, ed il relativo flusso cerebrale ad esso associato, possano essere misurati e comparati negli stessi individui durante compiti mentali diversi o tra gruppi di individui in condizioni fisiopatologiche dissimili. In quest’ultimo caso, quando soggetti normali sono confrontati con pazienti, anche la semplice registrazione dell’attività cerebrale allo stato di riposo, è spesso in grado di mettere in evidenza alcune differenze strutturali e/o funzionali.

Per potere confrontare immagini cerebrali in individui normali e patologici, si devono mettere in atto complessi processi di trasformazione dei dati grezzi al fine di compensare le ovvie differenze individuali della struttura del cervello. Questo viene fatto trasformando i dati originali e riconducendoli a uno spazio stereotassico standardizzato. Il sistema di coordinate più comune è quello introdotto da Talairach and Tournoux (1988) attraverso il quale vengono normalizzate le differenze individuali nel volume del cervello e vengono identificate le sue aree. In base a questo sistema ogni punto del cervello umano viene definito dall’intersezione degli assi x,y e z, con origine nella commessura anteriore. Questa normalizzazione è cruciale sia per l’esatta individuazione delle aree cerebrali coinvolte nei processi mentali, ma ancor più per lo studio delle alterazioni conseguenti a malattia, come ad es quelle coinvolte nei processi degenerativi. La normalizzazione è tuttora un processo delicato su cui non esiste una soluzione conclusiva (Rorden & Karnath, 2004).

I sistemi di analisi convenzionali applicati al brain imaging rilevano l’attività in migliaia di punti nel cervello (Haynes & Rees, 2006) processandoli poi separatamente. I sistemi più recenti si sono rivolti sempre più all’analisi

complessiva dei dati registrati, dando un sensibile contributo alla comprensione dei fenomeni sotto studio. Si è passati, in sostanza, da un approccio univariato ad uno multivariato.

La standardizzazione e l'analisi delle immagini cerebrali avviene attraverso software particolarmente complessi che si possono, brevemente, classificare in 2 categorie: quelli basati sull'analisi dei voxel (il più piccolo elemento misurato dello spazio tridimensionale, di pochi mm) e quelli basati sull'analisi di regioni anatomo-fisiologicamente predeterminate (ie aree di Brodmann). Tra i primi, quello più noto è lo "statistical parametric mapping" (SPM, Friston et al, 1995) che permette di identificare variazioni di intensità segnale sia nello stesso individuo studiato in tempi o condizioni differenti, sia in gruppi di soggetti diversi. Una volta standardizzate, le immagini sono analizzate statisticamente voxel per voxel. Poiché normalmente nel brain imaging sono testati molti milioni di voxel, questo software ha elaborato, per la loro analisi, complesse procedure matematiche e statistiche, in particolare per risolvere il problema dei confronti multipli (Toga et al, 2006).

Tra i secondi va ricordato il Computerised Brain Atlas (CBA), originariamente sviluppato da Greitz et al. (1991), e applicabile a qualunque modalità di immagine cerebrale. Esso permette l'identificazione tridimensionale (Volumi di Interesse, VOI) di approssimativamente 400 strutture cerebrali sia anatomiche che funzionali (aree di Brodmann e circonvoluzioni cerebrali). Usando trasformazioni polinomiali globali le immagini sono normalizzate nello spazio stereotassico dell'atlante consentendo il confronto tra le stesse. Il vantaggio maggiore di questa metodologia è che il software in automatico restituisce ogni informazione anatomica e funzionale che sottende alle immagini. La segmentazione del cervello in VOI riduce il numero di variabili per le eventuali analisi statistiche aumentandone la potenza. Negli ultimi anni il software è stato utilizzato sia per studi prettamente metodologici (Pagani et al, 2002, 2003) sia per studi di ricerca clinica (Pagani et al, 2001, 2005a, 2007).

