

Spettroscopia RM

La **MRS** è una metodica diagnostica non invasiva che fornisce informazioni **in vivo** su **struttura chimica** e **attività metabolica** dei tessuti corporei.

Permette di separare un dato elemento nelle sue varie forme chimiche.

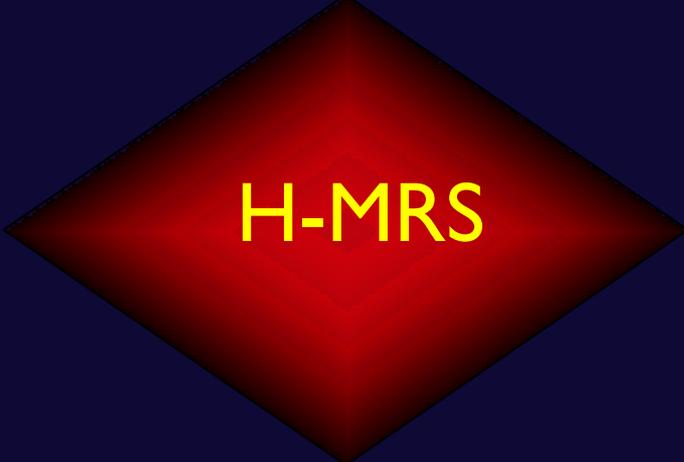
Ha lo scopo di fornire informazioni sul metabolismo di diverse condizioni patologiche.

NUCLEI DI IMPORTANZA BIOLOGICA UTILIZZABILI NELLA PRODUZIONE DEL SEGNALE IN SPETTROSCOPIA

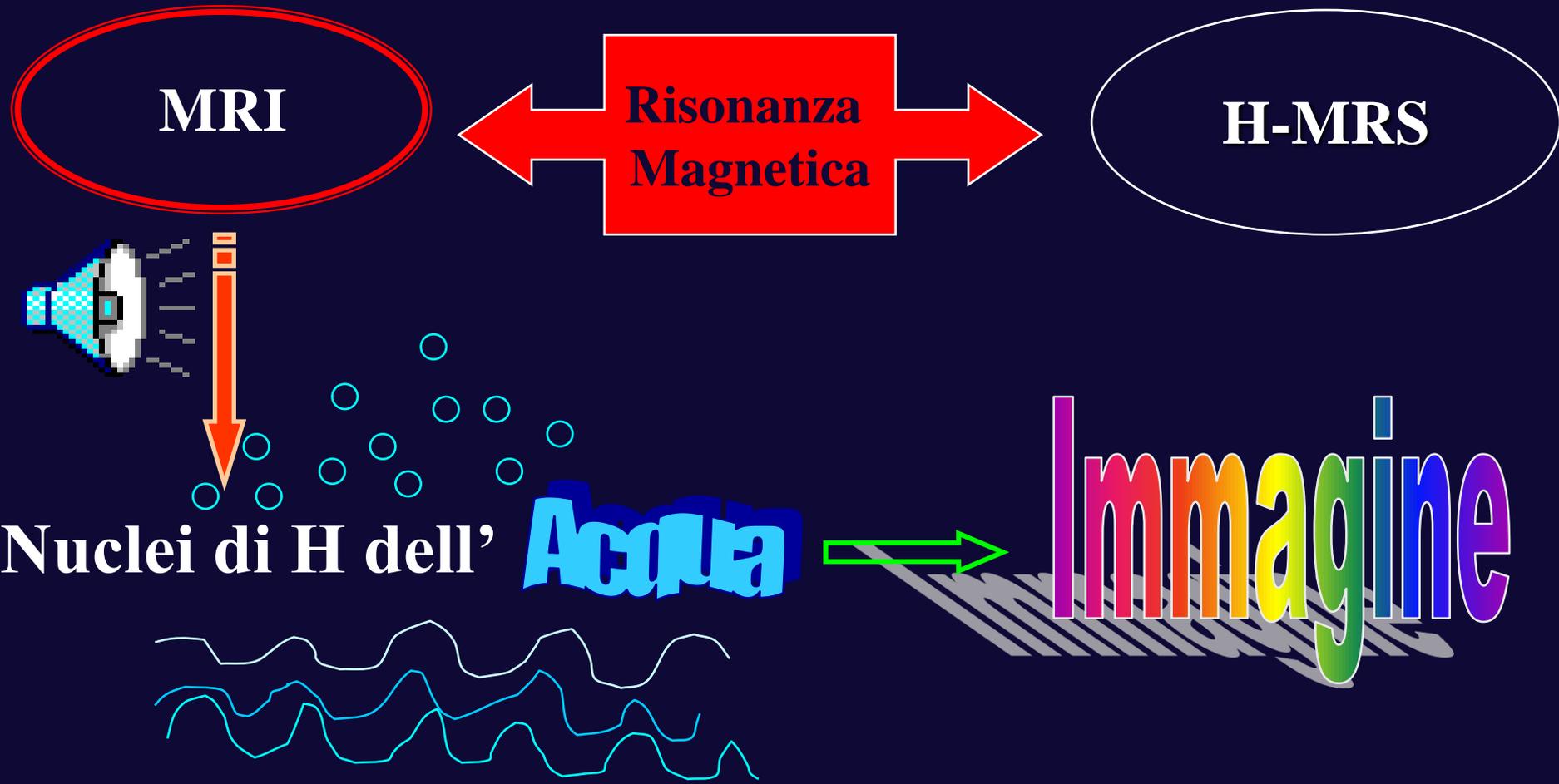
^1H e metaboliti: 1-11 mmol/l nel corpo umano, elevata sensibilità
Problemi: soppressione dell'acqua (110 mol/l !!), sovrapposizione dei picchi dei metaboliti

^{31}P ~ 10 mmol/l, importante per valutare il **metabolismo energetico**

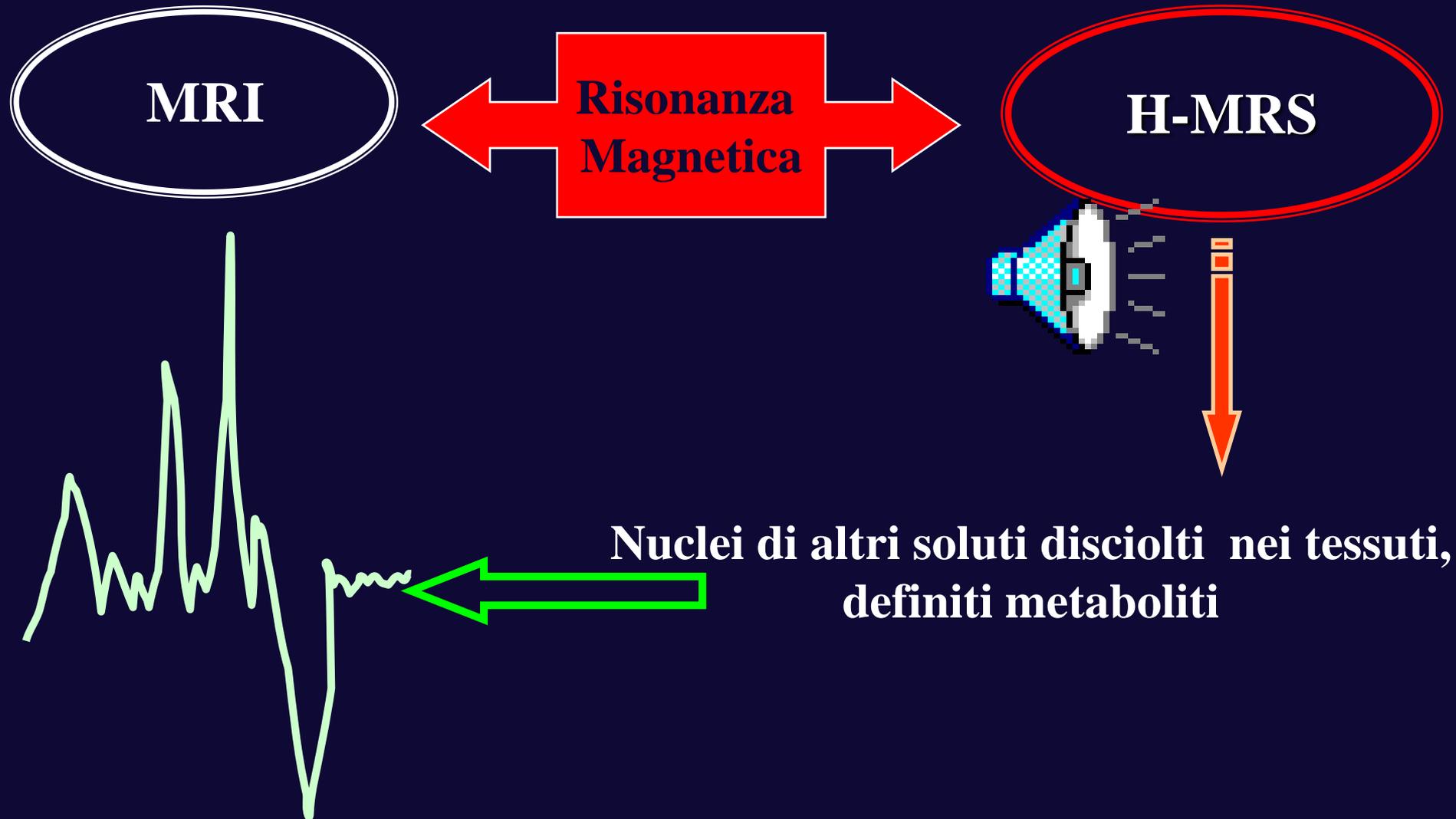
^{13}C atomo fondamentale nelle molecole organiche, tuttavia la sua sensibilità è molto bassa
=> è necessario arricchire il tessuto da studiare con **l'isotopo ^{13}C**



H-MRS : Spettroscopia Protonica a RM



H-MRS : Spettroscopia Protonica a RM



In RM l'intensità del segnale di ogni voxel dipende dalla somma dei segnali di tutte le molecole del voxel che contengono idrogeno

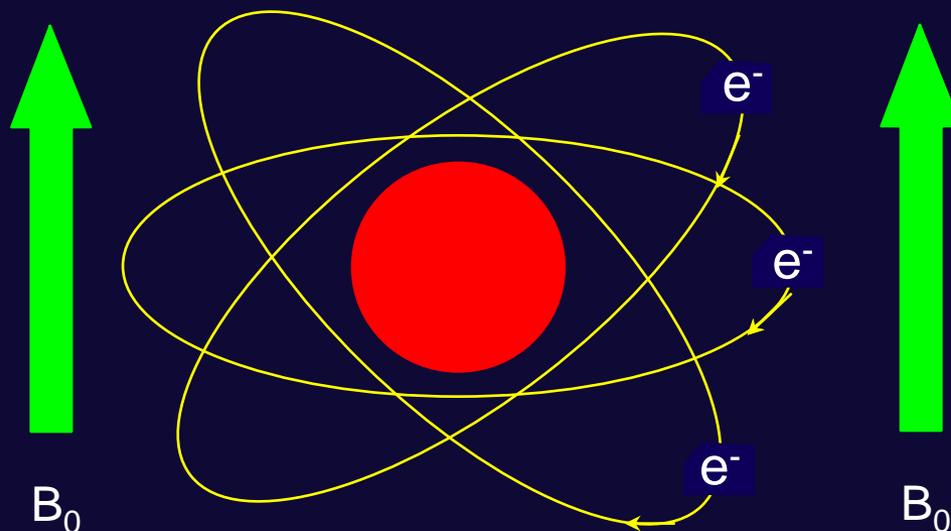
In MRS il segnale proveniente dal nucleo di alcuni atomi (H,P,C,..) viene separato nelle varie forme chimiche

CHEMICAL SHIFT

Le proprietà di risonanza del nucleo di interesse dipendono, oltre che dal campo magnetico esterno, anche dall'ambiente chimico che lo circonda. Se consideriamo alcuni gruppi chimici:



l'idrogeno in essi contenuto, se posto in un campo magnetico, avrà una frequenza di risonanza leggermente diversa in ogni gruppo.



Effetto schermo della nube elettronica

CHEMICAL SHIFT

L'idrogeno in forma molecolare posto nel campo magnetico sperimenta un campo locale

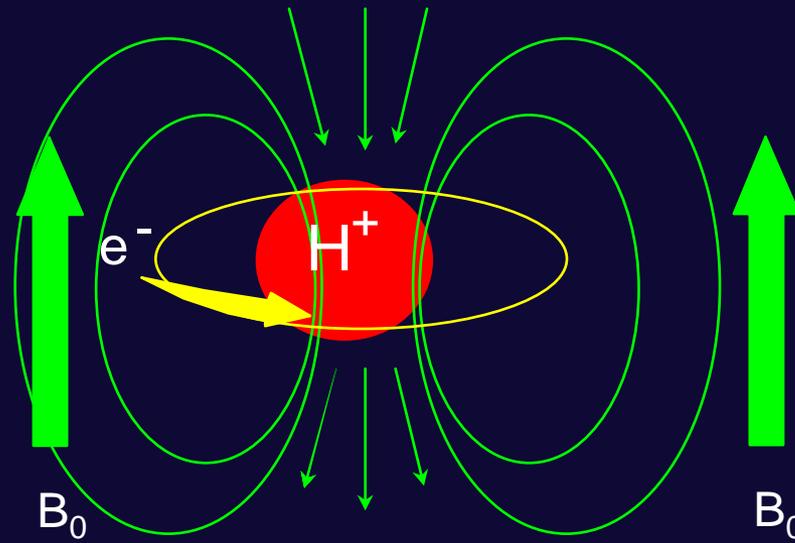
$$\vec{B}_{locale} = \vec{B} + \vec{B}_1 = (1 - \sigma) \vec{B}$$

Dove σ è detta costante di schermo ($\approx 10^{-5}$ $\approx 10^{-3}$).

Nuclei identici in ambienti chimici equivalenti nella molecola hanno uguale frequenza di risonanza NMR.

Nuclei identici in diversi ambienti sono eccitati da impulsi di radiofrequenza poco differenti.

Nuclei diversi risuonano a frequenze lontane tra di loro.



CHEMICAL SHIFT da Hz a ppm

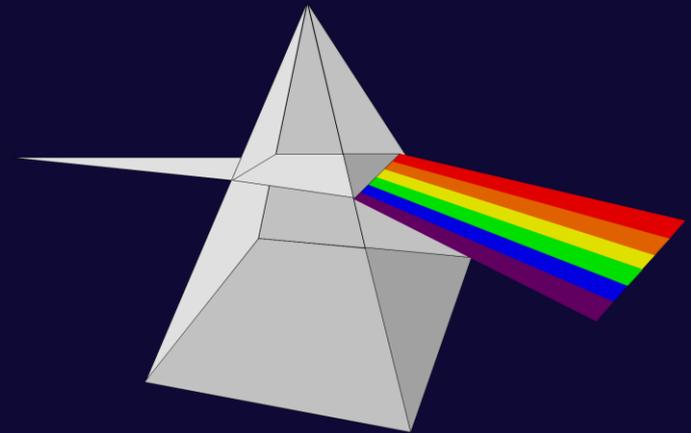
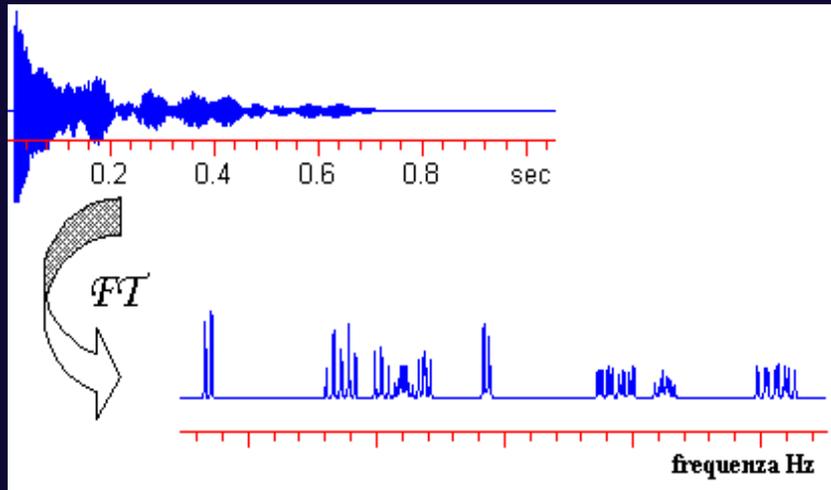
- La frequenza di precessione è dipendente dall'intensità del campo magnetico statico
 - Il confronto tra informazioni spettrali acquisite a differenti intensità di campo magnetico statico non è possibile
- E' necessaria una unità di misura indipendente dall'intensità di campo magnetico statico :
 - ppm, parti per milione

La scala è definita a partire dalla frequenza di risonanza di un composto preso come riferimento.

Nella spettroscopia dell'idrogeno (1-H MRS) si fa riferimento al composto $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ detto tetrametilsilano (TMS,).

| | 1.5T | 3.0T |
|-----|------------------|-------------------|
| 1H | 1ppm = 63.87 MHz | 1ppm = 127.74 MHz |
| 31P | 1ppm = 25.86 MHz | 1ppm = 51.72 MHz |

Il Segnale NMR (policromatico) e Lo Spettro

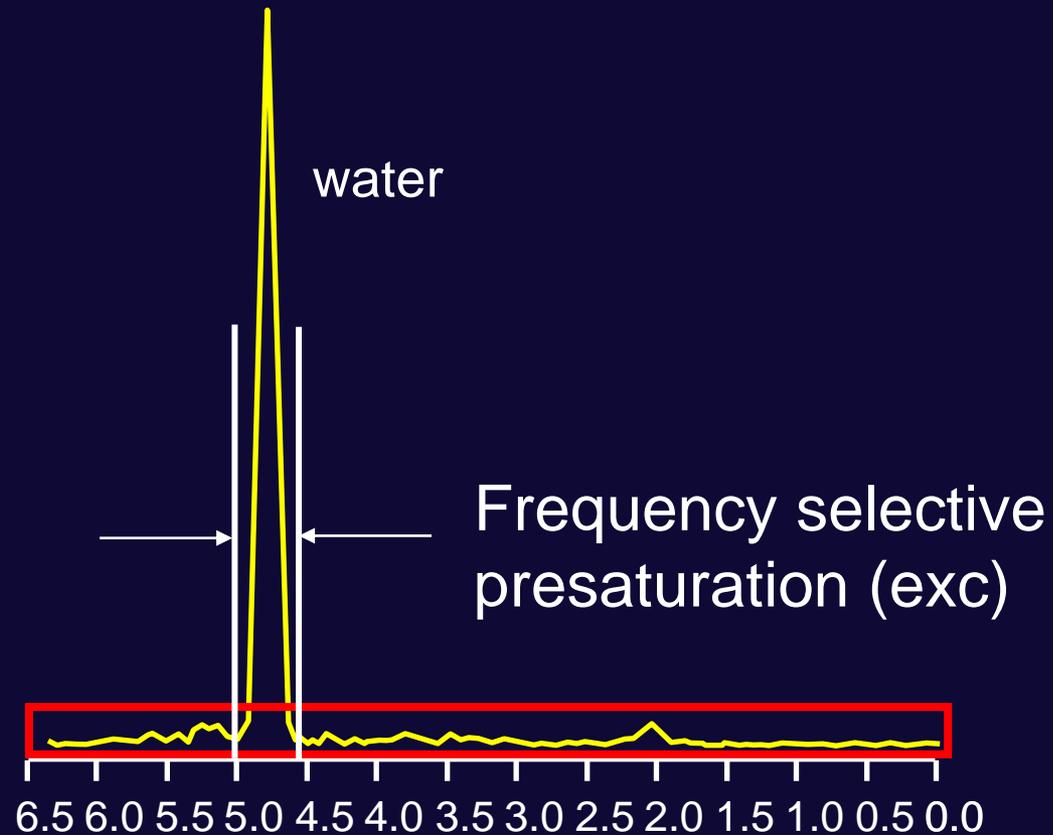


La trasformata di Fourier consente di scomporre il segnale acquisito nelle singole componenti di cui è composto.

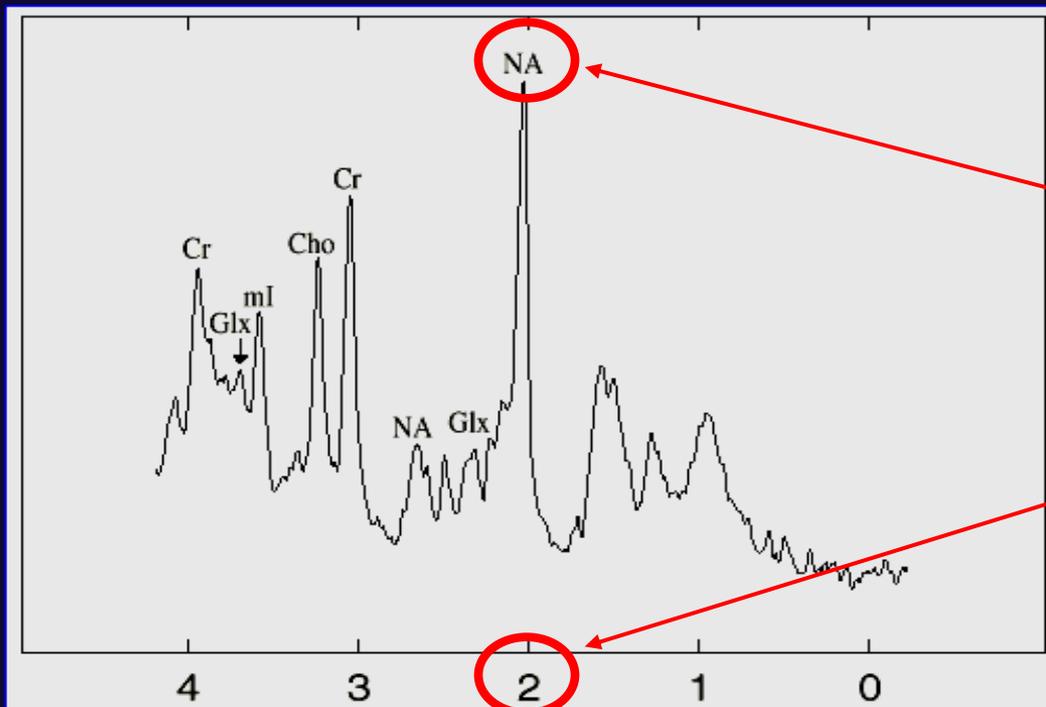
I dati spettroscopici vengono presentati sottoforma di grafici bidimensionali dove in **ascissa** è riportata la posizione **in frequenza** che caratterizza la **natura** del metabolita presente ed in **ordinata** l'**intensità** del segnale che è in stretta relazione con la sua **quantità**.

L'area sottesa al picco di risonanza è proporzionale alla quantità del metabolita.

**Nella spettroscopia ad idrogeno
è indispensabile (e preliminare)
impiegare tecniche di soppressione del segnale dell'acqua e
del grasso che, essendo preponderanti, nasconderebbero
l'intensità dei metaboliti di interesse**



SPETTROSCOPIA DEL PROTONE

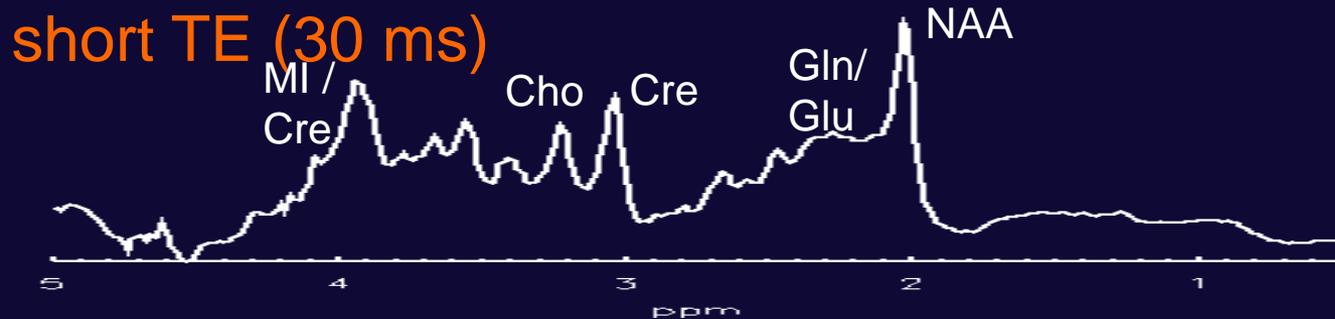
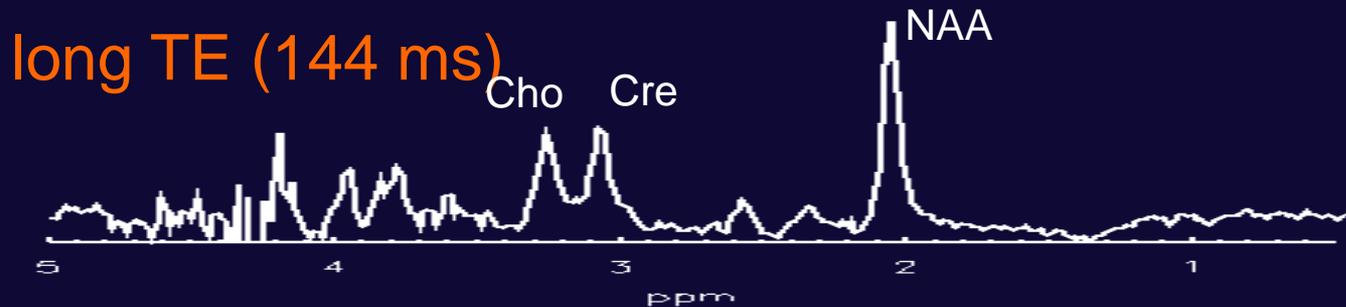


La concentrazione del metabolita è associata all'altezza (area)

La tipologia del metabolita è determinata dalla posizione

SPETTROSCOPIA DEL PROTONE

Ogni metabolita è caratterizzato da tempi di rilassamento T_1 e T_2 e di ciò va tenuto conto nell'impostazione dei parametri di acquisizione. La scelta del *tempo di eco TE* ha un rilevante effetto nella determinazione dello spettro finale (selezione dei metaboliti a T_2 lungo). La scelta di un TE superiore a circa 130 ms comporterà la quasi totale scomparsa dei metaboliti a T_2 breve come per es. il *mio inositolo*.