Di seguito presenteremo dei risultati ottenuti con la SPECT ed un isotopo radioattivo, il tecnezio 99m la cui incorporazione nelle cellule è considerata proporzionale al flusso ematico. Alcuni minuti dopo la somministrazione è possibile rilevare, tramite una gamma-camera, la quantità di radioisotopo presente all'interno delle cellule cerebrali. Questa tecnica di medicina nucleare si basa sul principio che i tessuti sani e patologici incorporino nelle cellule i radioisotopi in quantità diverse consentendo l'identificazione delle regioni sofferenti. La sostanza iniettata non comporta alcun pericolo per la persona. Inoltre, diversamente dalla fMRI, il soggetto, al momento della somministrazione,

non si trova in una situazione costringente, aspetto non trascurabile in alcune condizioni patologiche, come ad es quelle psichiatriche. La SPECT ha una risoluzione spaziale leggermente inferiore alla PET, ma è più diffusa in ambito clinico ed alquanto meno costosa.

2. MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Le malattie neurodegenerative sono caratterizzate da un progressivo decadimento del sistema nervoso e delle sue funzioni, come ad es nella malattia di Alzheimer (AD). La probabilità di sviluppare una di queste malattie aumenta con il crescere dell'età. Se la prevalenza di AD è stimata intorno a 1.5% per individui tra i 65 e i 69 anni, quella di soggetti con più di 85 anni supera il 30% (Hofman, 2006). Dato il continuo aumento dell'aspettativa di vita, il numero di casi di demenza è destinato ad aumentare notevolmente. Il loro studio rappresenta quindi un tema di ricerca fondamentale per il mantenimento e il miglioramento della qualità di vita delle persone anziane.

L'AD si manifesta come perdita della memoria e delle abilità cognitive e con cambi del comportamento e della personalità. La perdita di queste funzioni è graduale, e irreversibile, tanto che possono trascorrere molti anni prima che la malattia possa essere chiaramente diagnosticata. Inoltre la progressività può variare da individuo ad individuo, complicando ulteriormente lo studio dell'AD e la relativa diagnosi, strettamente correlata alle varie caratteristiche individuali. Il brain imaging sta contribuendo in modo importante alla comprensione delle modificazioni cerebrali relative all'invecchiamento e all'AD rinforzando la tesi di un continuum nella fisiopatologia cerebrale. I confini, sul piano strumentale, tra normalità e patologia, sono spesso incerti rendendo necessario e utile lo studio dei diversi gradi di demenza nelle loro componenti organiche e neuropsicologiche.

Nell'ultimo decennio è stato creato un database di soggetti, sia normali che patologici, basato su dati SPECT, elaborati principalmente tramite il CBA e utilizzando VOI comprendenti la quasi totalità delle regioni corticali ed alcune strutture centrali. I dati provengono dal Karolinska Hospital di Stoccolma e dall'Ospedale S. Martino di Genova. Il database attualmente supera le 400 unità tra soggetti normali e pazienti con diverse patologie.

In uno studio preliminare (Pagani et al, 2004b) sono stati messi a confronto i dati SPECT di 53 controlli (CTR) e 47 AD, suddivisi in 2 sottogruppi [AD-gravi, n=17, AD-lievi, n=30]. Il confronto ha riguardato sia i dati SPM, sia i dati CBA. I

risultati ottenuti con SPM hanno evidenziato, per il confronto CTR vs AD-gravi, estese differenze a livello temporoparietale e 2 piccole differenze a livello parietale destro nel confronto CTR vs AD-lievi, mentre nessuna differenza è emersa nel confronto AD-gravi vs AD-lievi. Nei primi due confronti l'elaborazione dei dati CBA tramite analisi multivariata, ha sottolineato, rispetto ad SPM, un coinvolgimento nella malattia più ampio, in particolare delle strutture frontoparietotemporolimbiche, ma ha soprattutto evidenziato differenze tra AD lieve e grave, nelle aree di Brodmann 40, 44 e 45. Come anticipato nell'introduzione, le 2 metodologie di analisi sono così complesse da rendere difficile una diretta comparazione, ma l'importanza di aumentare la sensibilità (sensitivity) dei sistemi diagnostici rende necessari maggiori approfondimenti metodologici ed ulteriori ricerche.

In un altro studio che è in via di conclusione, 37 controlli (CTR; età= 63.8), 30 AD-lievi (età=71.7; MMSE=23.7) e 27 AD-gravi (età=72.3; MMSE=14.6) sono stati confrontati su dati SPECT ottenuti con una camera ad alta risoluzione (Pagani et al, 2005b). Le differenze tra gruppi sono state confrontate utilizzando sia SPM che CBA. Le VOI (27 aree per ciascun emisfero) sono state analizzate sia singolarmente che attraverso un'analisi per componenti principali (PCA). SPM ha rivelato dei cluster di voxel con flusso diminuito bilateralmente nel nucleo caudato e nella corteccia temporo-occipitale sinistra per il confronto CTR vs AD-lievi, mentre per quello CTR vs AD-gravi il flusso nei cluster risulta diminuito, bilateralmente, nel nucleo caudato, corteccia parietale, nella corteccia frontale posteriore, nella corteccia del cingolo posteriore, nell'insula sinistra e nel lobo temporale mediale inferiore. L'analisi sulle VOI ha evidenziato sia per il confronto CTR/AD-lievi che per quello CTR/AD-gravi una differenza in 6 regioni (figura 1). Quando i dati sono sottoposti ad una PCA, al fine di ridurre le variabili sotto esame e per meglio analizzarne le interconnessioni, compaiono 4 PC (principal components) con una riduzione di flusso per gli AD-lievi, mentre sono 5 PC quelle per gli AD-gravi. Le aree cerebrali sono quelle tipicamente coinvolte nell'AD, ma con l'aggiunta di altre regioni che potrebbero essere rilevanti per la diagnosi clinica (Tabella 1).

FIGURA 1: Rappresentazione laterale e mediale di regioni in cui sono state trovate differenze significative di flusso per il confronto CTR vs AD–lievi e CTR vs AD–gravi. I dati di flusso sono le medie dei 2 emisferi cerebrali e la rappresentazione sull'emisfero sinistro è arbitraria. [vista laterale CTR vs AD–lievi (a) e CTR vs AD–gravi (b); vista mediale CTR vs AD–lievi (c) e CTR vs AD–gravi (d)]

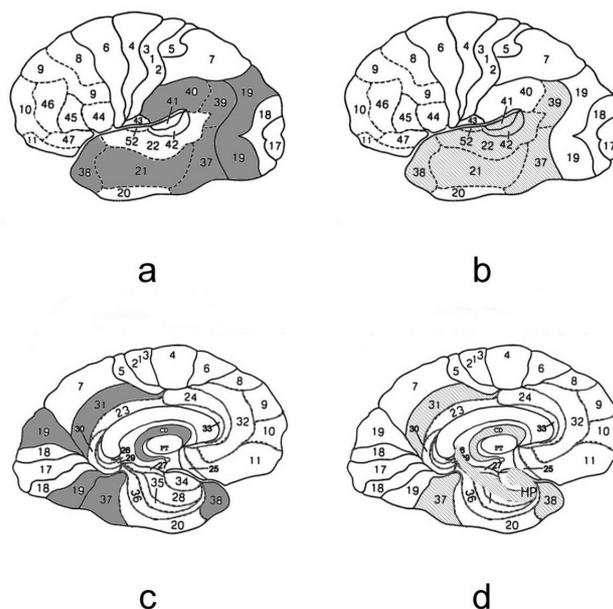


TABELLA 1. Composizione delle PC e valori ottenuti sommando i dati delle relative VOI (i valori sono standardizzati sul range). Sono riportati i risultati significativi dell'ANCOVA (età come covariata) sui 3 gruppi e sui 2 confronti. BA= Brodmann's area; AUD= BA22+41+42+52; CD= nc. Caudatus; TH= thalamus; BASE= BA1+2+3; PT= putamen; HP= hippocampus; R= right; L= left.