TECNICHE DI LOCALIZZAZIONE

**Permettono di isolare
da un immagine RM convenzionale usata come
riferimento
un volume di interesse (VOI)**

Single voxel

**Spettroscopic Imaging
(SI – multivoxel single slice o
multislice)**

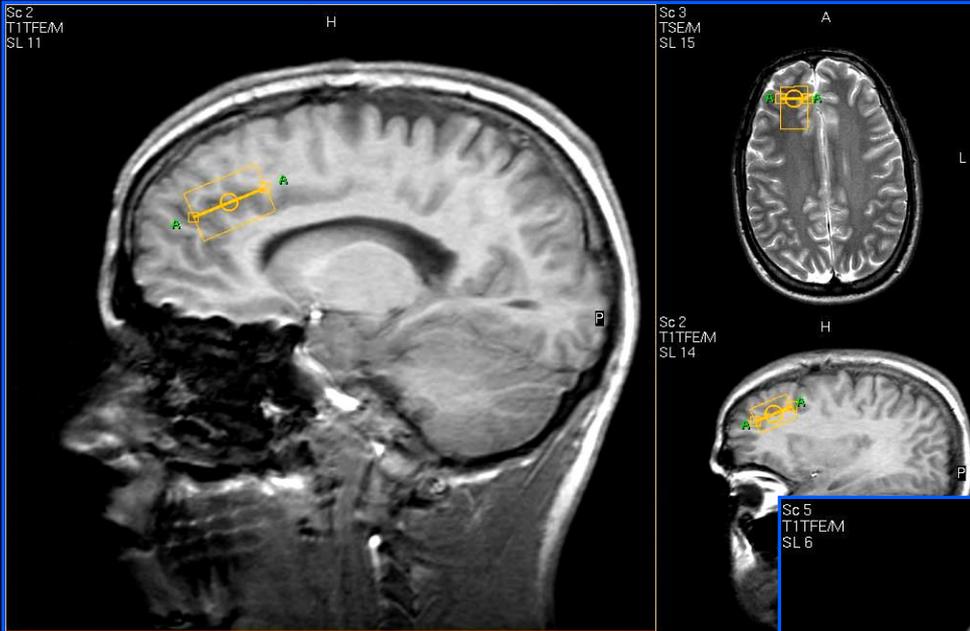
SINGLE VOXEL

Sfruttano l'impiego sincrono
di impulsi a radiofrequenze e di gradienti
capaci di produrre un'eccitazione selettiva del VOI

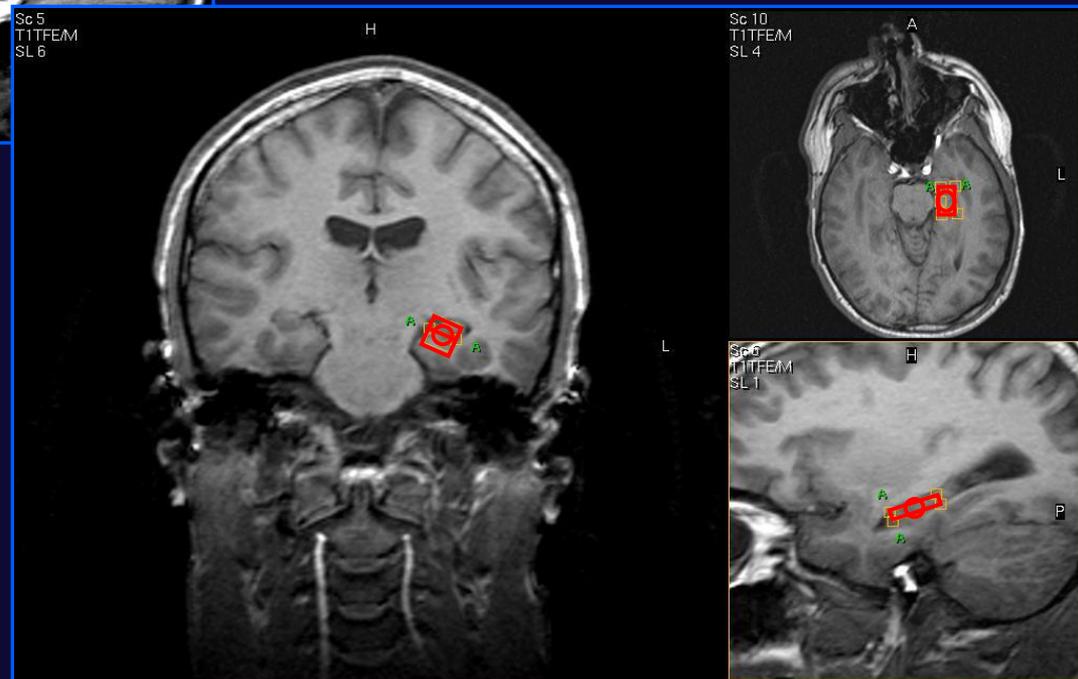
STEAM

PRESS

POSIZIONAMENTO DEL SINGLE VOXEL



dimensione minima del VOI
(10 x 10 x 10 mm)



PRESS

Point resolved spectroscopy sequence

Sequenza di impulsi

90° - 180° - 180°

TE lunghi (136-272 ms)

rilievo di metaboliti con T2 lungo
(Lac)

TE breve (25-30 ms)

→ rilievo di metaboliti a T2 breve

MIGLIORE rapporto S/R

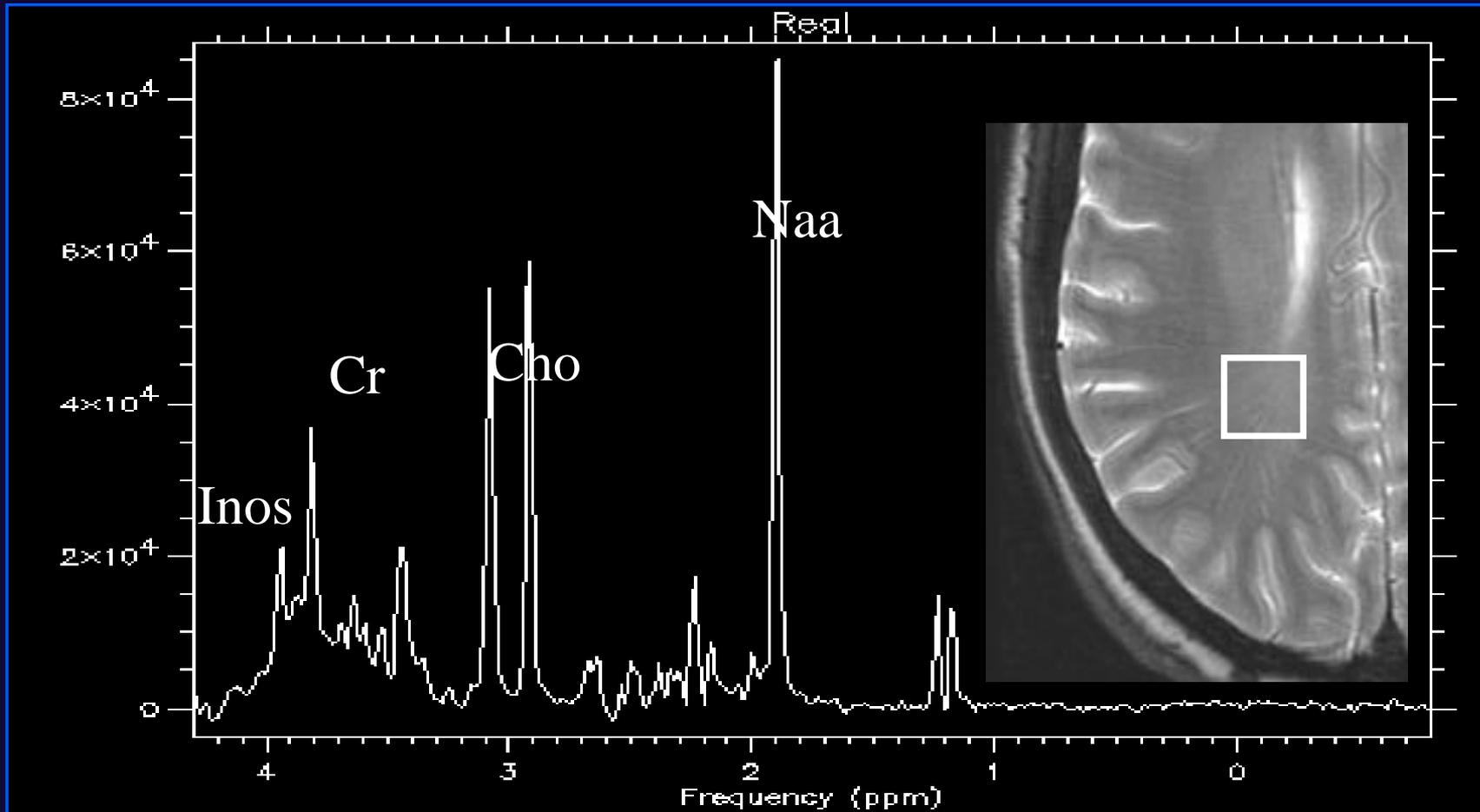
STEAM

Stimulated echo acquisition mode

Sequenza di impulsi $90^\circ-90^\circ-90^\circ$

TE brevi (20-30 ms) rilievo di metaboliti con T2 breve
(Glx-In)

→ minore rapporto S/R



SPETTROSCOPIC IMAGING

Le metodiche di spettroscopia, combinate con quelle dell'imaging a RM costituiscono lo *spettroscopic imaging* (MRSI) o *chemical shift imaging* (CSI).

Tale metodica consente di selezionare una data regione di interesse, su un'immagine RM di riferimento, e suddividere la stessa in voxel multipli ognuno dei quali fornirà un singolo dato spettroscopico.

SPECTROSCOPIC IMAGING

Prevalentemente con tecnica a TE lungo
(evita la distorsione della linea di base).
Minore omogeneità del segnale rispetto al SV

**Studio di lesioni cerebrali complesse (tumori)
facilità nel confronto tra spettri normali e patologici**

SPECTROSCOPIC IMAGING

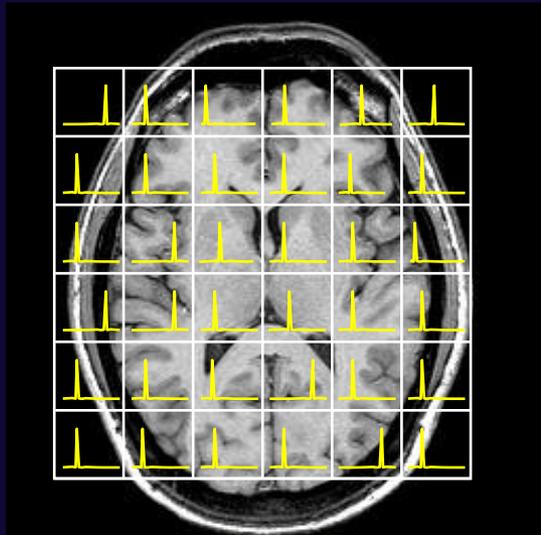
Dai singoli dati spettroscopici è possibile ottenere mappe della distribuzione spaziale di ogni metabolita.

Le mappe metaboliche possono essere combinate con le corrispondenti immagini RM

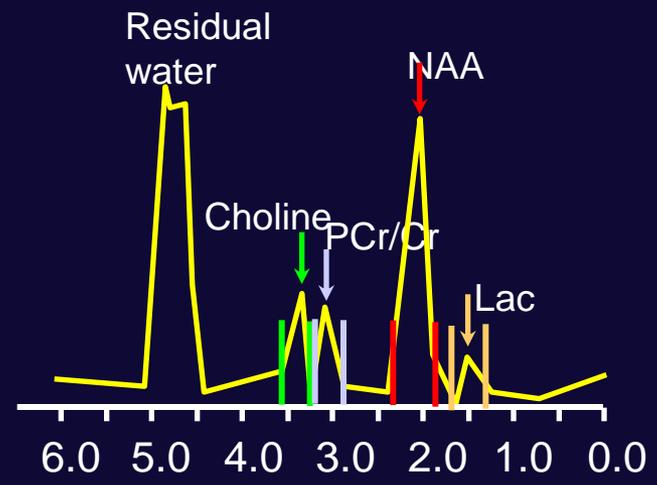
Nell'imaging spettroscopico (CSI) a TE lungo si ottengono le mappe della distribuzione anatomica dei quattro principali metaboliti :

N-acetil-aspartato, creatina, colina, lattato

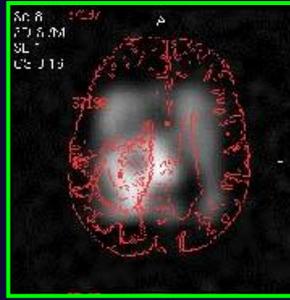
CSI (CHEMICAL SHIFT O SPECTROSCOPIC IMAGING)



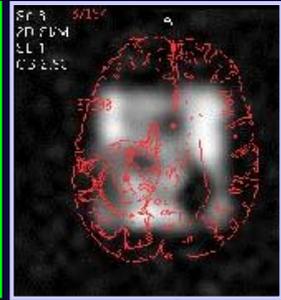
ogni voxel
→
uno spettro



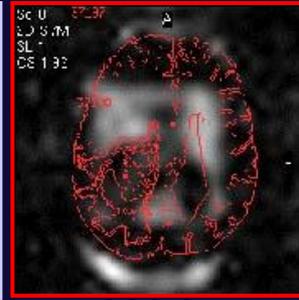
Chemical
shift
interval



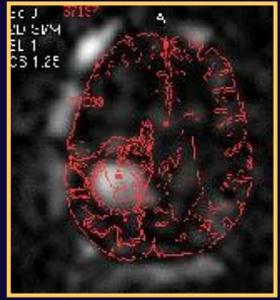
choline



creatine



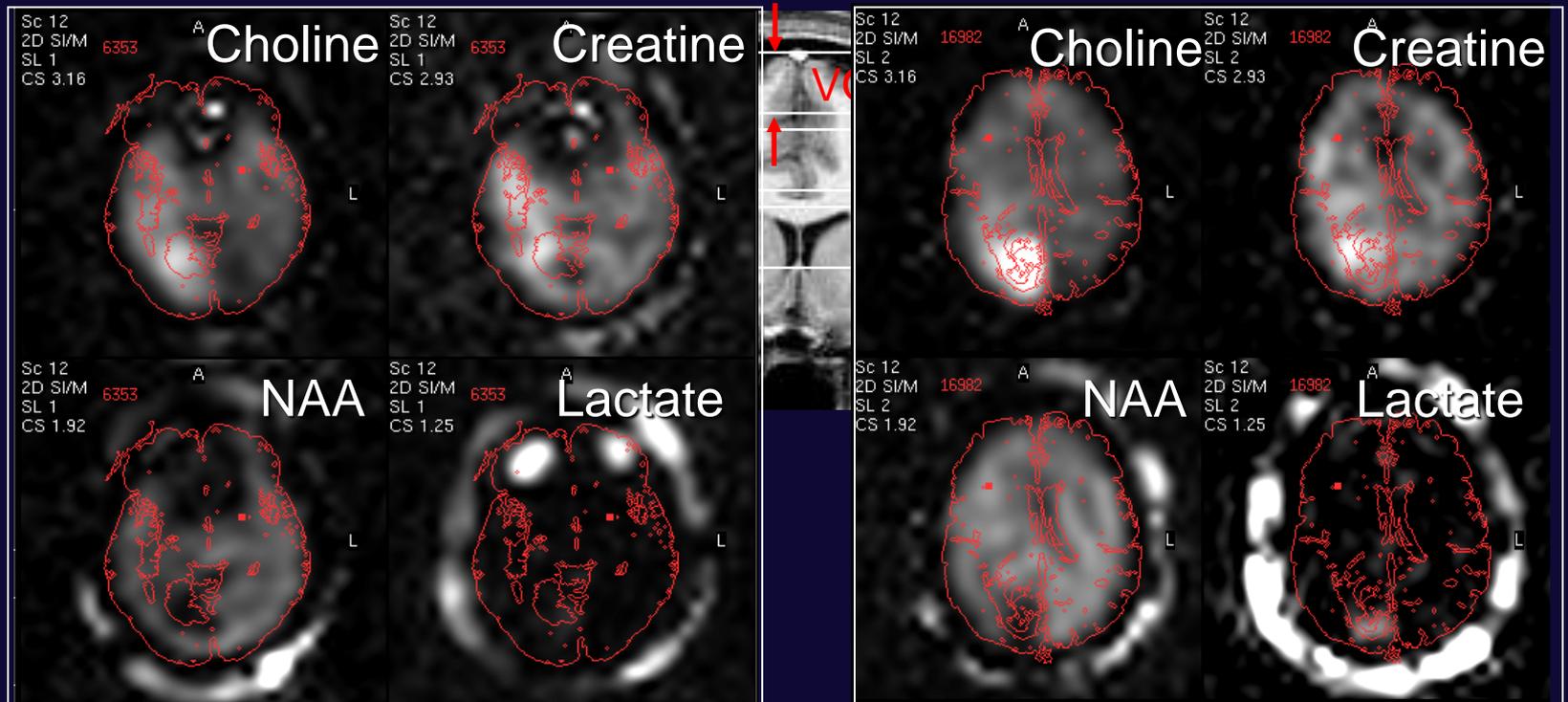
NAA



lactate

MULTI-SLICE SPECTROSCOPIC IMAGING

- Lungo TR in CSI permette l'eccitazione di più slices



SPECTROSCOPIC IMAGING VS. SVS

Spettroscopia single voxel:

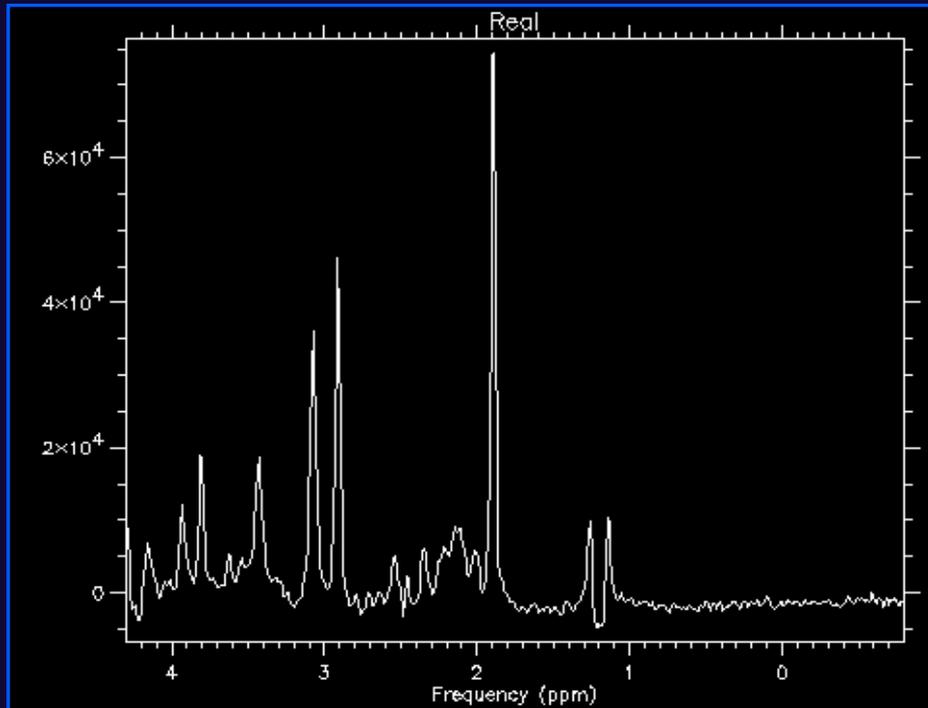
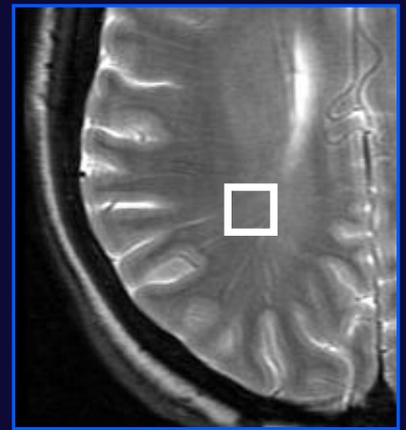
- + buon rapporto S/R in brevi scan time
- volume selezionato è di forma geometrica
- volume di forma geometrica \neq forma anatomica

Spectroscopic imaging:

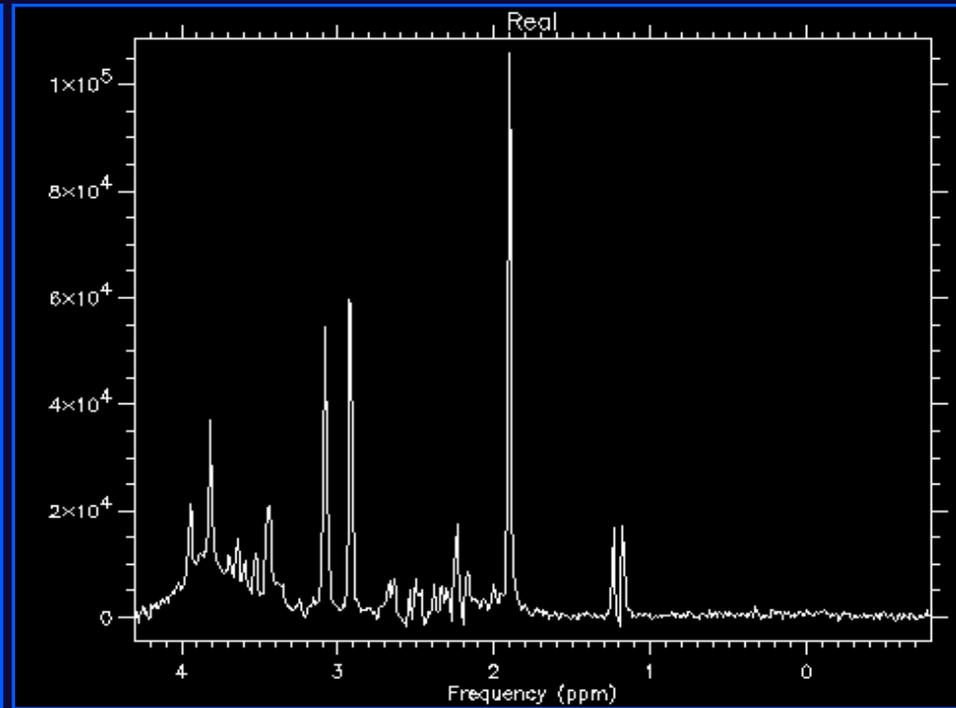
- + overview della distribuzione spaziale dei metaboliti
- lunghi tempi di acquisizione
- ridotto rapporto S/R

SPETTROSCOPIA A 3.0T

- **Aumento del rapporto S/R - aumenta con l'aumento dell'intensità di campo magnetico statico:**
 - **Tempi di scansione inferiori con lo stesso SNR**
- **Aumentano le differenze di frequenza con l'aumentare dell'intensità di campo magnetico:**
 - **Aumenta la risoluzione spettrale**
 - **Migliore separazione di picchi vicini**
(l'effetto J-coupling è indipendente dall'intensità di campo)
- **I tempi di rilassamento T2 si riducono con l'aumento dell'intensità di campo:**
 - **Picchi meno appuntiti**



1.5 T



3 T

Spettroscopia localizzata del protone

Permette di studiare i metaboliti presenti nel tessuto cerebrale normale e le loro modificazione in presenza di patologie.