Composizione principale delle PC (aree di Brodmann)	CTR	AD– lievi	AD– gravi	Gruppo		CTR vs AD– lievi		CTR vs AD– gravi	
	M	M	M	F(2,90)	p=	F(1,64)	p=	F(1,61)	p=
BA04R,BA04L,BA05R,BA06R,BA06L ,BA07R,BA08R,BASER,BASEL	0,57	0,64	0,66						
BA05L,BA07L,BA31R,BA31L,BA39L ,BA40L	0,77	0,61	0,59	10.877	.000	14.106	.000	16.380	.000
BA24R,BA24L,BA32R,BA32L	0,62	0,65	0,55	4.968	.009	10.164	.002		
BA09R,BA09L,BA10R,BA10L,BA46R ,BA46L	0,63	0,61	0,72						
BA17R,BA17L,BA18R,BA18L,BA19L	0,57	0,51	0,58						
CDR,CDL,PTR,THR,THL	0,72	0,60	0,68						
BA19R,BA21R,BA37R,BA39R	0,68	0,55	0,54	8.921	.000	14.085	.000	14.975	.000
AUDR,BA21L,BA37L,BA38L	0,77	0,63	0,74	12.084	.000	25.335	.000	4.575	.036
HPR,HPL	0,66	0,54	0,49	3.400	.038			11.227	.001
AUDL,BA44L,BA45L	0,49	0,45	0,44						
BA38R,PTL	0,42	0,32	0,33	3.937	.023	7.601	.008	6.033	.017
BA40R,BA44R,BA45R	0,35	0,35	0,40						

Un'analisi discriminante sui 3 gruppi, utilizzando i risultati della PCA, mostra che utilizzando la SPECT ed il CBA si classificano correttamente il 95% dei CTR, il 70% dei AD–lievi e l'81% dei AD–gravi. Se si considerano tuttavia come errori solo le false classificazione dei pazienti come controlli (falsi negativi), le percentuali di successo aumentano al 86.7% per gli AD–lievi e al 92.6% per gli AD–gravi.

Il quadro delle alterazioni presenti negli AD è sicuramente frutto di lesioni presenti in diverse regioni del cervello, la cui correlazione reciproca non può essere messa in evidenza da analisi univariate, come quelle implementate da SPM. I dati CBA e la PCA rilevano alterazioni di flusso, e delle connessioni tra le aree cerebrali, già presenti nei primi stadi della malattia AD, suggerendo un sistema diagnostico diverso per lo studio e la cura di questa malattia così rilevante per il futuro.

3. MALATTIE PSICHIATRICHE

Il brain imaging offre delle straordinarie opportunità alla psicologia ed alla psichiatria per individuare le aree del cervello alterate nella struttura o nella funzionalità in conseguenza alle varie malattie. Infatti se spesso sono incerti i confini delle malattie degenerative, ancor più lo sono quelli delle malattie psichiatriche e più complicato ne risulta il loro studio. Con tutte le sue potenzialità il brain imaging può quindi allo stato dell'arte coadiuvare autorevolmente la valutazione psichiatrica clinica.

La depressione riveste un ruolo importante negli studi psichiatrici. Negli Stati Uniti si calcola che il 4.9% della popolazione possa rientrare nei criteri diagnostici per la sindrome depressiva maggiore (MDD). Questa sindrome è caratterizzata da umore depresso, perdita di interesse e di piacere per le cose. Questi sintomi, persistendo nel tempo, creano gravi difficoltà nel vivere quotidiano. E' più presente nelle donne e nei giovani.

In un recente lavoro (Pagani et al, 2004a) sono stati confrontati un gruppo di 68 MDD (31M, età=52.3; 37F, età=45.8) ed un gruppo di 66 controlli (CTR; 39M, età=45.5; 27F, età=54.7). Il confronto è stato fatto sui dati SPECT/CBA di 27 VOI bilaterali e, dopo l'applicazione della PCA, sulle loro componenti principali. Un'ANCOVA generale (età come covariata) indica, come significativi, oltre ad una prevista interazione gruppi*emisferi*VOI ($p<.001$), anche 3 effetti principali: gruppi ($p=.011$, CTR=44.3, MDD=44.6); genere ($p=.002$, M=44.2, F=44.6) e emisferi ($p=.001$, LH=44.1, RH=44.7). Per le singole VOI le differenze tra gruppi sono risultate concentrate nelle strutture prefrontali, temporali, occipitali e

centrali. L'analisi PCA, condotta sulle 54 VOI, ha evidenziato 11 regioni anatomofunzionali (tabella 2). In 5 di queste, corteccia associativa temporo-occipito-parietale destra, corteccia frontale e prefrontale bilateralmente, i valori di flusso degli MDD sono diversi dai CTR. Anche se le singole VOI risultate significative sono incluse nelle PC, emergono, dalla PCA relazioni funzionali tra le aree altrimenti non evidenziabili. Si pensi ad es all'associazione e dissociazione tra aree omologhe degli emisferi cerebrali. Un'analisi discriminante, condotta sulle PC, indica le strutture centrali, caudato, putamen e talamo, come quelle che meglio differenziano i gruppi.

TABELLA 2. La tabella illustra la composizione delle PC e i valori ottenuti per ciascun gruppo. (I valori sono standardizzati sul range). BA= Brodmann's area; AUD= BA22+41+42,+52; CD= nc. Caudatus; TH= thalamus; BASE= BA 1+2+3; PT= putamen; HP= hippocampus; R= right; L= left.

Composizione principale delle PC (aree di Brodmann)	Gruppo		Gruppo	
	CTR	MDD	F(1,129)	p _≤
BA17R, BA17L, BA18R, BA18L, BA19L, BA31R	0,66	0,67		
BA8R, BA9R, BA9L, BA10R, BA10L, BA45R, BA46R, BA46L	0,53	0,62	8.15	0.005
BA5R, BA5L, BA7R, BA7L, BA31L	0,54	0,53		
BA37L, BA39L, BA40L	0,58	0,57		
BA4L, BA6R, BA6L, BA8L, BASEL	0,49	0,50		
BA24R, BA24L, BA32R, BA32L	0,56	0,51		
AUDL, BA45L, HpL	0,50	0,52		
BA21L, BA38R, BA38L	0,48	0,57	4.95	0.050
BA4R, BA44R, SER	0,42	0,49	5.79	0.025
AUDR, BA19R, BA21R, BA37R, BA39R, BA40R	0,60	0,68	8.34	0.005
CdL, PtR, PtL, ThR, ThL	0,65	0,76	17.85	0.000

Nel panorama dei disturbi depressivi, la "depressione atipica" si differenzia da altre forme, in particolare dagli MDD, caratterizzandosi principalmente per un aumentata risposta patologica agli stimoli esterni. Un gruppo di 23 pazienti depressi (Pagani et al, 2007) sono stati suddivisi, sulla base dei criteri del DSM-IV, in atipici (11, età=43) e non-atipici (12, età=51) e confrontati con un gruppo di 23 controlli (età=48.3). L'analisi SPM ha evidenziato significative differenze tra atipici e non-atipici in diverse aree: BA1-3, BA6, BA8, BA5, BA7, BA40. L'analisi

CBA mostra una significativa differenza di flusso tra CTR e atipici per l'emisfero destro (44.4 vs 45.1) e tra CTR/non-atipici per la BA5. Anche se con qualche differenza, i 2 sistemi di analisi confermano che la depressione atipica è associata a delle alterazioni cerebrali e che vi sono differenze con altri tipi di depressione.

4. CONCLUSIONI

Il brain imaging sta rivoluzionando il sistema tradizionale di studio delle funzioni cerebrali, consentendone l'indagine con metodi non-invasivi che ne allargano l'uso oltre i confini clinici. Diversi problemi metodologici rimangono da risolvere come quelli che riguardano la standardizzazione/normalizzazione al fine di poter meglio confrontare i risultati ottenuti nei vari studi. Se per le malattie degenerative l'accuratezza diagnostica sembra relativamente buona, più complicato appare il quadro delle malattie psichiatriche dove, tuttavia, il futuro potrebbe riservare risultati interessanti anche in relazione al trattamento farmacologico o psicoterapico.