Metaboliti significativi:

- N-acetil-aspartato (**NAA**) Funzionalità Neuronale
- Creatina-fosfocreatina (**Cr**) Processi energetici cellulari
- Colina (**Cho**) Marker di membrana (prolif.)
- Mio-inositolo (**mI**) Marker glia
- Lattato (**Lac**) Glicolisi anaerobia
- Lipidi (**Lip**) Necrosi

Ognuno di questi metaboliti può essere identificato in uno spettro perché caratterizzato da specifiche frequenze di risonanza

POSIZIONE dei METABOLITI sullo SPETTRO (in ppm)

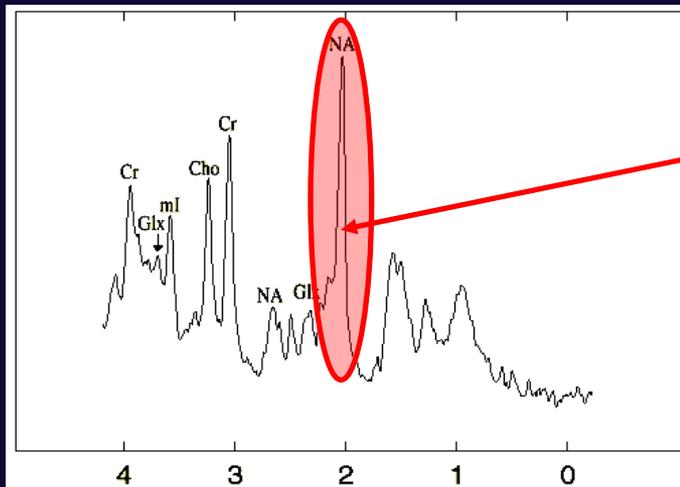
| <u>mI</u> | <u>Cho</u> | <u>Cr</u> | <u>Glx</u> | <u>NAA</u> | <u>Lac</u> |
|-----------|------------|-----------|------------|------------|------------|
| 3.56 | 3.2 | 3.95 | 3.7 - 3.9 | 2.0 | 1.3 |
| | | 3.0 | 2.1 - 2.5 | | |

N-ACETIL-ASPARTATO (NAA)

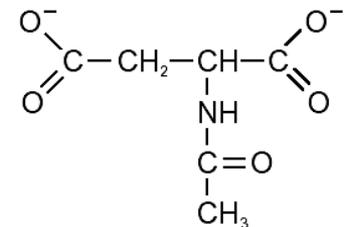
Viene considerato un marker neuronale e la sua concentrazione varia nelle diverse regioni cerebrali e con l'età.

- ◆ **Ruolo attivo nella sintesi degli acidi grassi durante lo sviluppo cerebrale (max. concentrazione nel periodo della mielinogenesi).**
- ◆ **Carrier di molecole di carbonio dalle riserve mitocondriali.**
- ◆ **Precursore N-acetilaspartil-glutammato, importante neurotrasmettitore.**
- ◆ **Possibile ruolo importante nel controllo della pressione osmotica.**

Attualmente una riduzione del picco di NAA viene interpretato come espressione di perdita o disfunzione neuronale.



**NAA
2.0 and 2.5 ppm**

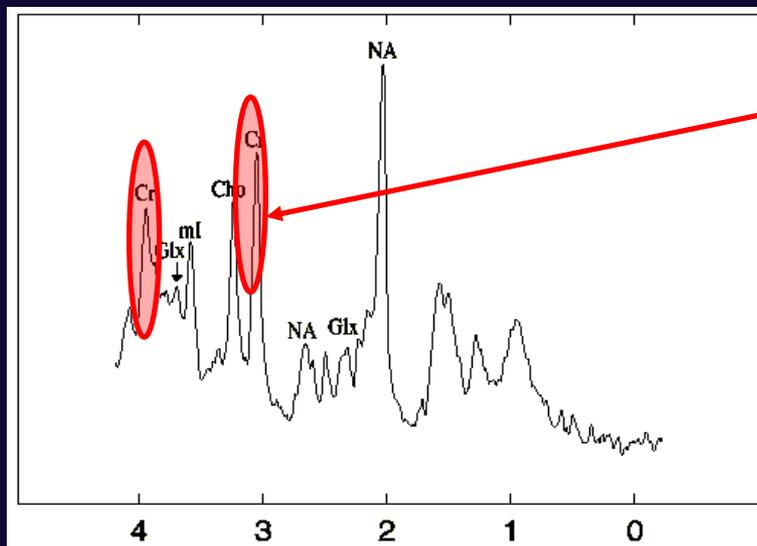


CREATINA (Cr)

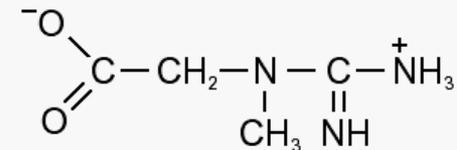
I picchi di Creatina e FosfoCreatina si localizzano rispettivamente a 3.0 e 4.0 ppm.

La creatina viene considerato un marker energetico in quanto coinvolta nel metabolismo dell'adenosina trifosfato (ATP).

Il picco della Cre è considerato più stabile rispetto ai picchi dell'Naa e Cho, per cui viene usato come metabolita di riferimento, ma ciò non risulterebbe avere concreto fondamento, comunque l'altezza degli altri picchi sullo spettro viene confrontato in termini di rapporto con quello della Cre.



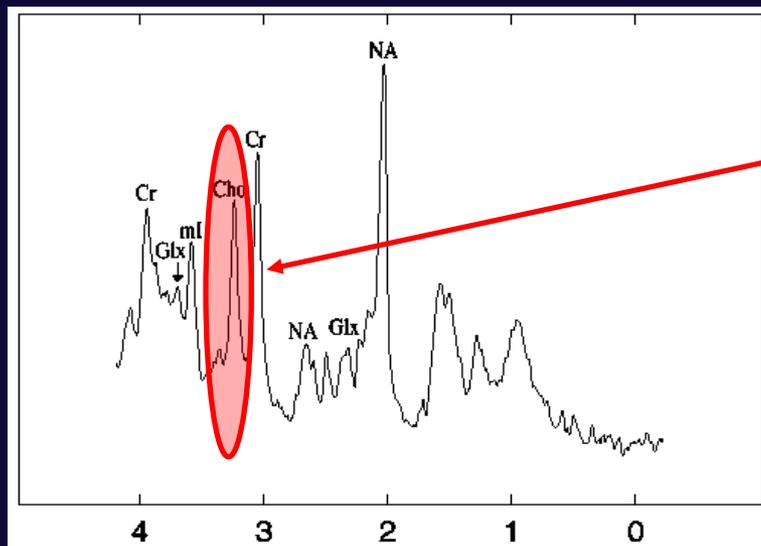
Cr
3 and 4 ppm



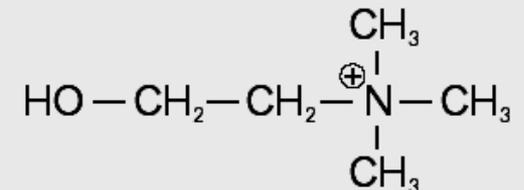
COLINA (Cho)

La Cho viene trasportata attraverso la barriera emato encefalica ed è utilizzata nella sintesi dei fosfolipidi di membrana.

Il picco della Cho a 3.2 ppm prevede il contributo di glicerofosfocolina e fosfocolina ed un piccola quota di colina libera. Esso aumenta nei tumori a rapida crescita come i gliomi, suggerendo un alto grado di proliferazione cellulare e un elevato turnover delle membrane. L'interpretazione delle variazioni della colina nei tumori cerebrali è difficile in quanto i picchi degli altri metaboliti standard sono generalmente ridotti.



Cho
3.2 ppm

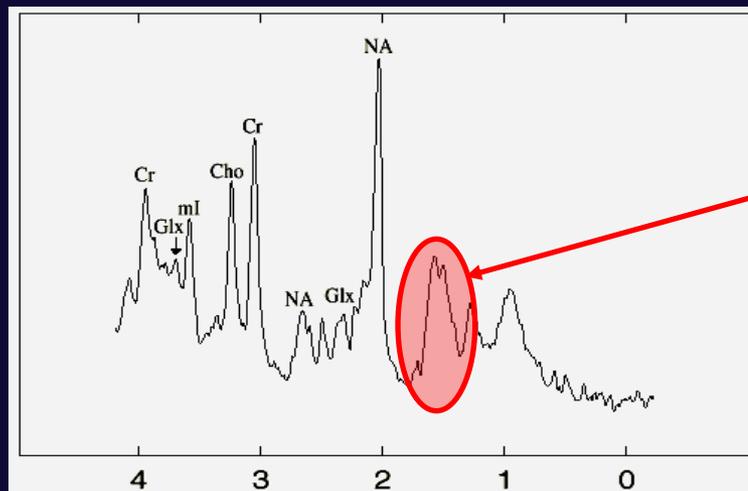


LATTATO

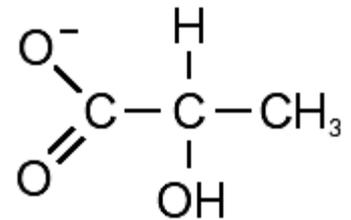
Il Lattato è generalmente un marker di insufficiente ossigenazione tissutale, aumenta anche con l'incremento delle richieste energetiche.

Il picco del Lac si presenta sotto forma di un doppietto a 1.3ppm., in condizioni normali la sua concentrazione è inferiore a 1 mM.

La determinazione in vivo del lattato è complicata dalla sovrapposizione dei lipidi nella medesima regione spettrale. Un aumento del lattato viene riscontrato in diverse condizioni patologiche, è generalmente correlato ad una condizione di acidosi, ma si osserva anche in condizioni non patologiche (prolungata stimolazione visiva).

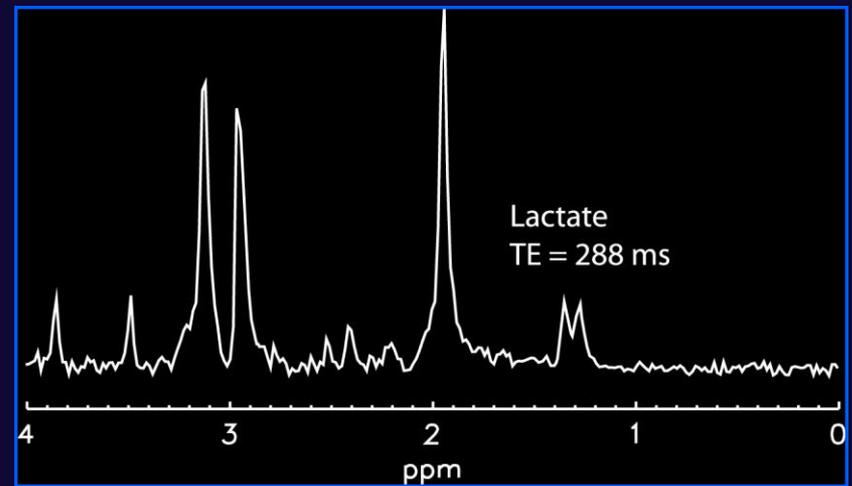
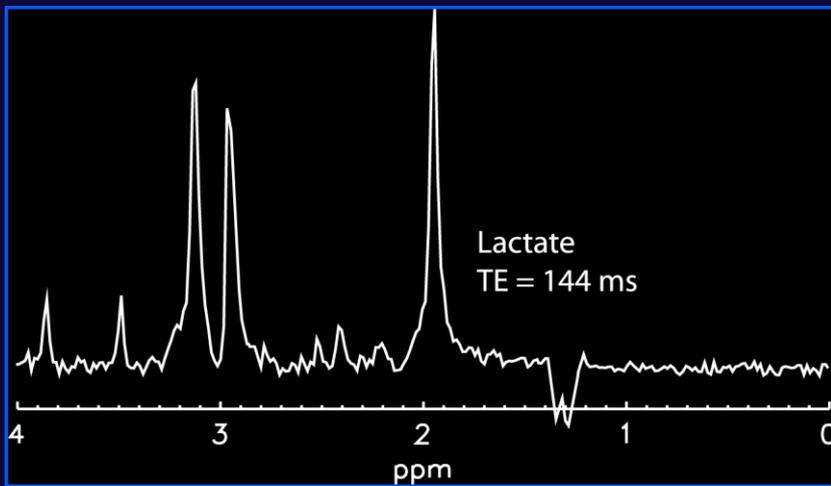


Lactate
1.3-1.5 ppm



LATTATO

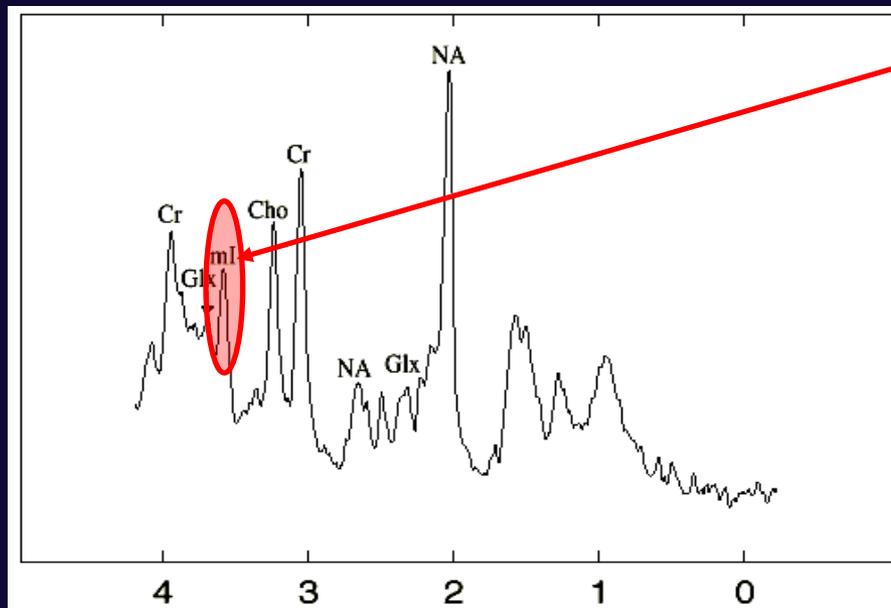
La fase del doppietto del lattato è modulata in funzione del TE: i TE di 144 ms e 288 ms sono i più appropriati (effetto J-coupling).



MIO INOSITOLO (mI)

Circa il 70% del picco collocato a 3,5 ppm deriva dal mio-Inosotolo e il 15% dal mio-Inosotolo fosfato. La funzione del mio-inositolo non è chiara ma studi di MRS in vivo sembrano dimostrare che abbia un ruolo come marker gliale specifico.

Un incremento di mI viene generalmente osservato nei gliomi e nei deficit di enzimi mitocondriali.



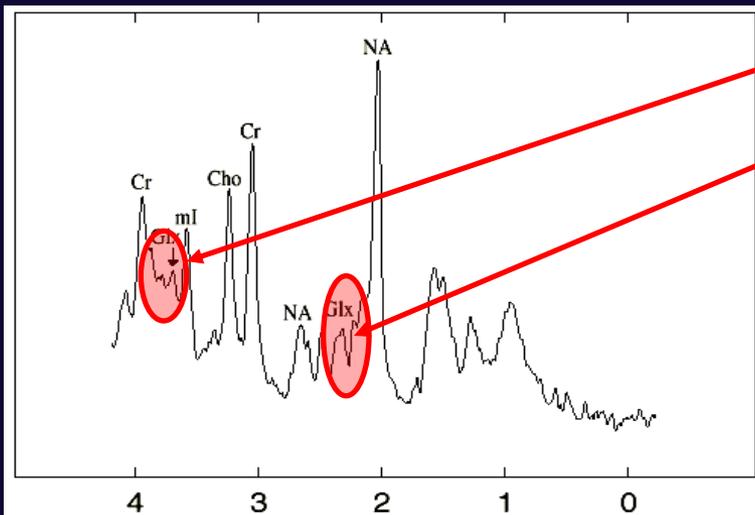
Myo-inositol
3.54 ppm

GLUTAMMATO (GLU), GLUTAMMINA (GLN)

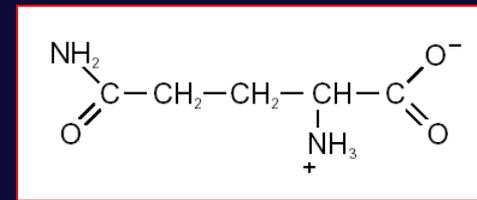
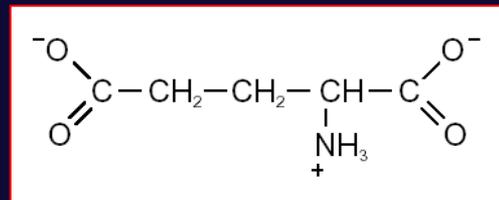
Il glutammato è un neuro-trasmittitore eccitatorio che gioca un ruolo nel metabolismo mitocondriale, ma anche nella neuro-trasmmissione, come precursore del GABA, come componente del ciclo di Krebs, nella regolazione dei livelli di ammoniemia e nella sintesi degli acidi grassi

La glutammina potrebbe essere fondamentale nella funzione cerebrale, nella detossificazione e regolazione delle attività neurotrasmettitoriali. Un aumento della concentrazione della glutammina viene osservato nell'encefalopatia epatica (iperammoniemia).

Sono composti che hanno basso T2, pertanto necessitano di un TE breve per essere rilevati



Glx
Glutamate, glutamine
2.1, 2.35, 2.45, 3.75 ppm

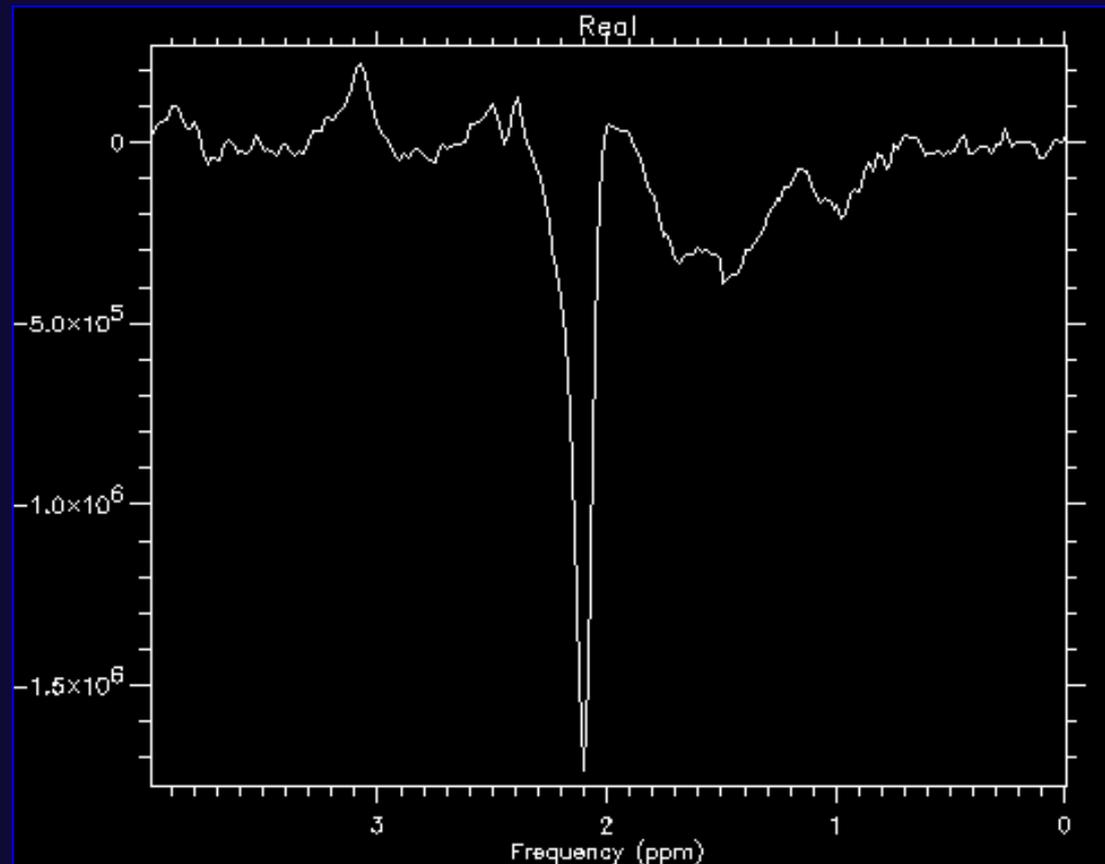


ACIDO G-AMMINO BUTIRRICO (GABA)

Il GABA è il principale neurotrasmettitore inibitorio nella corteccia umana. Livelli ridotti di GABA vengono riscontrati nelle discinesie tardive, nella malattia di Huntington, nei parkinsonismi, nelle discinesie idiopatiche ed anche in soggetti schizofrenici.

Per essere individuato necessita di particolari sequenze

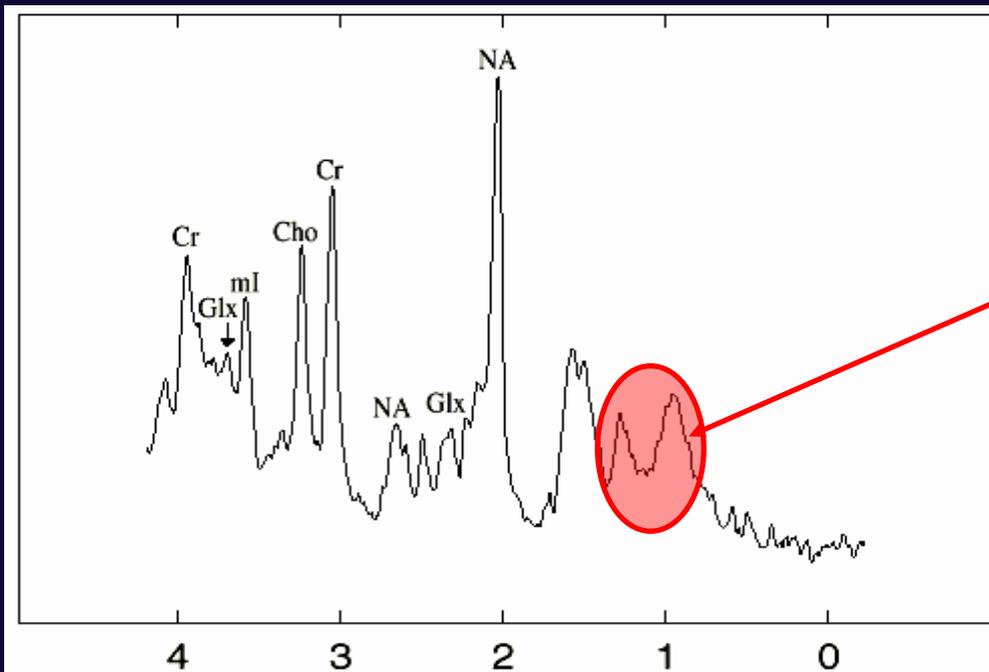
**PRESS SV TR/TE 1500/68
2x2x2, 512
Ta 27'**



LIPIDI

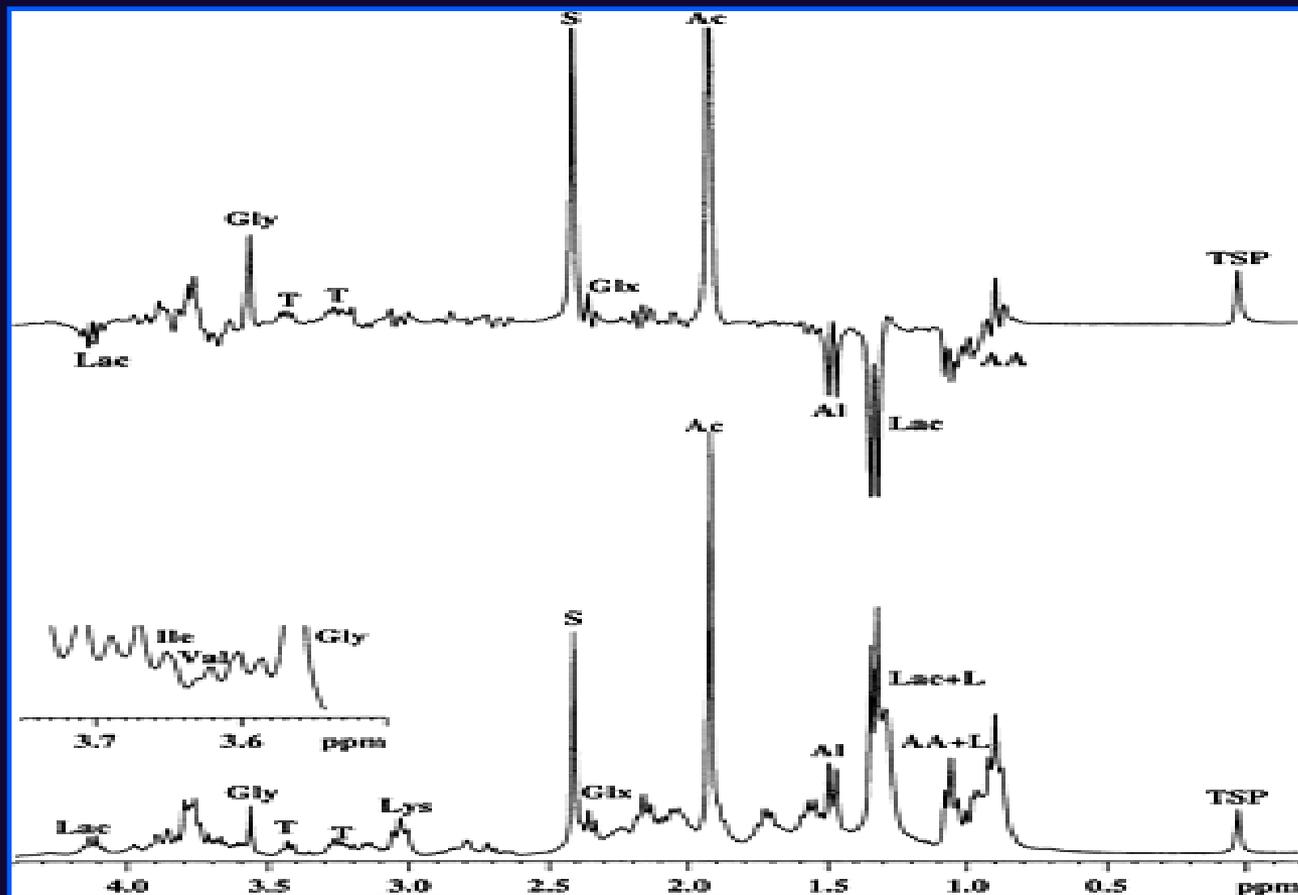
Molecole lipidiche relativamente mobili, acidi grassi e trigliceridi hanno TE molto breve e non sono visibili nello spettro normale con le tecniche convenzionali.

Il segnale proviene dai gruppi metilene (0,9 ppm) e metile (1,3 ppm)

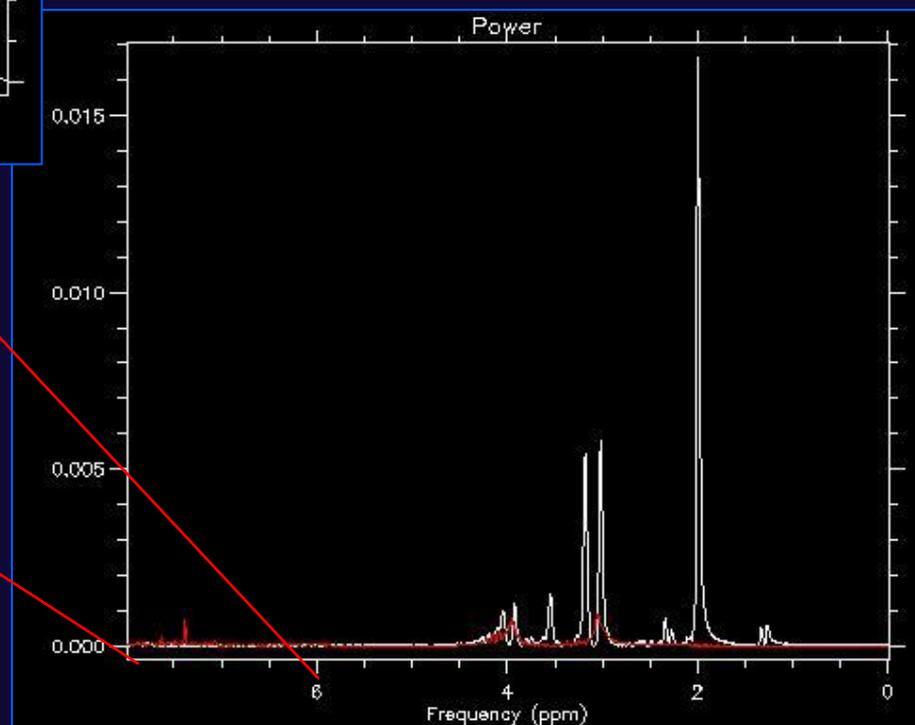
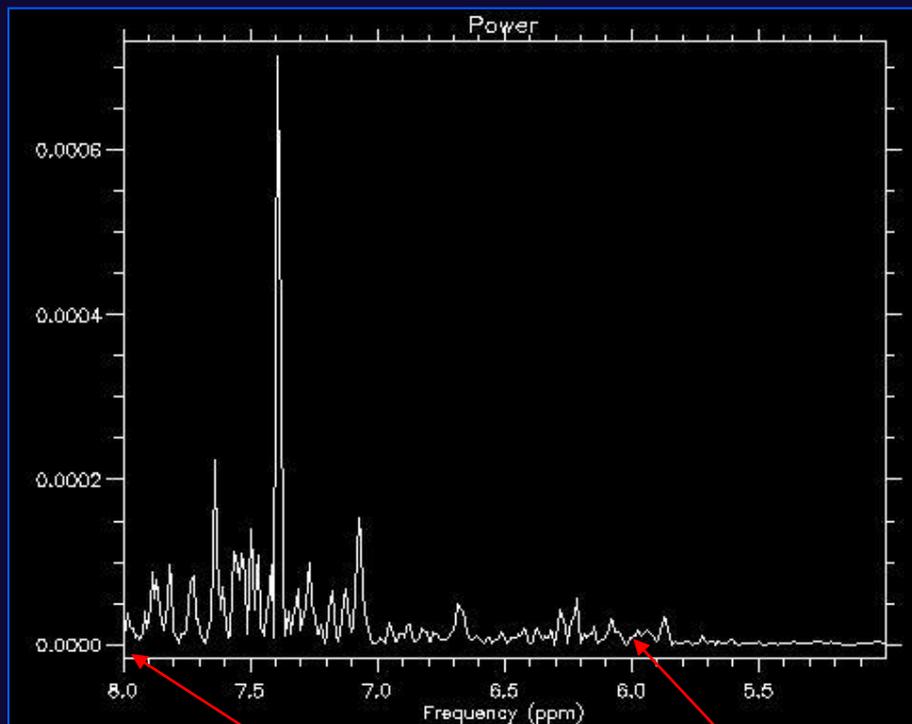


**Lipids
0.9-1.2 ppm**

amminoacidi (valina - leucina, taurina, isoleucina)



Phe at 7.36 ppm



I reperti spettroscopici non consentono, isolatamente, di esprimere giudizi diagnostici, ma sono elementi che aggiungono informazioni strutturali all'esame morfologico e che vanno interpretati sulla base di conoscenze patogenetiche e anatomo-patologiche.

1H SPECTROSCOPY:

APPLICAZIONI NEURORADIOLOGICHE

PATOLOGIE FOCALI

Pat. neoplastica
Pat. infettiva
Pat. infiammatoria
Pat. vascolare

PATOLOGIE DIFFUSE

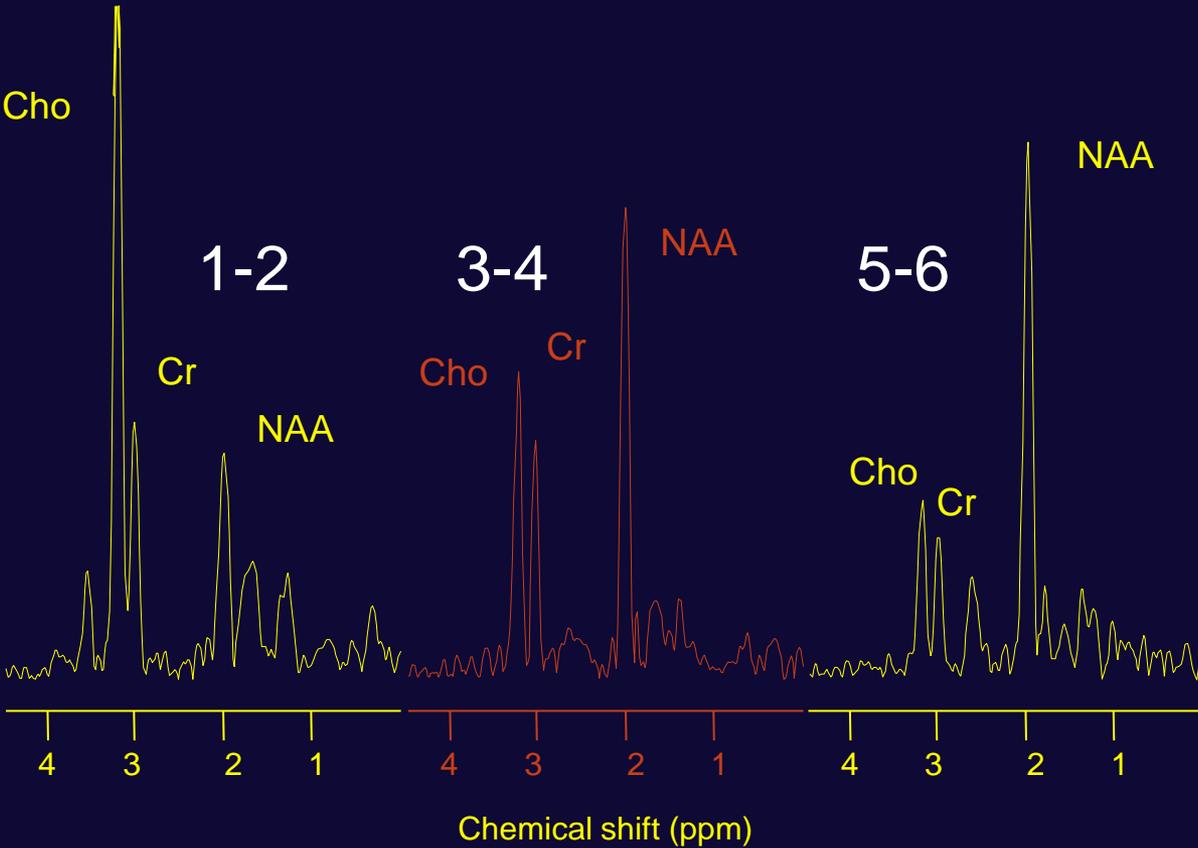
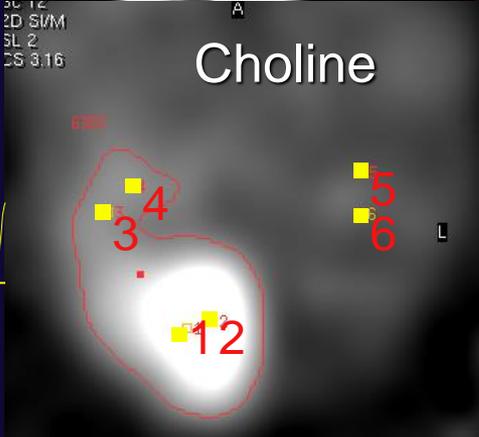
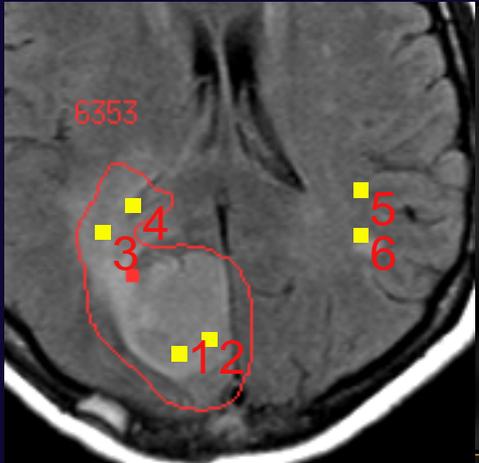
Dismetaboliche
Mitochondriali
Degenerative

PARENCHIMA
APPARENTEMENTE SANO

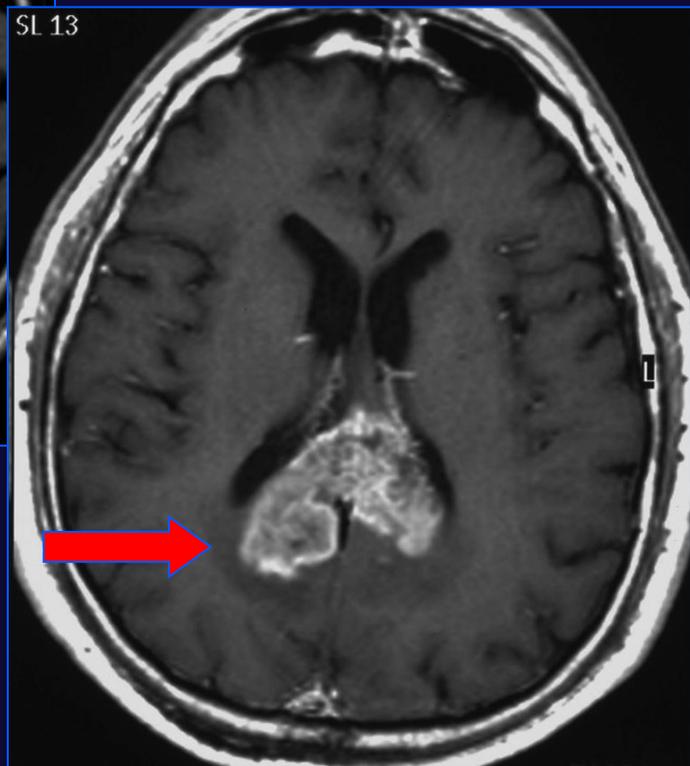
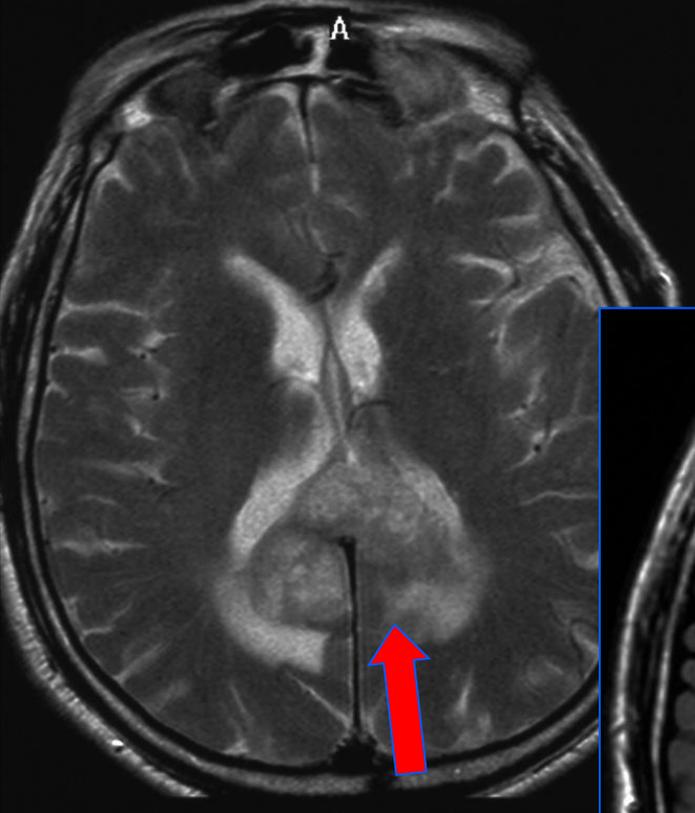
TUMORI

Generalmente nelle neoplasie si osserva

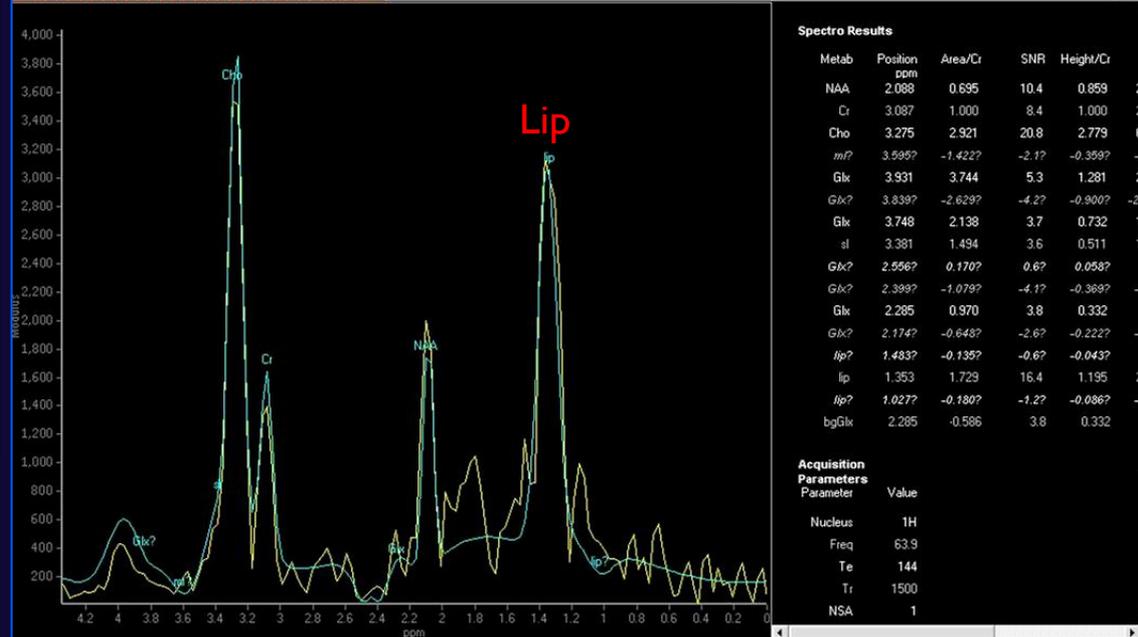
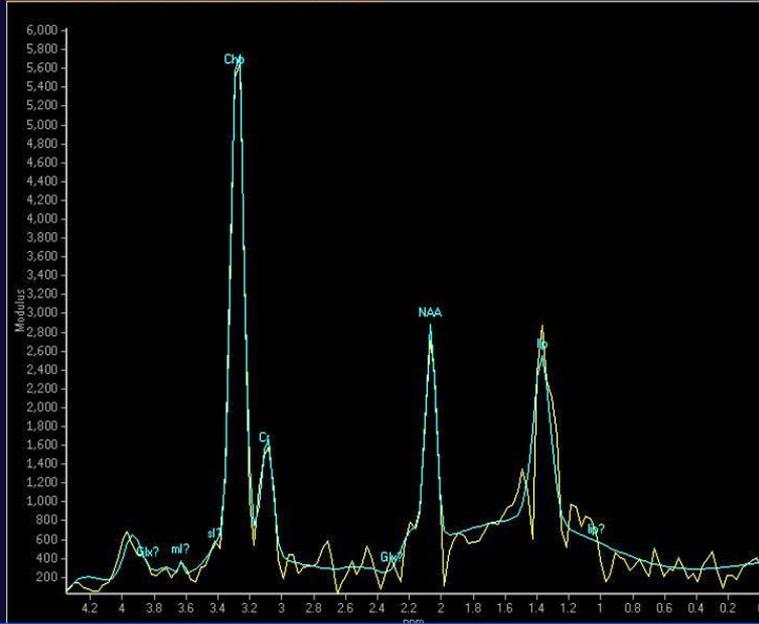
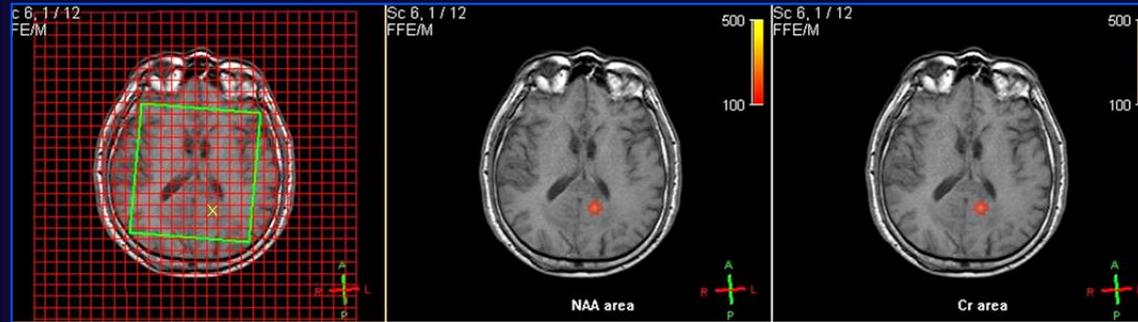
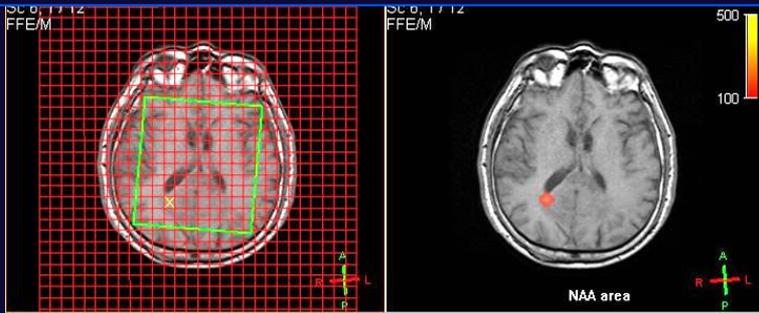
- ② ↑ Cho – rapido turnover cellulare nella porzione solida del tumore.
- ② ↓ Cho – nella porzione centrale a causa della necrosi.
- ② ↓ NAA – origine non neuronale del tumore.
- ② ↓ Cr/Pcr – compromissione dello stato energetico del tessuto neoplastico.
- ② ↑ Lac – prodotto della glicolisi anaerobica.