Riferimenti bibliografici

Friston, KJ, Holmes, AP, Worsley, KJ, Poline, JP, Frith, CD, Frackowiak, RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp*, 1995, 2, 189–210.

Greitz, T, Bohm, C, Holte, S, Eriksson, I. A computerized brain atlas: construction, anatomical content, and some applications, *J. comput. assist. Tomogr.* 1991, 15, 26–38.

Haynes, JD, Rees, G. Decoding mental states from brain activity in humans. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006, 7, 523–534.

Hofman, A, De Jong, PTVM, van Duijn, CM, Breteler, MMB Epidemiology of neurological diseases in elderly people: what did we learn from the Rotterdam study? *Lancet Neurology*, 2006, 5, 545–550.

Pagani, M, Gardner, A, Salmaso, D, Sánchez-Crespo, A, Jonsson, C, Jacobsson, H, Hällström, T and Larsson, SA. Principal Component Analysis and Volumes of Interest Analysis in Depressed Patients by 99m-Tc-HMPAO SPET – A Methodological Comparison. *Eur J Nuc Med Mol Imaging*, 2004a, 31, 995–1004.

Pagani, M, Högberg, G, Salmaso, D, Tarnell, B, Sanchez-Crespo, A, Soares, J, Åberg-Wistedt, A, Jacobsson, H, Hällström, T, Larsson, SA and Sundin, O. Regional cerebral blood flow during auditory recall in 47 subjects exposed to assaultive and non-assaultive trauma and developing or not Post Traumatic Stress Disorder.

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2005a, 255, 359–365.

Pagani, M, Kovalev, VA, Lundqvist, R, Jacobsson, H, Larsson, SA and Thurfjell, L. A new approach for improving diagnostic accuracy of alzheimer disease and frontal lobe dementia utilizing the intrinsic properties of the SPECT data set. Eur. J. Nuc. Med. Mol. Imaging. 2003, 30, 1481–1488.

Pagani, M, Nobili, F, Salmaso, D, Jonsson, C, Finnbogason, M, Rickman, C, Larsson, SA, Rodriguez, G. Improved Diagnosis of Moderate Alzheimer's Disease by Optimising Counts Normalisation. A CBA-based Principal Component Analysis of Perfusion SPECT. Eur J Nuc Med Mol Imaging 2005b, 32, S184.

Pagani, M, Salmaso, D, Jonsson, C, Hatherly, R, Jacobsson, H, Larsson, SA, Wägner, A Regional cerebral blood flow as assessed by principal component analysis and 99m Tc-HMPAO SPET in healthy subjects at rest: normal distribution and effect of age and gender. Eur J Nuc Med Mol Imaging, 2002, 29, 67–75.

Pagani, M, Salmaso, D, Nardo, D, Jonsson, C, Jacobsson, H, Larsson, SA and Gardner, A. Imaging the neurobiological substrate of atypical depression by SPECT Eur J Nuc Med Mol Imaging, 2007, 34, 110–120.

Pagani, M, Salmaso, D, Nardo, D, Jonsson, C, Danielsson, AM, Jacobsson, H and Larsson, SA Accuracy of possible and probable Alzheimer Disease diagnosis: a methodological comparison using SPM and Principal Component Analysis. Eur J Nuc Med Mol Imaging, 2004b, 31, S218.

Pagani, M, Salmaso, D, Ramström, C, Jonsson, C, Lundqvist, R, Thurfjell, L, Schnell, PO, Wägner, A, Jacobsson, H. and Larsson, SA. Mapping pathological 99mtc-HmPao uptake in alzheimer's disease and frontal lobe dementia with SPECT. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2001, 12, 177–184.

Rorden, C, Karnath, HO, Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? Nature Reviews Neuroscience, 2004, 5, 813–819.

Talairach, J. & Tournoux, P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme Medical, New York, 1988.

Toga, AW, Thompson, PM, Mori, S, Amunts, K, Zilles, K. Towards multimodal atlases of the human brain. Nature Review Neuroscience, 2006, 7, 952–966.