GLIOBLASTOMA VS LINFOMA



LINFOMA



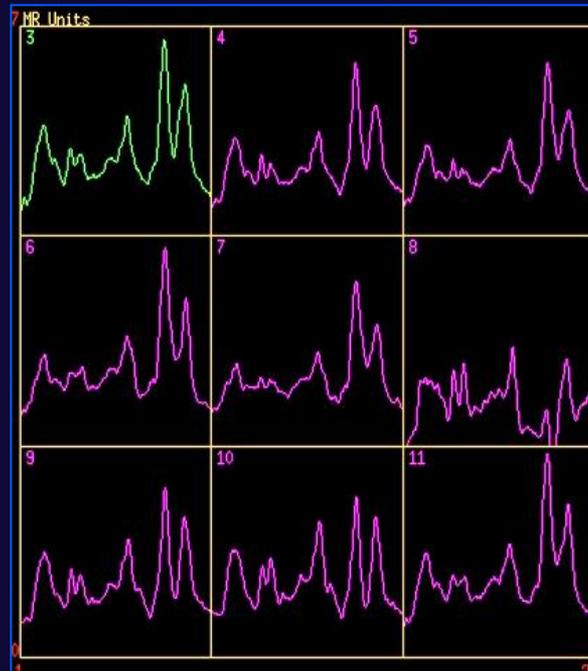
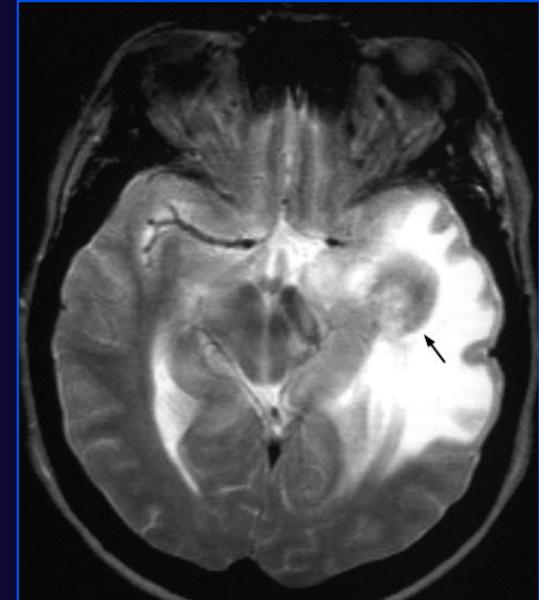
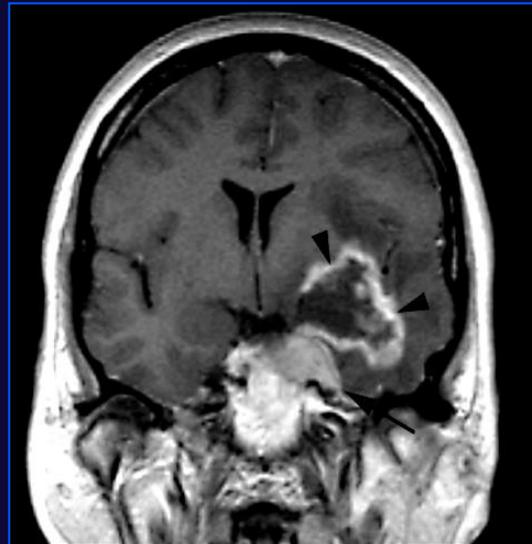
Spectro Results

| Metab | Position ppm | Area/Cr | SNR | Height/Cr |
|-------|--------------|---------|-------|-----------|
| NAA | 2.088 | 0.695 | 10.4 | 0.859 |
| Cr | 3.087 | 1.000 | 8.4 | 1.000 |
| Cho | 3.275 | 2.921 | 20.8 | 2.779 |
| ml? | 3.595? | -1.422? | -2.1? | -0.359? |
| Glx | 3.931 | 3.744 | 5.3 | 1.281 |
| Glx? | 3.839? | -2.629? | -4.2? | -0.900? |
| Glx | 3.748 | 2.138 | 3.7 | 0.732 |
| sl | 3.381 | 1.494 | 3.6 | 0.511 |
| Glx? | 2.556? | 0.170? | 0.6? | 0.058? |
| Glx? | 2.399? | -1.079? | -4.1? | -0.369? |
| Glx | 2.285 | 0.970 | 3.8 | 0.332 |
| Glx? | 2.174? | -0.648? | -2.6? | -0.222? |
| lip? | 1.483? | -0.139? | -0.6? | -0.043? |
| lip | 1.353 | 1.729 | 16.4 | 1.195 |
| lip? | 1.027? | -0.180? | -1.2? | -0.086? |
| bgGlx | 2.285 | -0.586 | 3.8 | 0.332 |

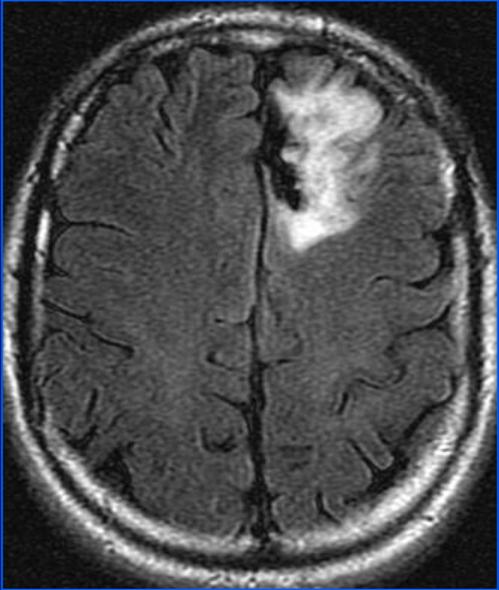
Acquisition Parameters

| Parameter | Value |
|-----------|-------|
| Nucleus | 1H |
| Freq | 63.9 |
| Te | 144 |
| Tr | 1500 |
| NSA | 1 |

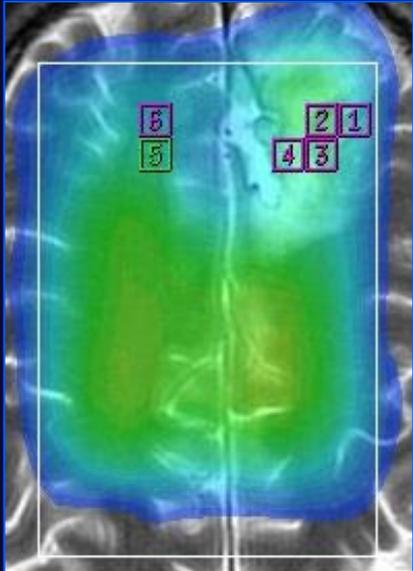
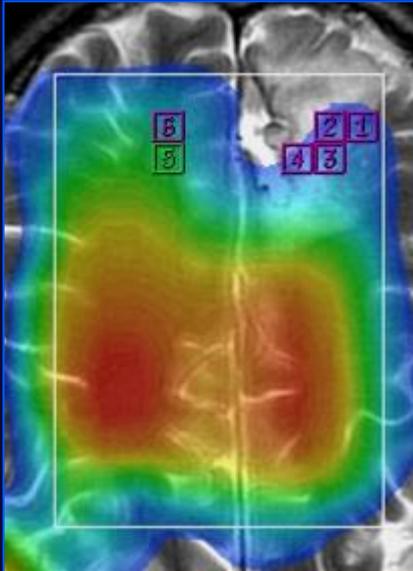
RT NECROSI



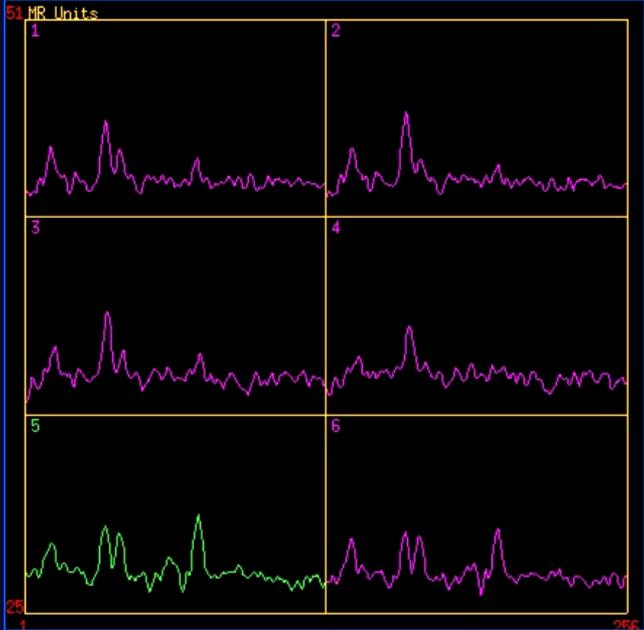
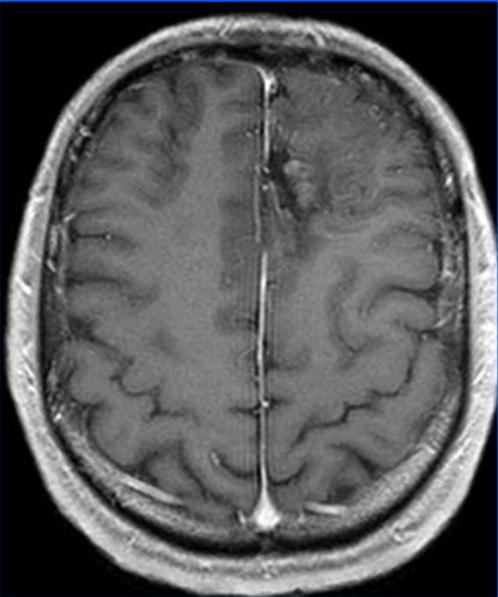
RECIDIVA DI GLIOMA



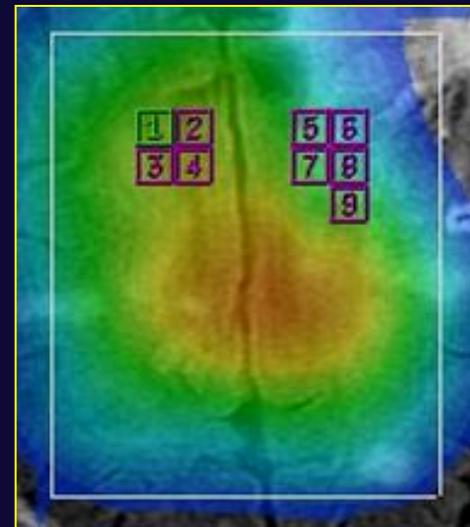
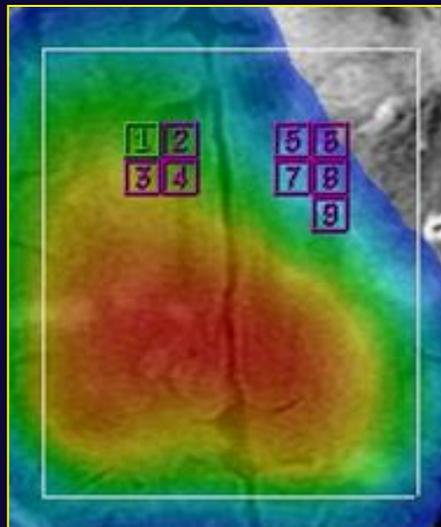
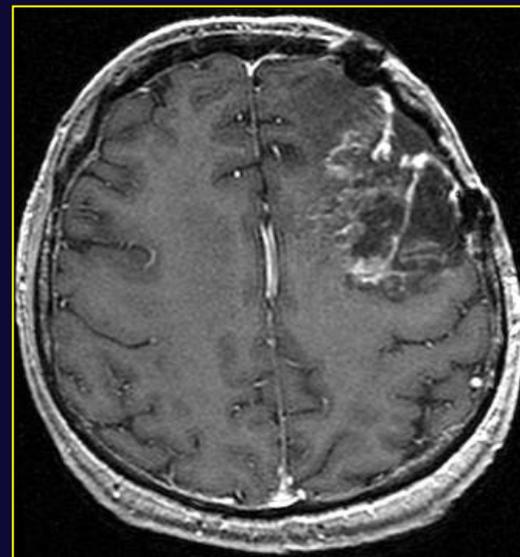
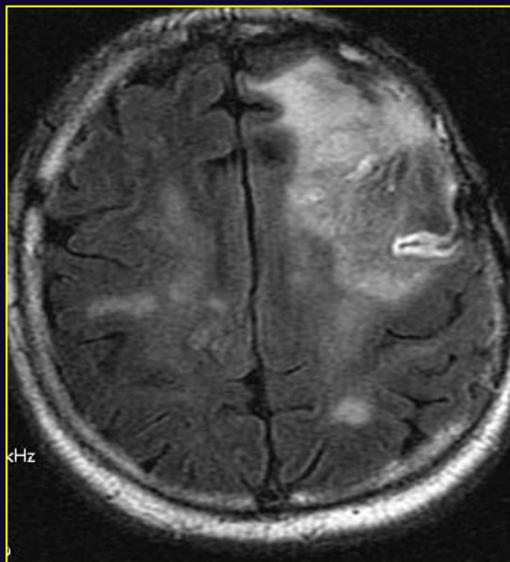
Naa



Cho



ESITI CHIRURGICI



NAA e Cho



EPILESSIA

Aree dell'encefalo esplorate:

Lobi Temporalis

Ippocampo

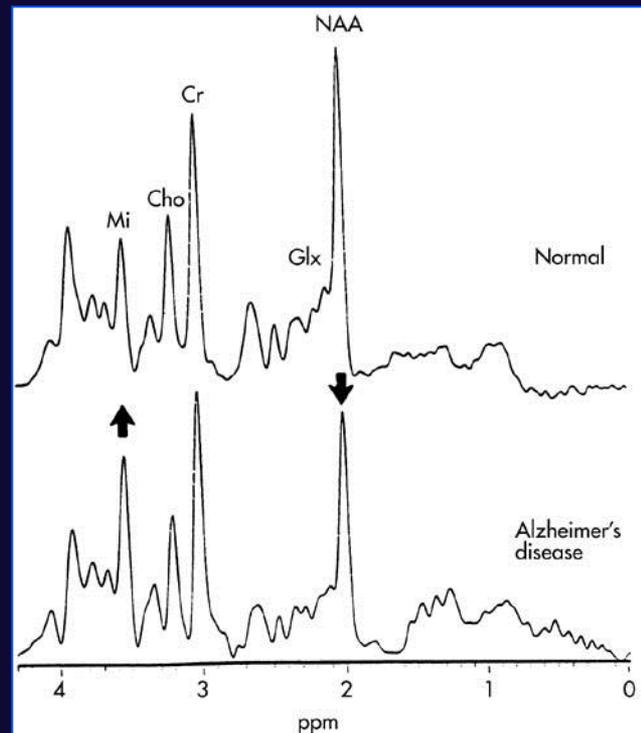
Lobi Frontali

VOI identici devono essere posizionati nella stessa sede in ciascun emisfero cerebrale per consentire il confronto

- ↓ NAA – disfunzione o riduzione neuronale
- ↑ Cho – conseguente ad alterazione o perdita cellulare.
- ↓ Cr – riduzione dell'attività cellulare.

DEMENZA di ALZHEIMER (AD)

- ↓ NAA –fronto-parietale, temporale, ippocampo
- ↓ Glx – riduzione dei neurotrasmettitori?
- ↑ mI - distruzione delle guaine mieliniche.



SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

Patologia del motoneurone che risulta quasi sempre fatale. Provoca atrofia della maggior parte dei muscoli.

Sembra essere dovuta ad un eccesso di Glutammato (neurotrasmettitore). Questa sovrastimolazione di specifiche funzioni neuronali produce un elevato “intake” di calcio e probabilmente la morte cellulare. Ciò si traduce nella H1-MRS in :

↓ NAA

↓ Cr

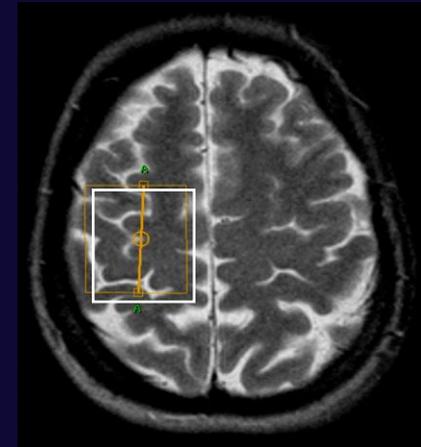
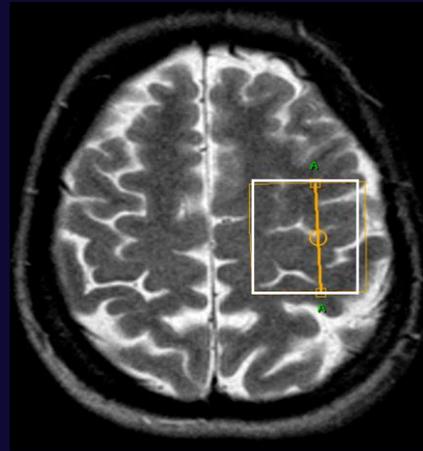
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

Emisfero sin.

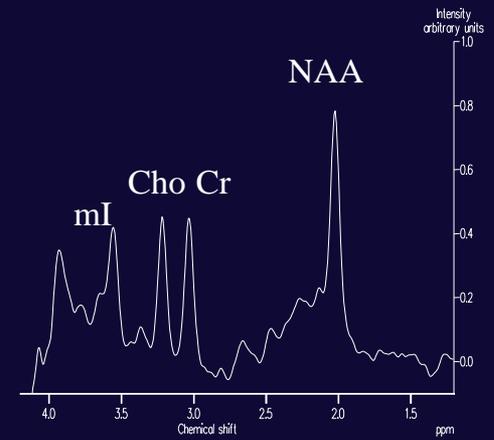
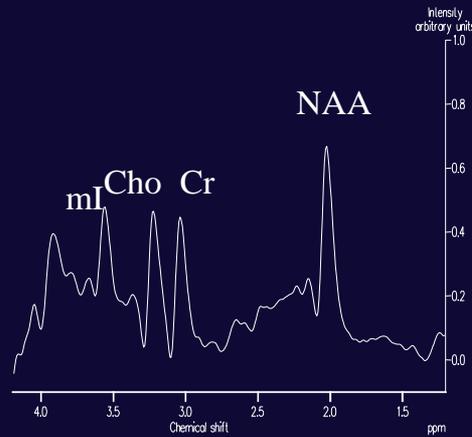
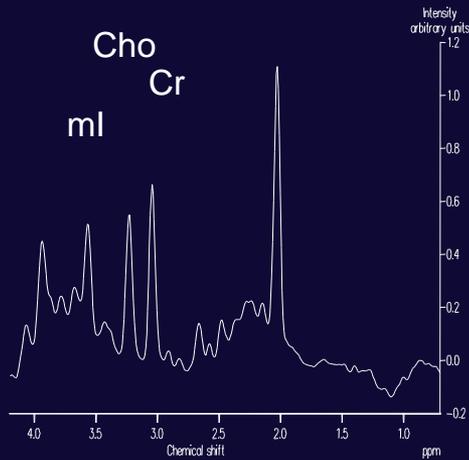
Emisfero dx.

PRESS,
TR/TE 2000/30ms,
30 ml, 4:24

Volontario sano



NAA

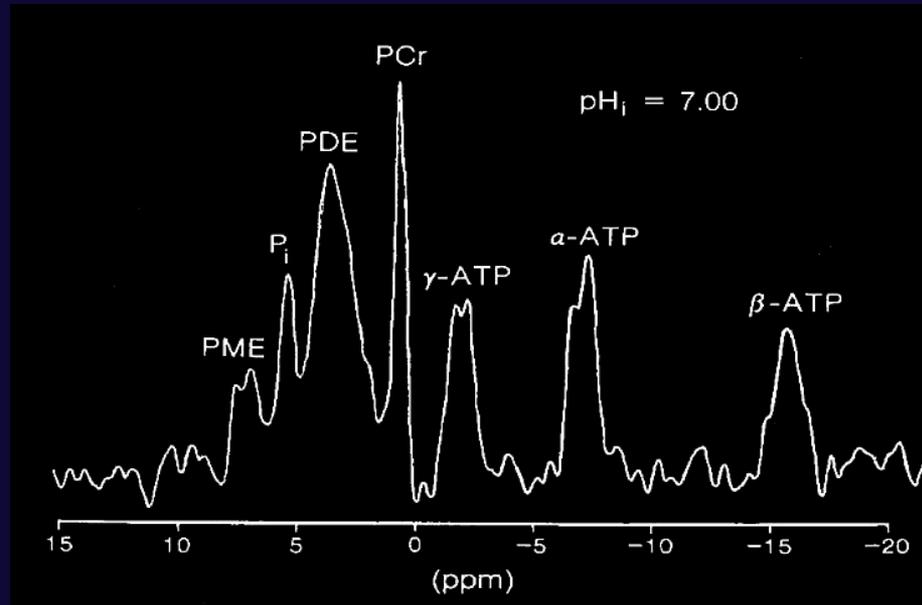


^{31}P SPECTROSCOPY del CERVELLO

- Fornisce importanti informazioni come il pH di una neoplasia che risulta importante ai fini del trattamento.
- Fornisce indicazioni sul metabolismo energetico cellulare

³¹P SPECTROSCOPY del CERVELLO

Principali metaboliti studiati in ³¹P-MRS



ADENOSINE 5' -DIPHOSPHATE (**ADP**) - stored form of energy

ADENOSINE TRIPHOSPHATE (**ATP**) - form of energy.

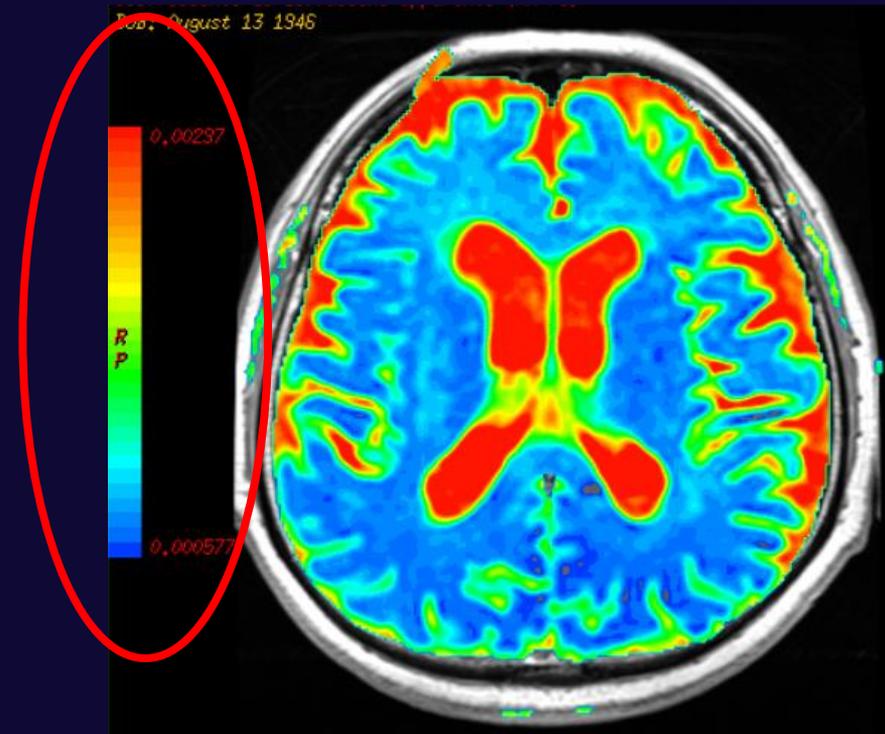
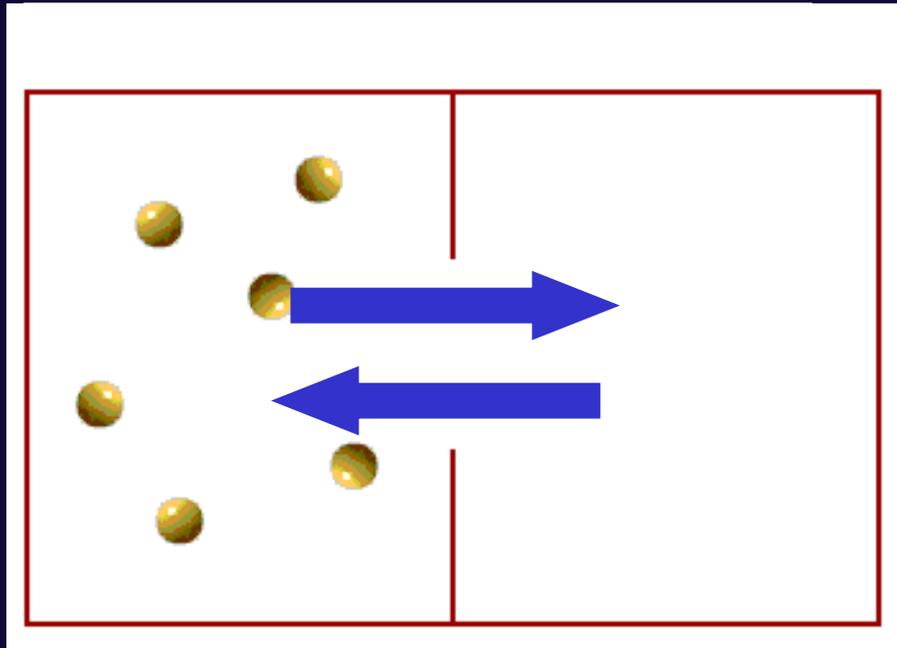
INORGANIC PHOPHATE (**Pi**) - breaks down ATP.

PHOSPHOCREATINE (**PCr**) - energy buffer.

Diffusion Weighted Imaging (DWI)
Diffusion Tensor Imaging (DTI)
Trattografia

Diffusione

E' il movimento casuale delle molecole di acqua dovuto all'energia termica



Acquisizione

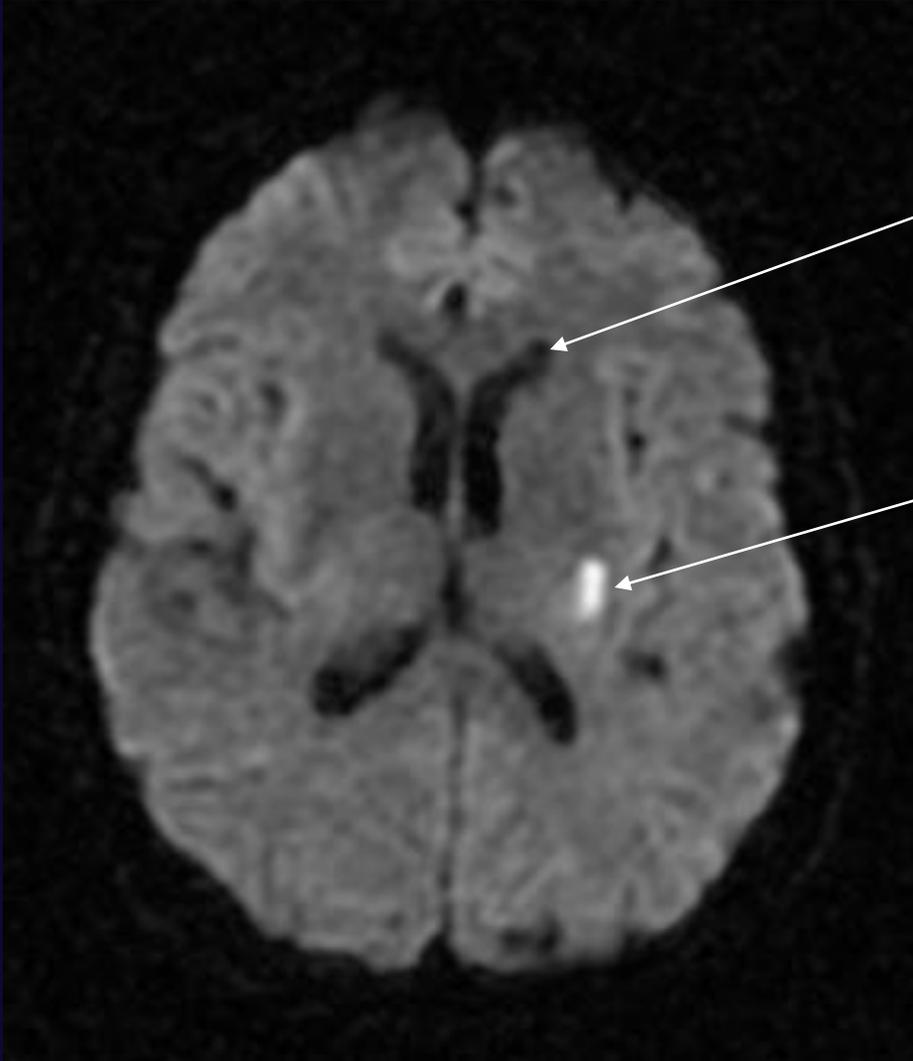
- E' possibile misurare la velocità di movimento delle molecole di acqua attraverso l'utilizzazione di gradienti di campo magnetico.
- Schema di **Stejskal-Tanner**:
modificazione di una sequenza SE T2-w, con l'applicazione di due gradienti di uguale intensità e durata, ai lati dell'impulso a 180° , di segno opposto e separati da un intervallo di tempo Delta
- Ripetuta lungo i tre assi principali

Sequenza di Stejskal-Tanner

Molecole in movimento

- L'azione dei gradienti si tradurrà in una differenza di fase degli spin (funzione dello spostamento subito) che a sua volta determinerà una perdita di segnale, proporzionale alla velocità di movimento

Immagine acquisita

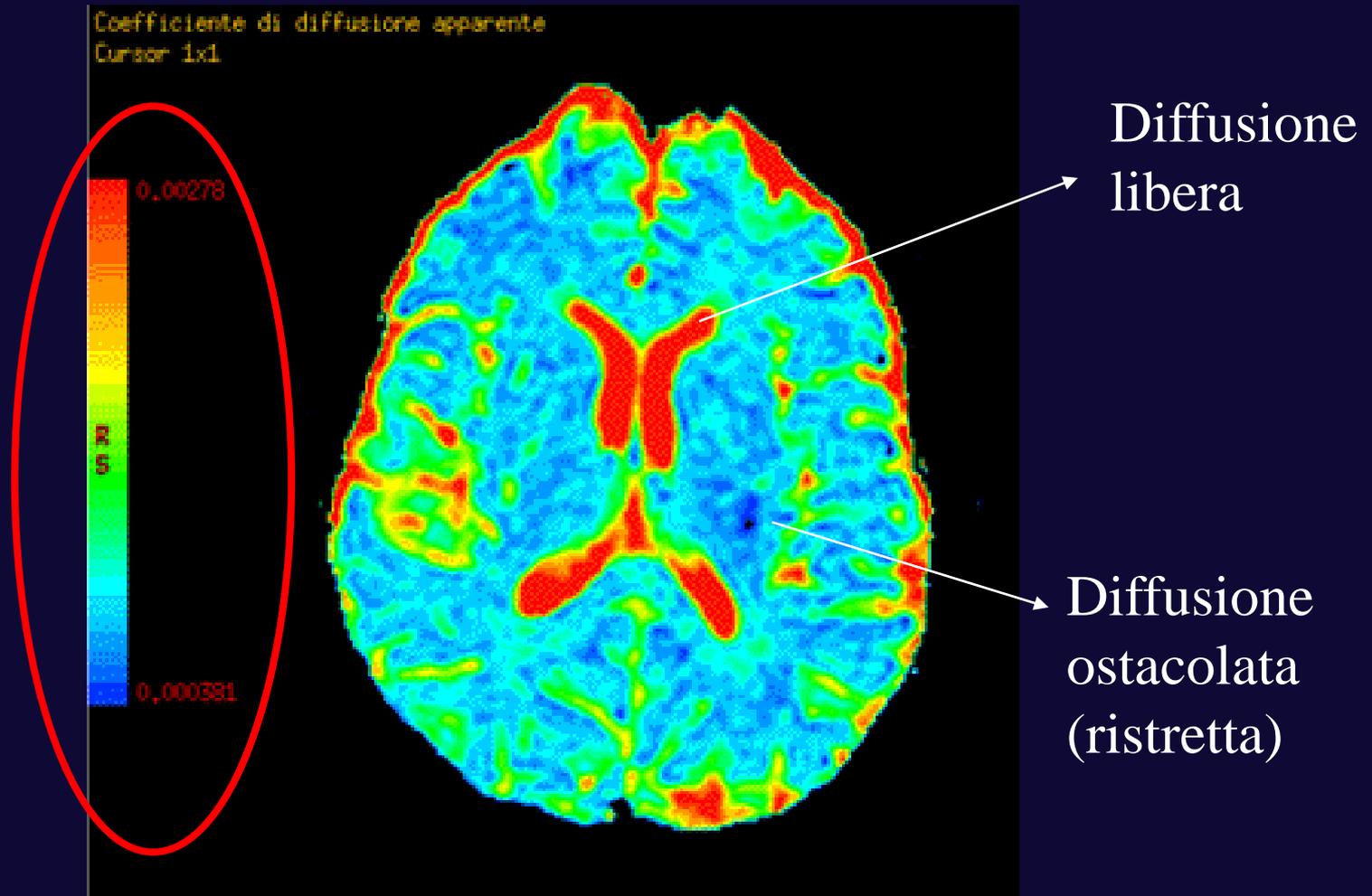


Segnale ridotto dovuto ad elevata velocità di diffusione

Segnale elevato dovuto a ridotta velocità di diffusione o effetto T2

Schema di **Stejskal-Tanner**: modificazione di una sequenza **SE T2-w**, con l'applicazione di due gradienti di uguale intensità e durata, ai lati dell'impulso a 180° , di segno opposto e separati da un intervallo di tempo Delta

ADC



Razionale I

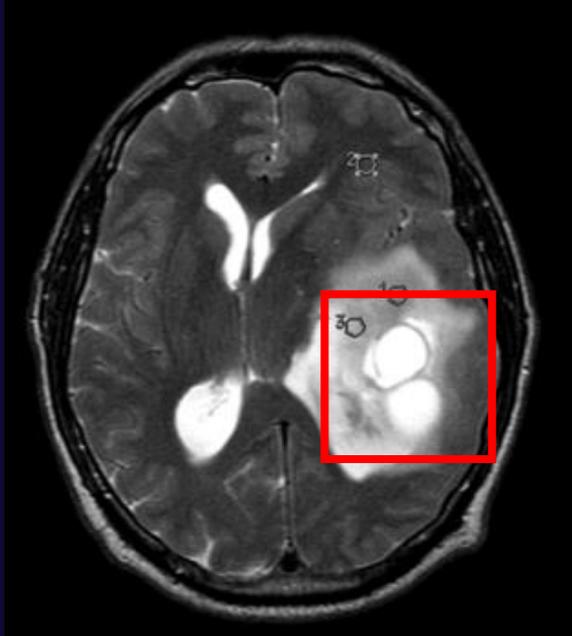
(Diffusione)

L'acqua diffonde più velocemente:

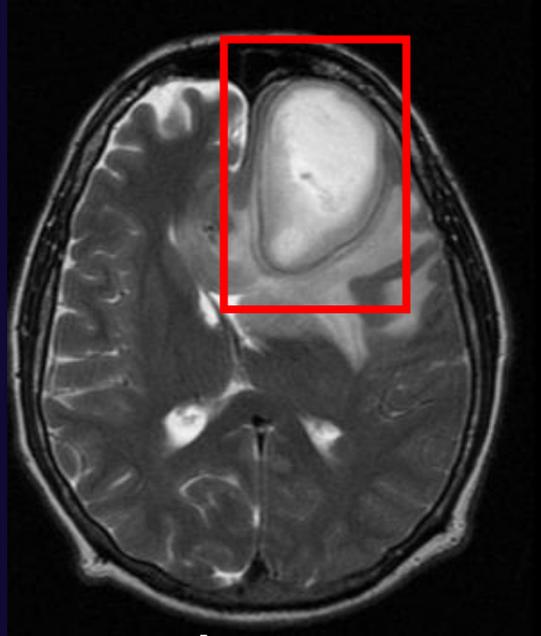
- Nei liquidi piuttosto che nei tessuti
- Nei liquidi meno viscosi piuttosto che nei liquidi più viscosi

Differenziazione:

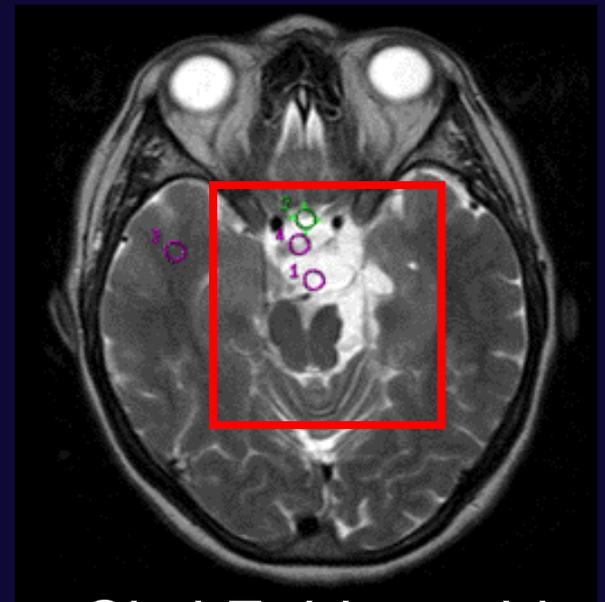
- Lesioni “solide” da lesioni a contenuto liquido
- Lesioni a contenuto liquido viscoso (pus) da lesioni a contenuto liquido non viscoso (liquor, cisti intratumorali)



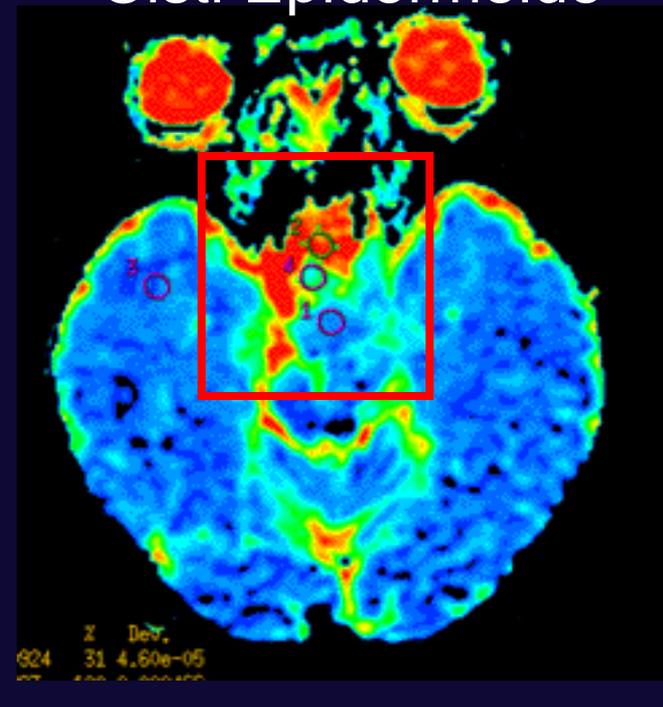
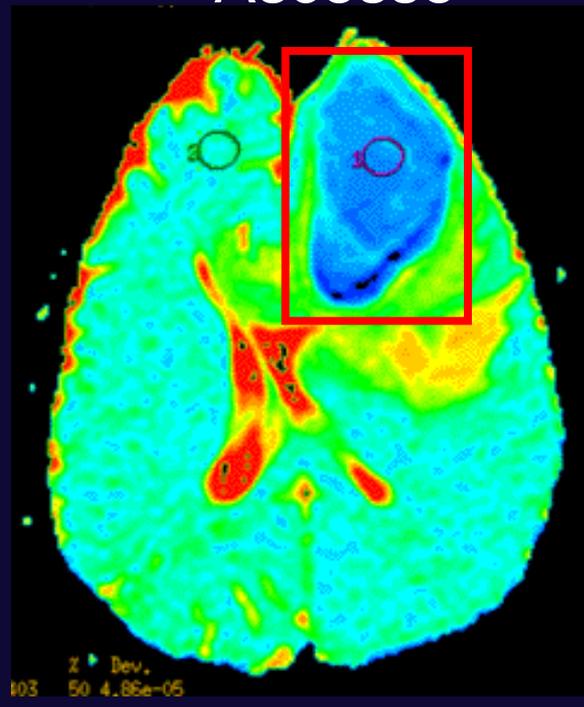
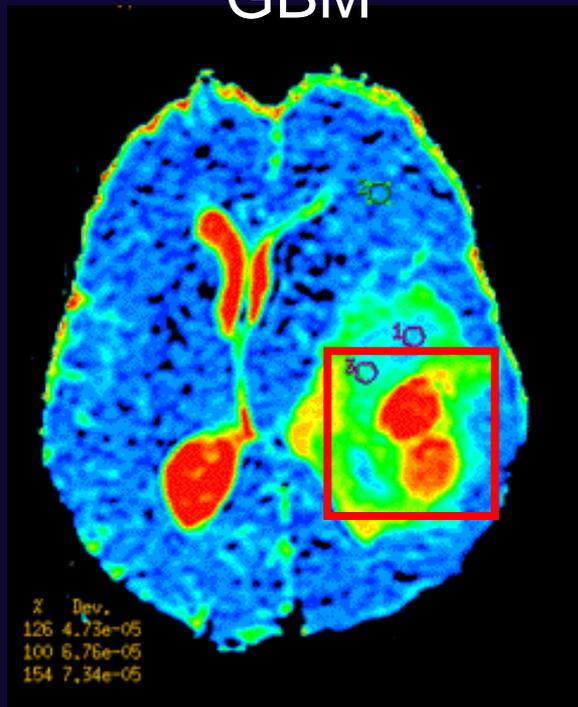
GBM



Ascesso



Cisti Epidermoide



Razionale II

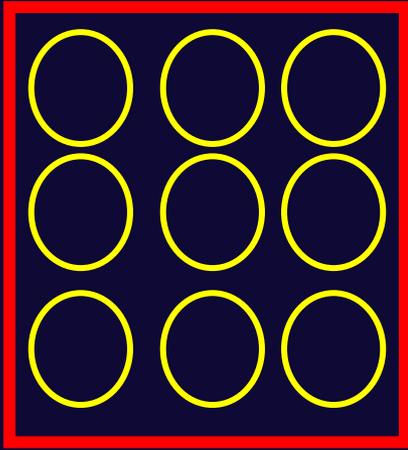
(Diffusione)

L'acqua diffonde più velocemente:

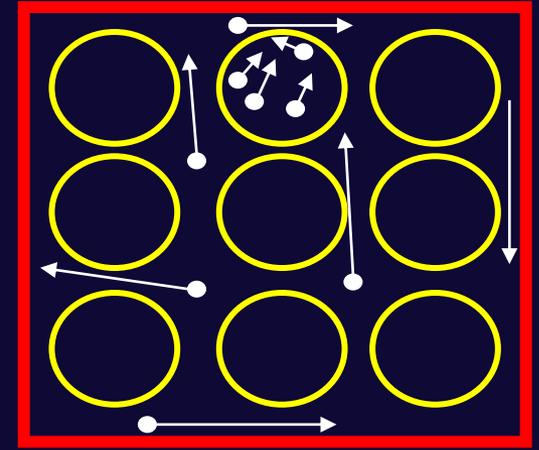
- Negli spazi extracellulari piuttosto che negli spazi intracellulari (membrane cellulari, macromolecole, etc.)

Differenziazione:

- Edema citotossico dall'edema vasogenico
- Lesioni ad elevata cellularità



Razionale II
(Diffusione)



H₂O

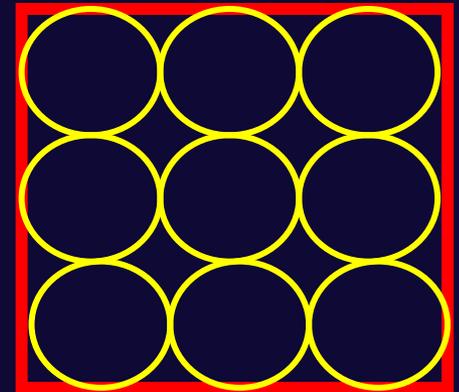
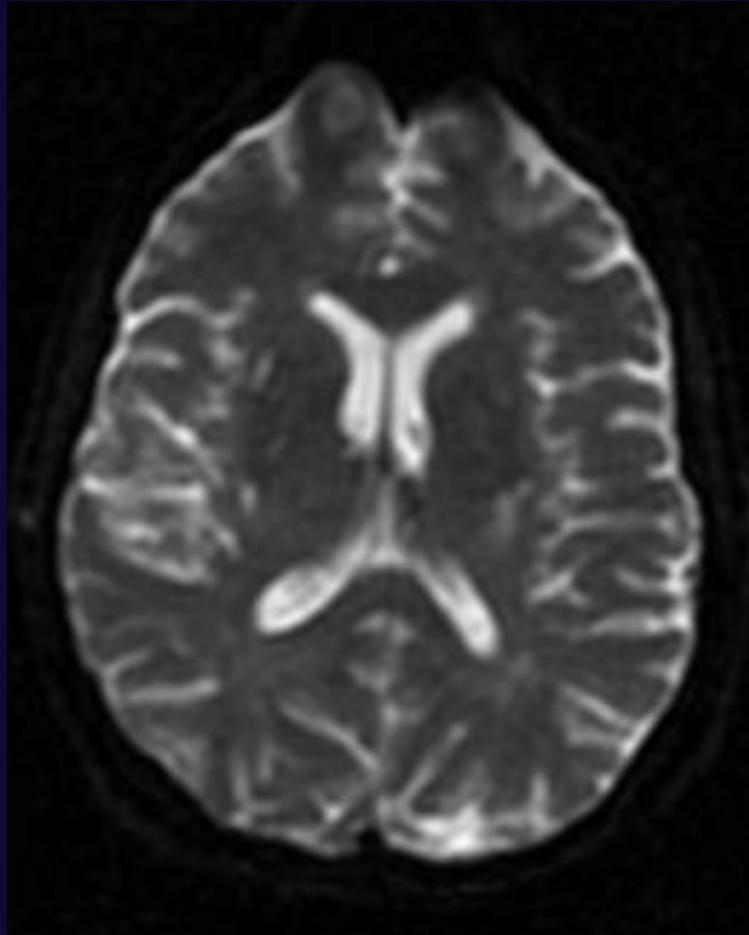
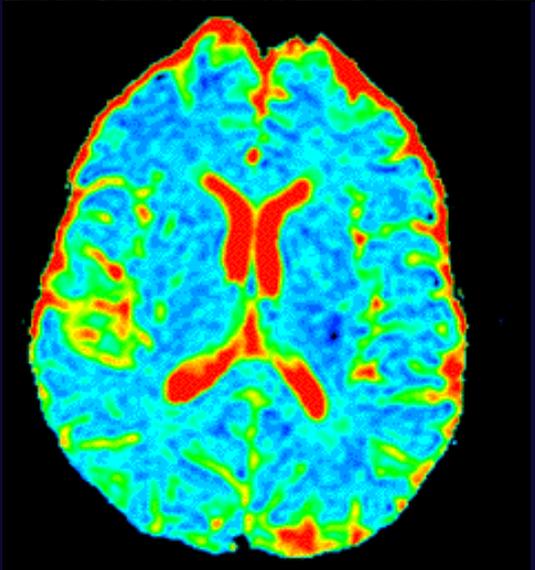
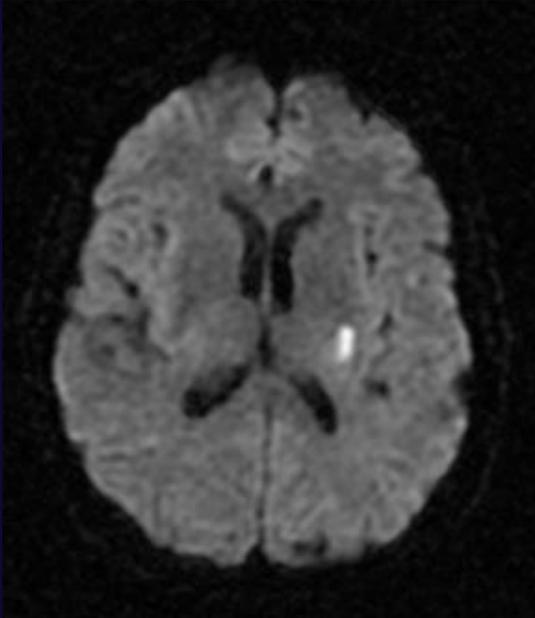
intracellulare



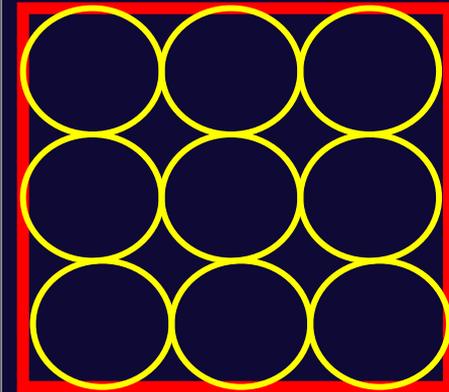
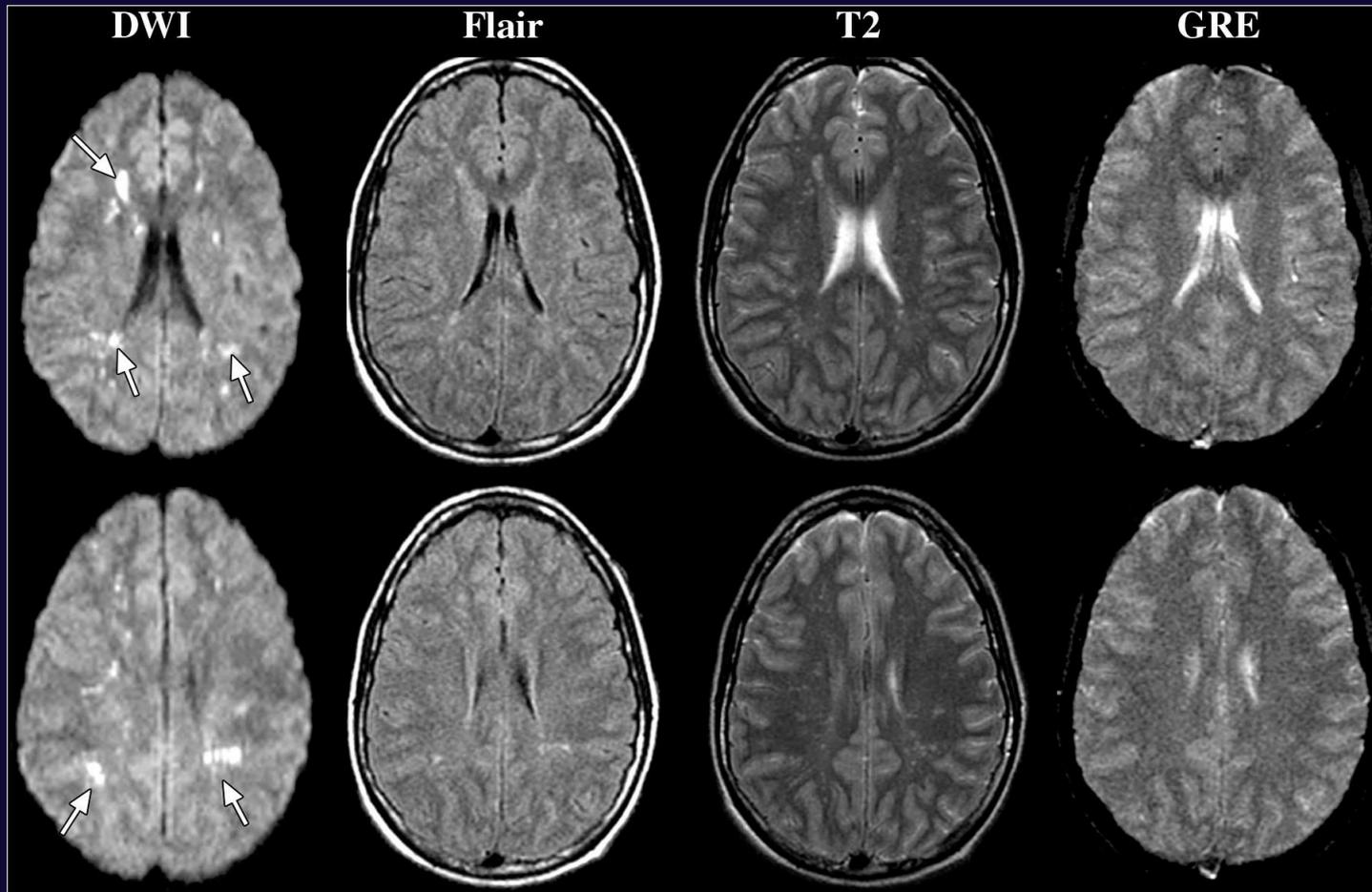
H₂O

extracellulare

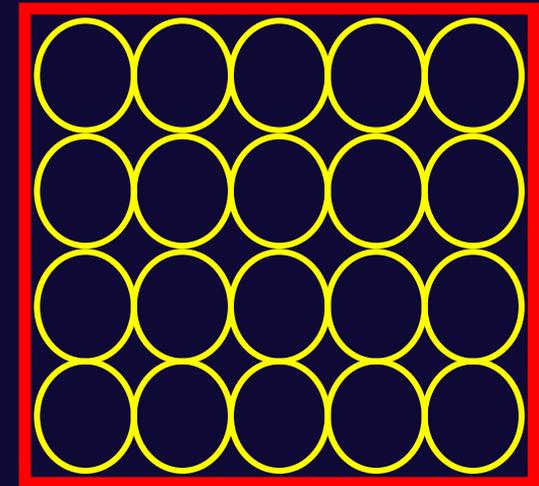
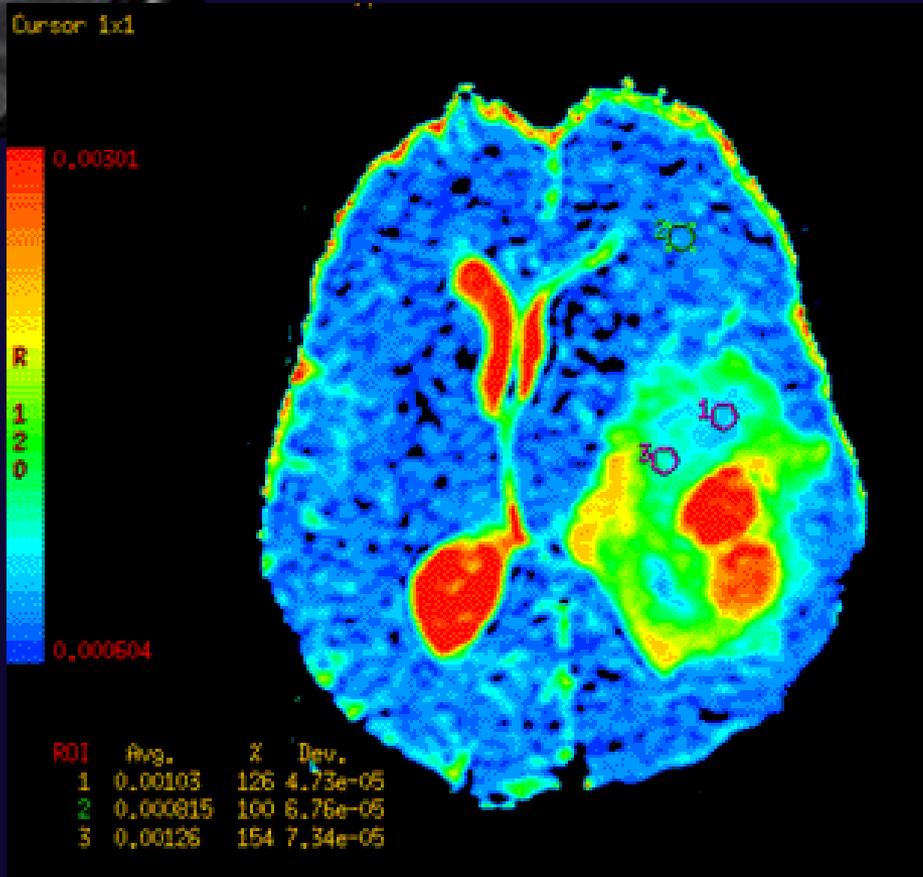
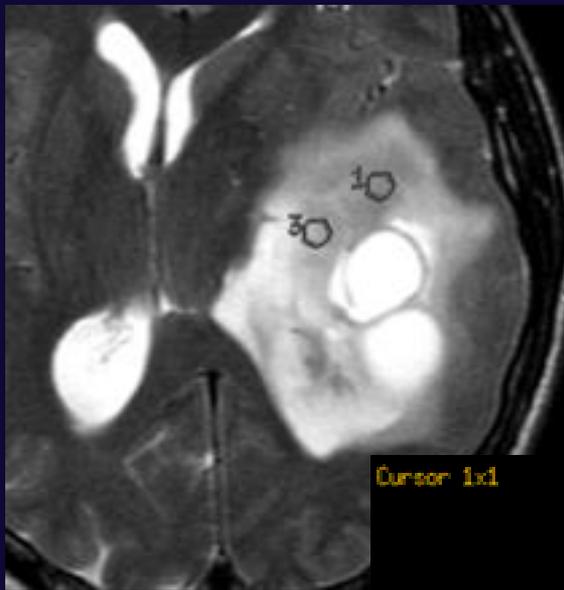
Ischemia (ADC ridotto)



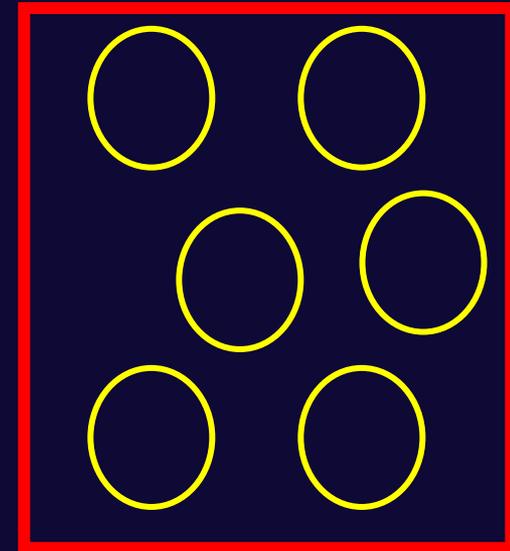
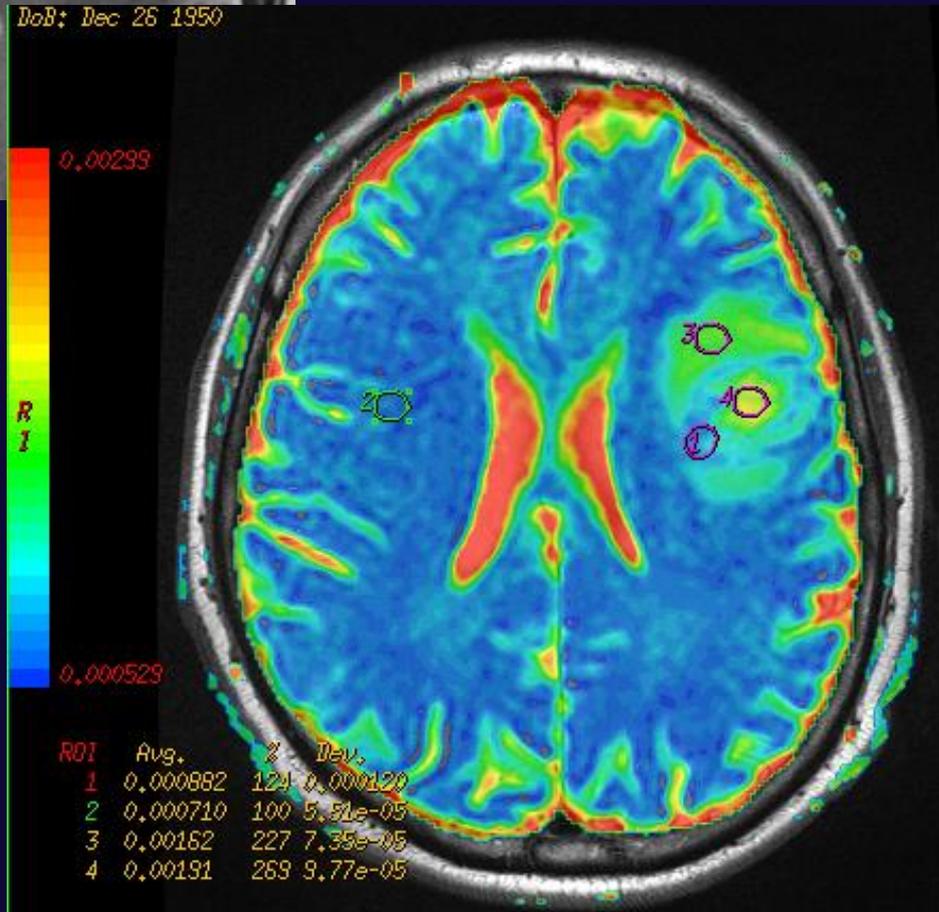
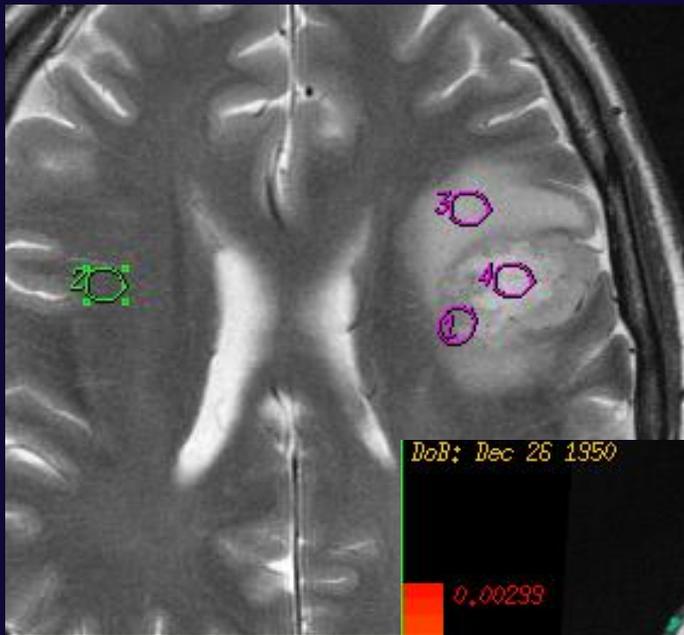
Danno assonale (ADC ridotto)



GBM (ADC ridotto)



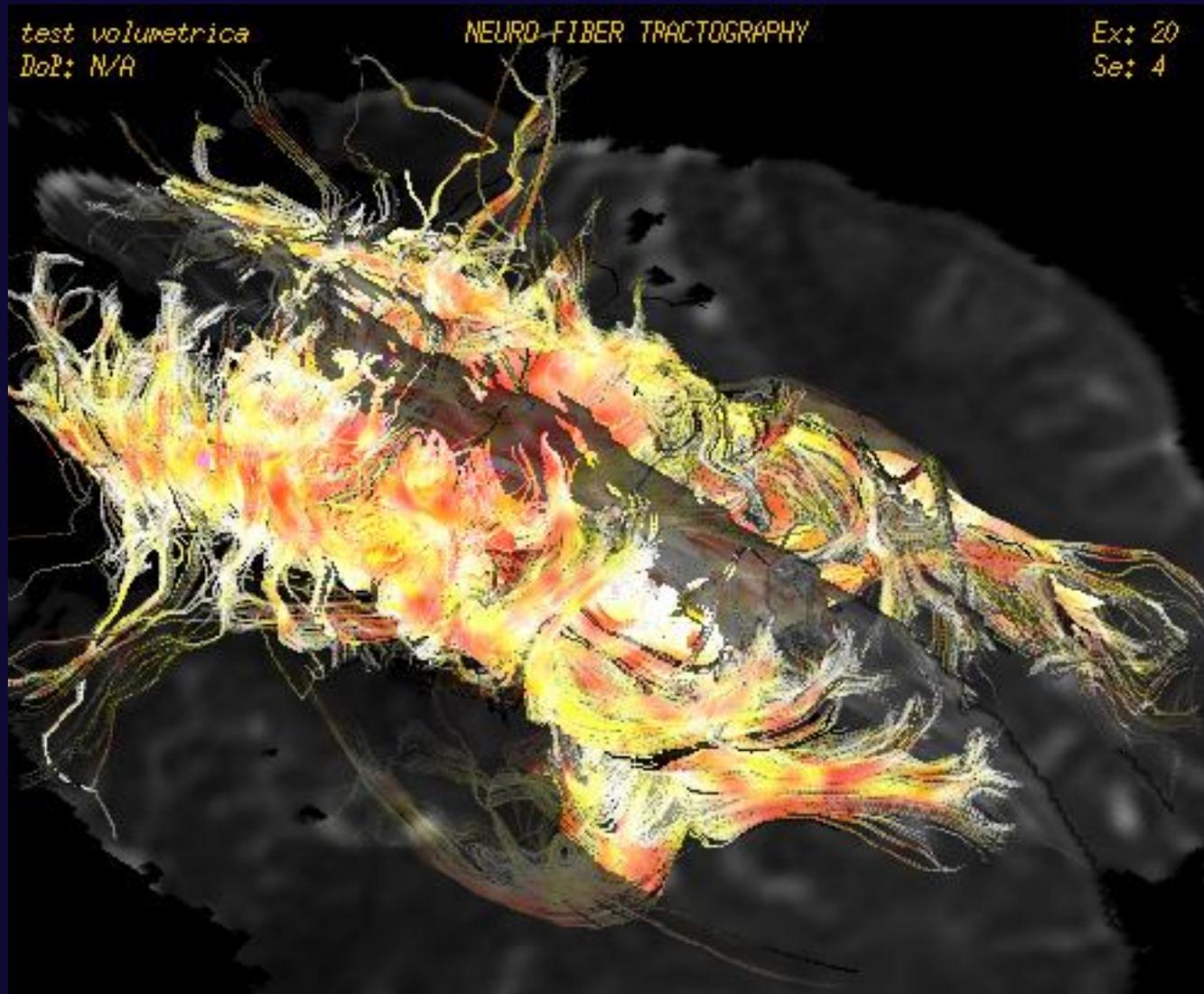
Edema vasogenico (ADC aumentato)



Impiego clinico (Diffusione)

- Ischemia
- Lesioni tumorali
- Traumi
- Lesioni infiammatorie/infettive

Tensore di diffusione



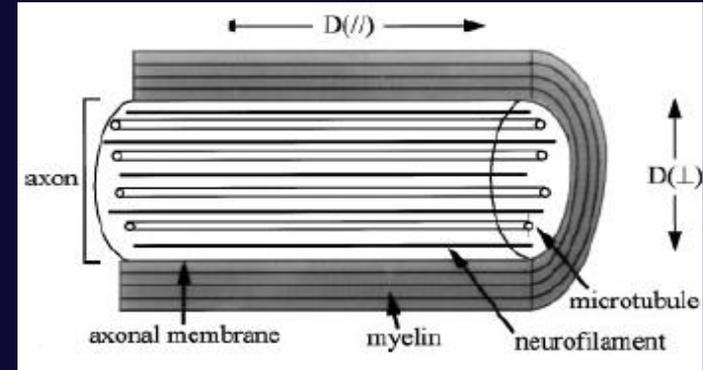
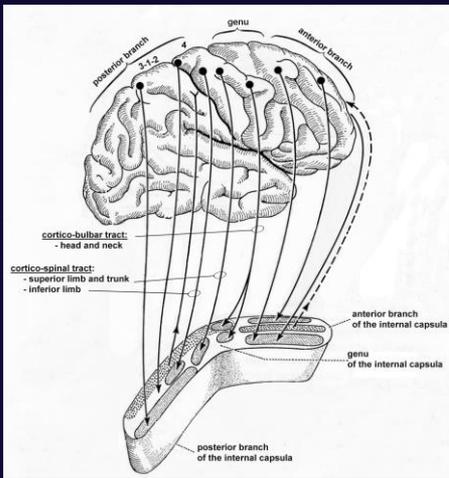
Razionale

Tensore di Diffusione

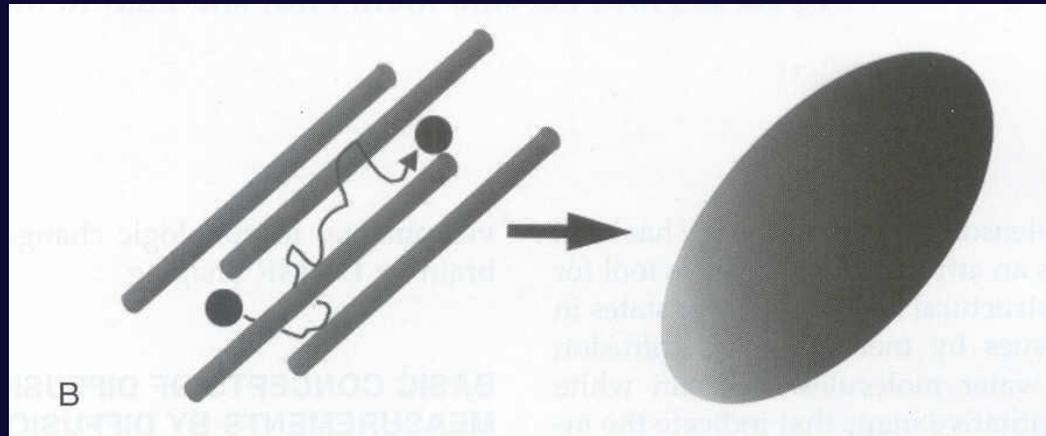
La diffusione delle molecole di acqua nei tessuti è influenzata da:

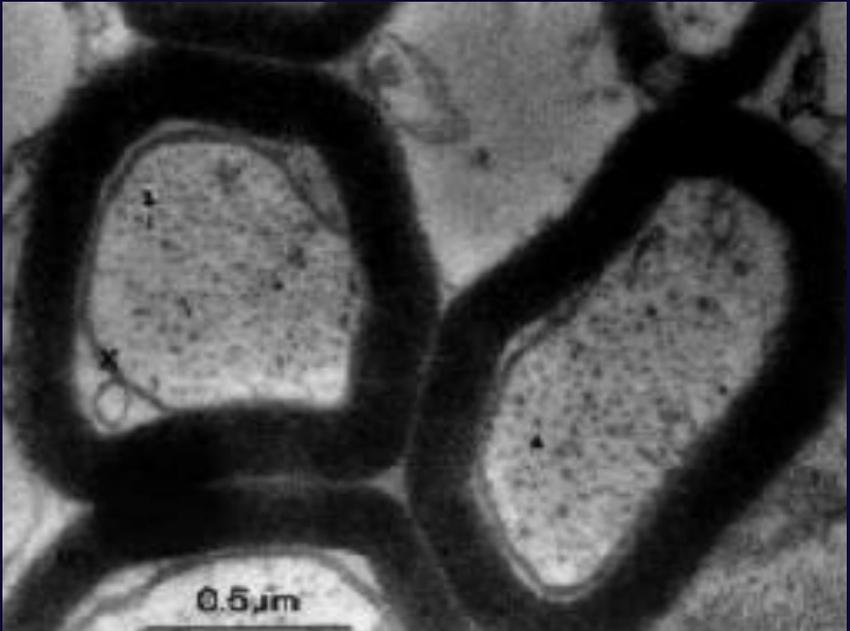
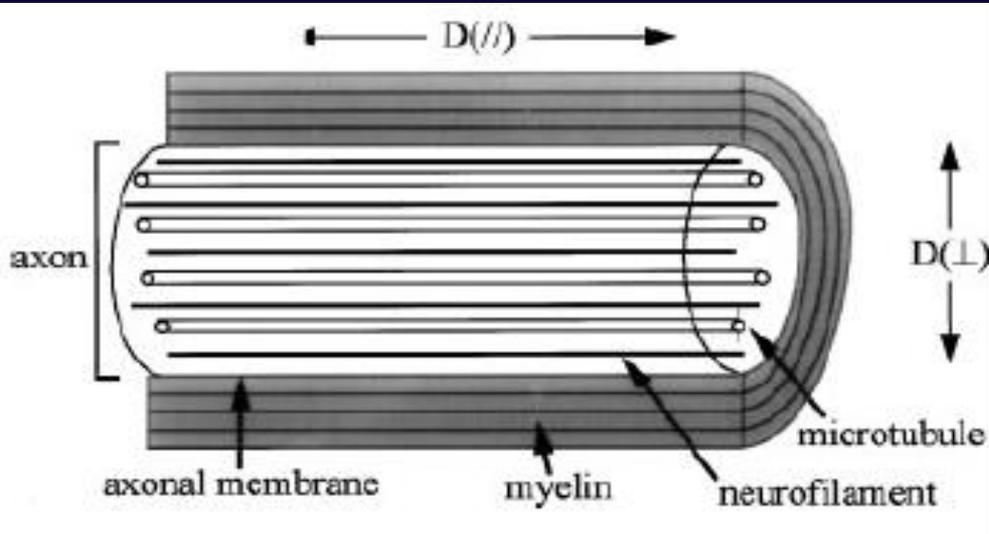
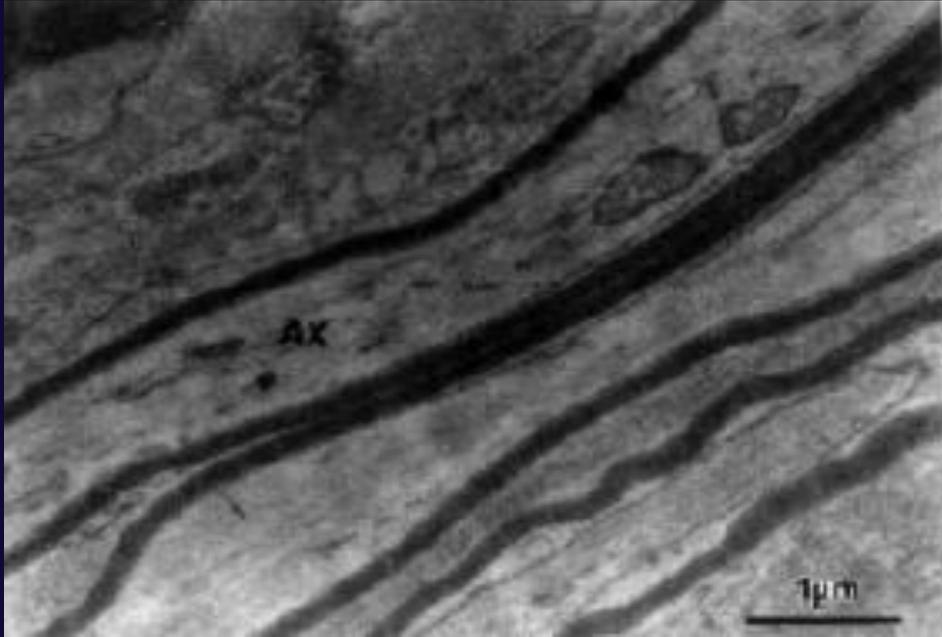
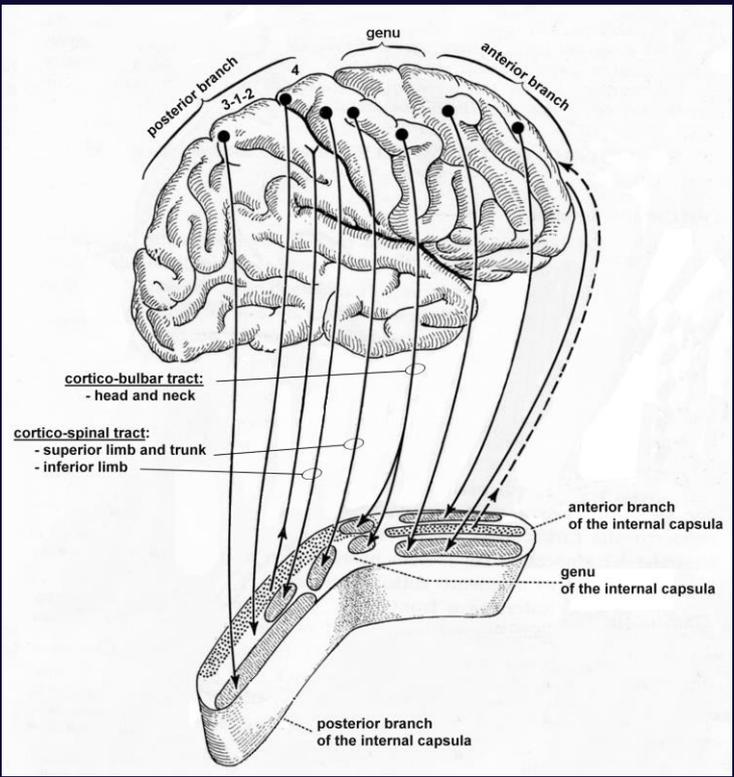
- Temperatura;
- Compartimentalizzazione dell'acqua (spazio extracellulare; dimensioni cellulari, dimensioni organuli cellulari);
- ~~Macromolecole;~~
- Anisotropia tissutale e relativo orientamento spaziale

Diffusione Anisotropica

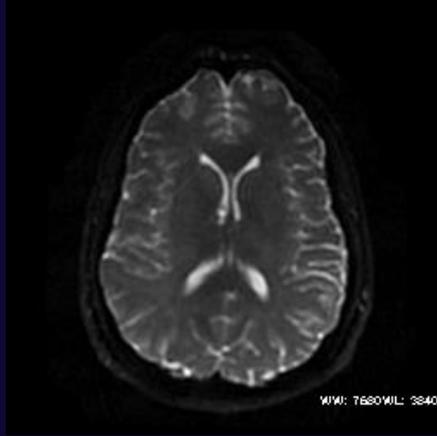


Le molecole di acqua che diffondono in un tessuto biologico, si muoveranno piu' velocemente lungo le barriere anatomiche che trasversalmente ad esse.

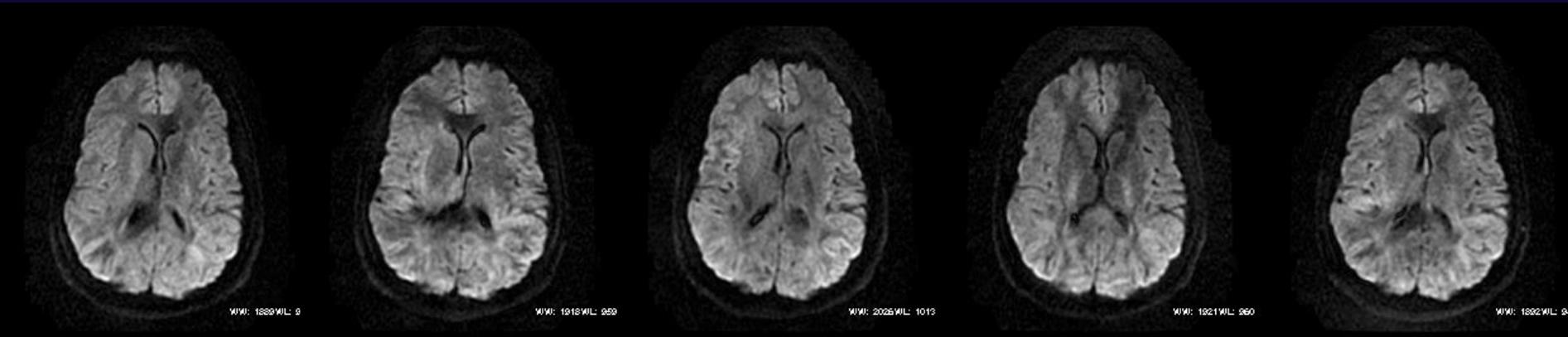
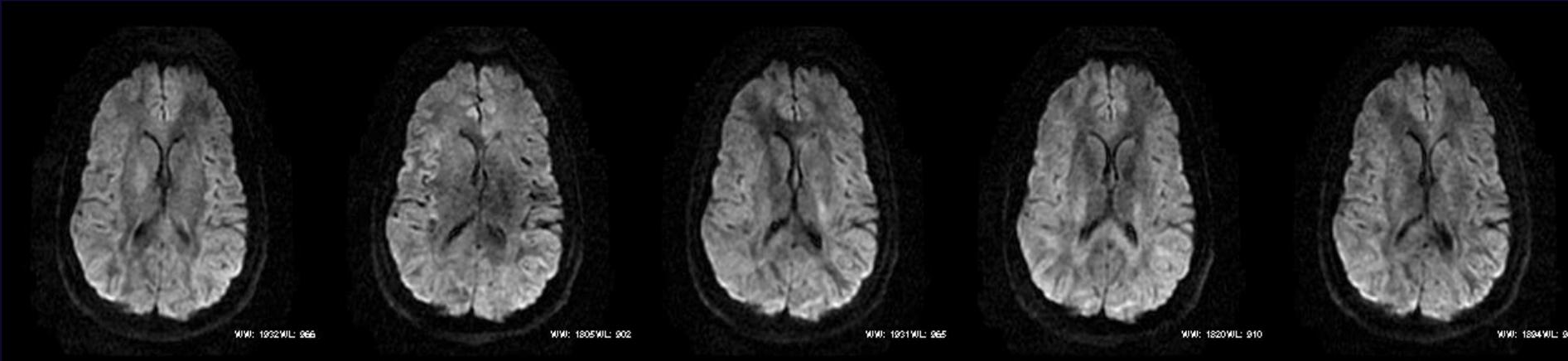




Tensore di diffusione (DTI)



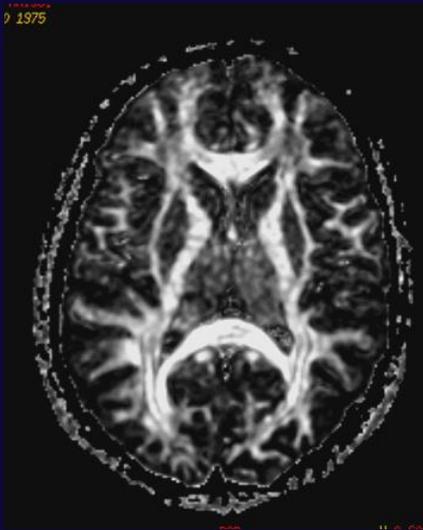
26 Volumi



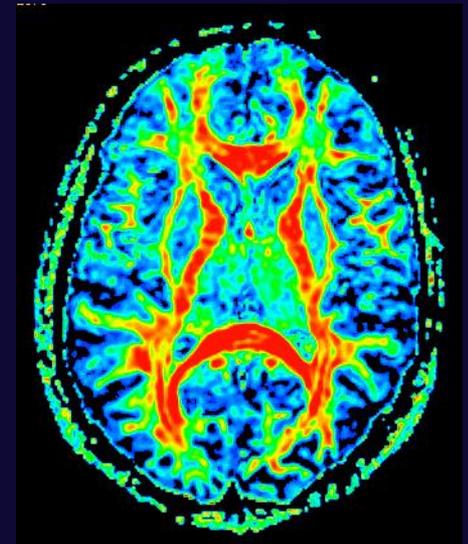
Tensore di diffusione

Tali informazioni possono essere rappresentate attraverso:

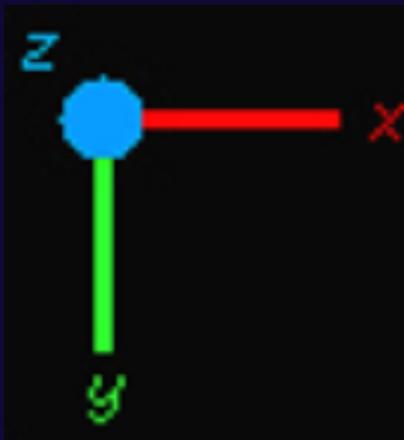
- Mappe parametriche
 - Anisotropia frazionale
 - “Color coded”
- Trattografia



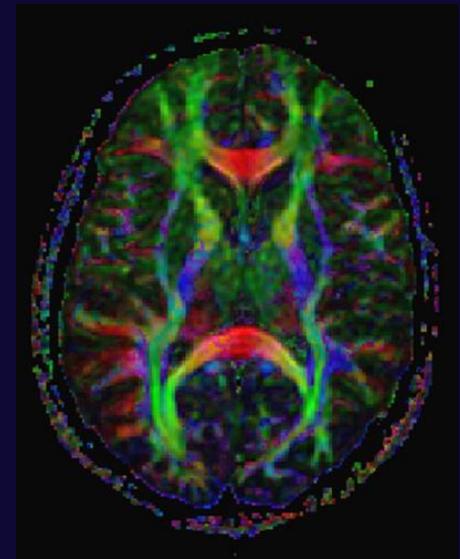
Anisotropia frazionaria



Ci consente di valutare, voxel per voxel, se esiste o meno una direzione preferenziale di movimento delle molecole di acqua, a prescindere da quale essa sia.



“Color coded”



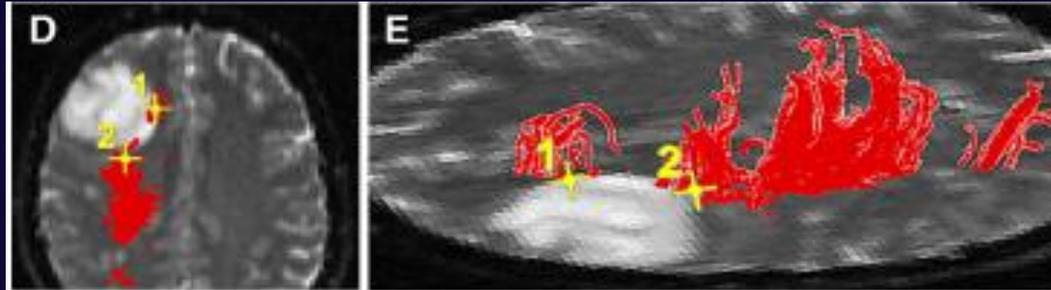
Ci consente di valutare, voxel per voxel, la direzione preferenziale di movimento delle molecole di acqua, lungo i tre assi X, Y e Z.

Limiti

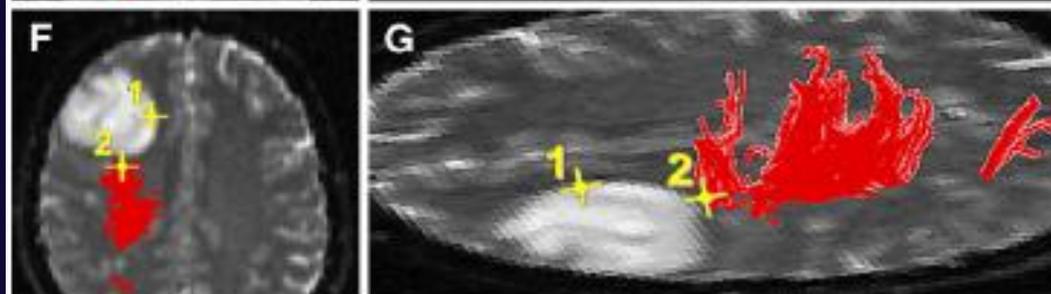
- Informazioni **indirette**, mediate dal movimento delle molecole di acqua lungo i fasci di fibre, influenzato anche da:
 - Temperatura;
 - Compartimentalizzazione dell'acqua (**spazio extracellulare**; dimensioni cellulari ed organuli cellulari);
 - **Macromolecole**;
 - **Anisotropia tissutale** e relativo orientamento spaziale
- “Crossing fibers”
- Segnale/rumore
- Dipendenti dai parametri impostati per la ricostruzione:
 - Dimensione e localizzazione delle Aree di interesse
 - Valore minimo di Anisotropia frazionale
 - Valore di angolo vettoriale

Anisotropia frazionale

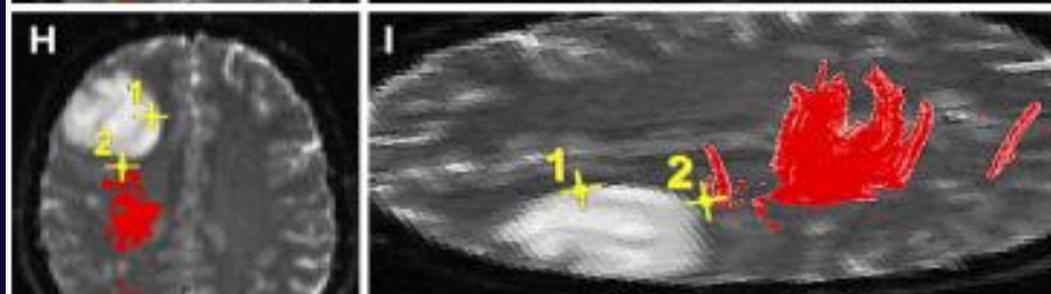
A.F. 0,1



A.F. 0,2



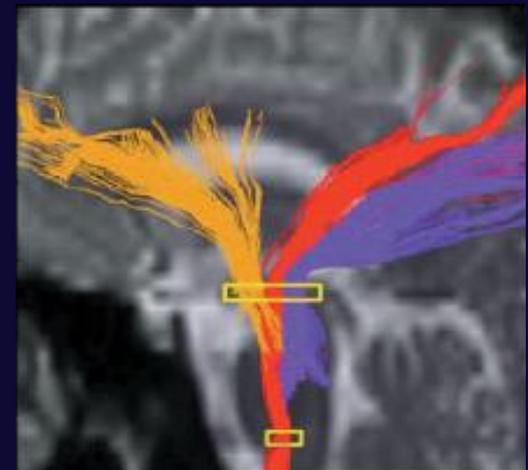
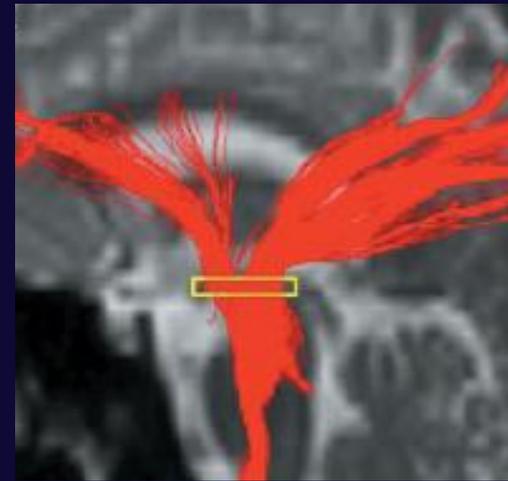
A.F. 0,3



Stadlbauer et Al.

Neuroimage 34: 949, 2007

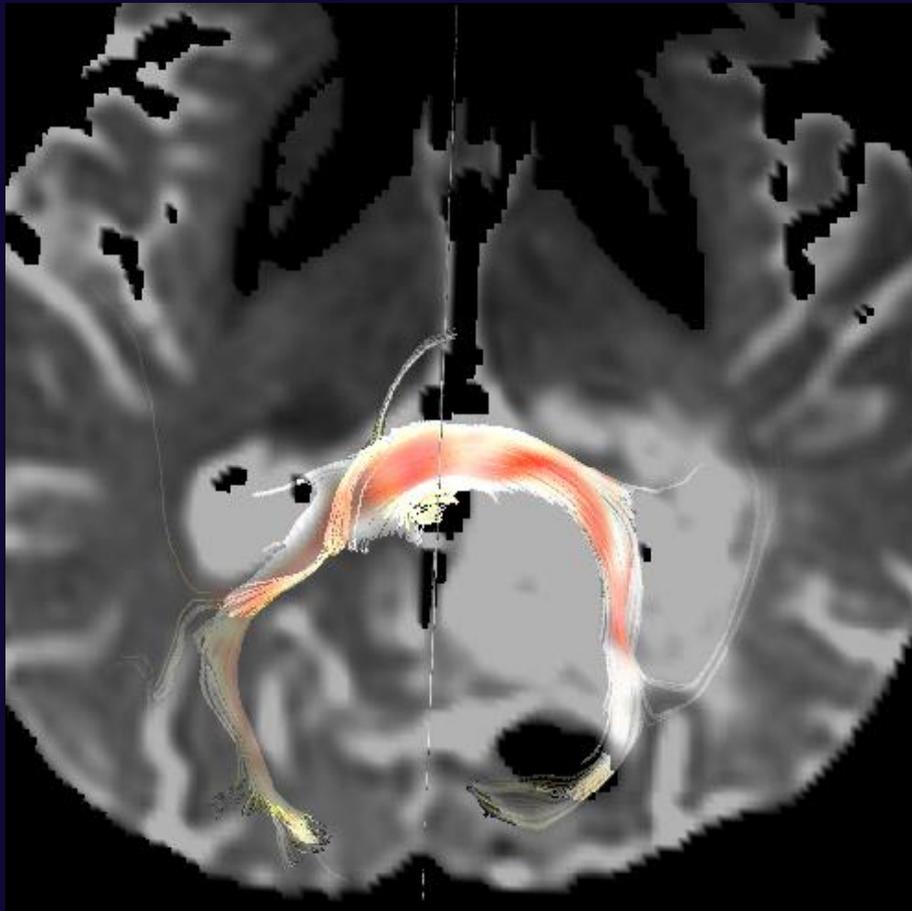
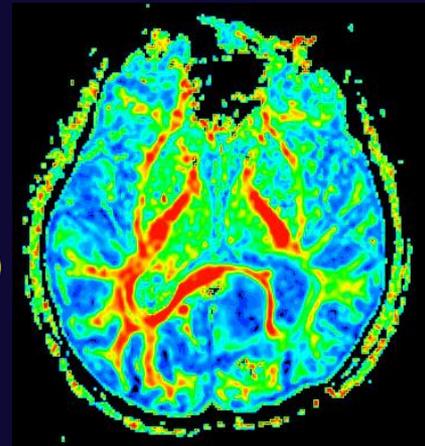
Trattografia



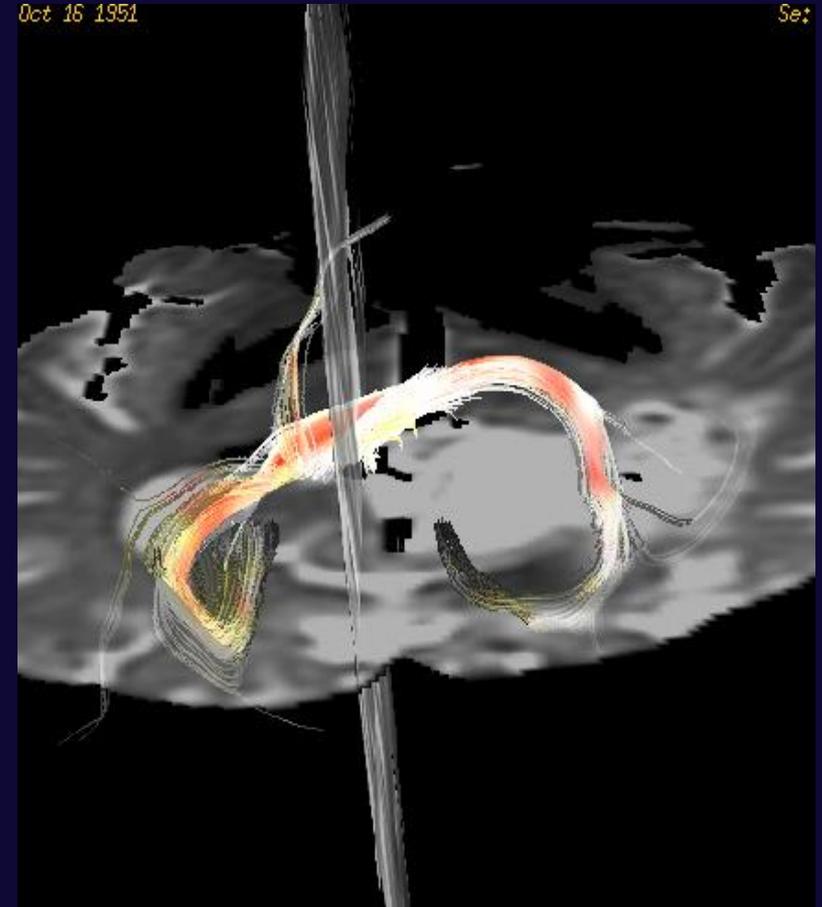
- Rappresentazione grafica del movimento delle molecole di acqua, nel volume acquisito, ricostruita a partire da una (o due) **ROI**, “connettendo” voxel con valori di anisotropia frazionale superiori ad una **soglia prefissata** (simulazione della realtà anatomica!!!)

Trattografia

(Dislocazione dello splenio del corpo calloso)

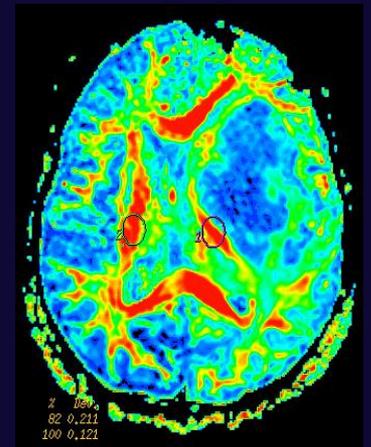


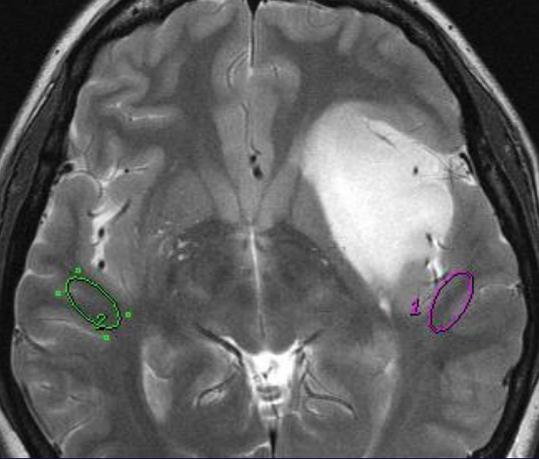
Oct 16 1951



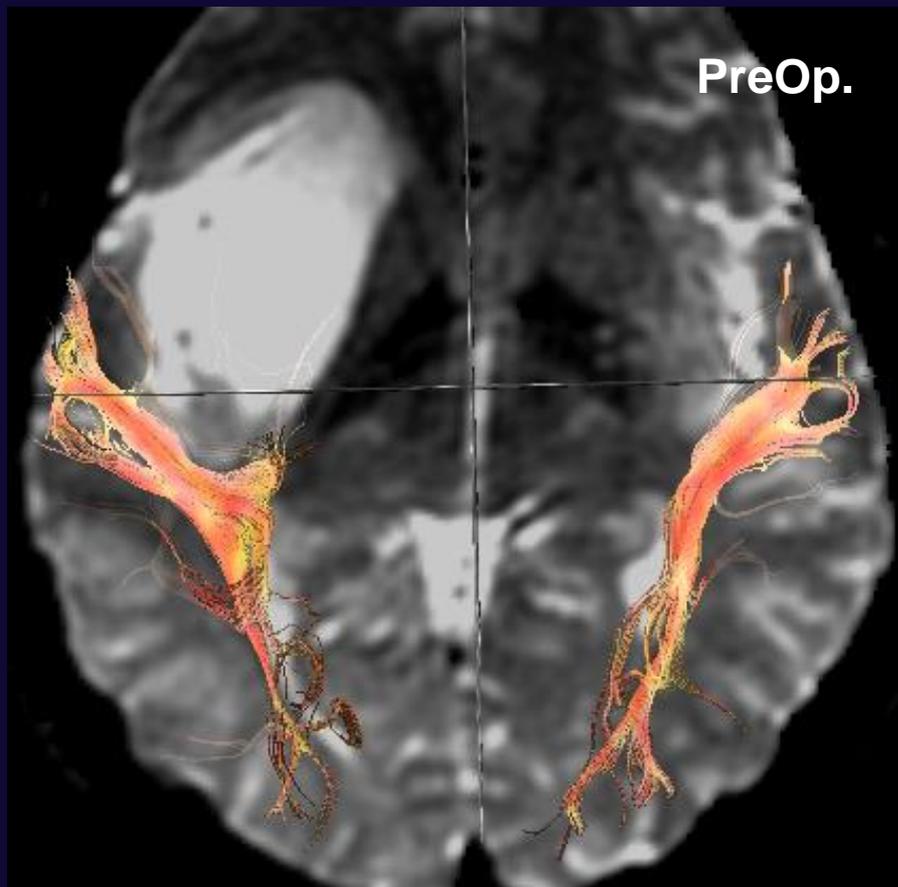
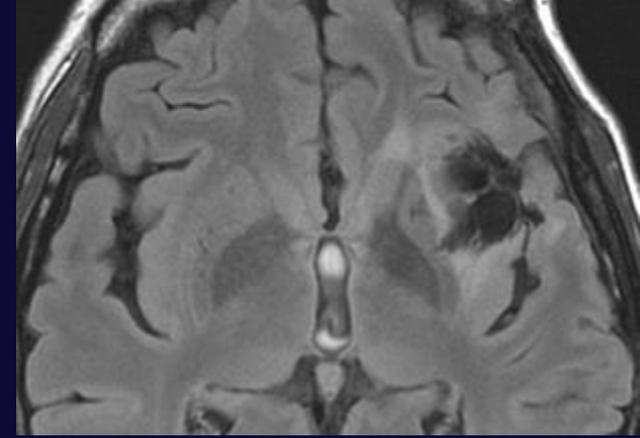
Se:

Trattografia (Dislocazione delle fibre della capsula interna)

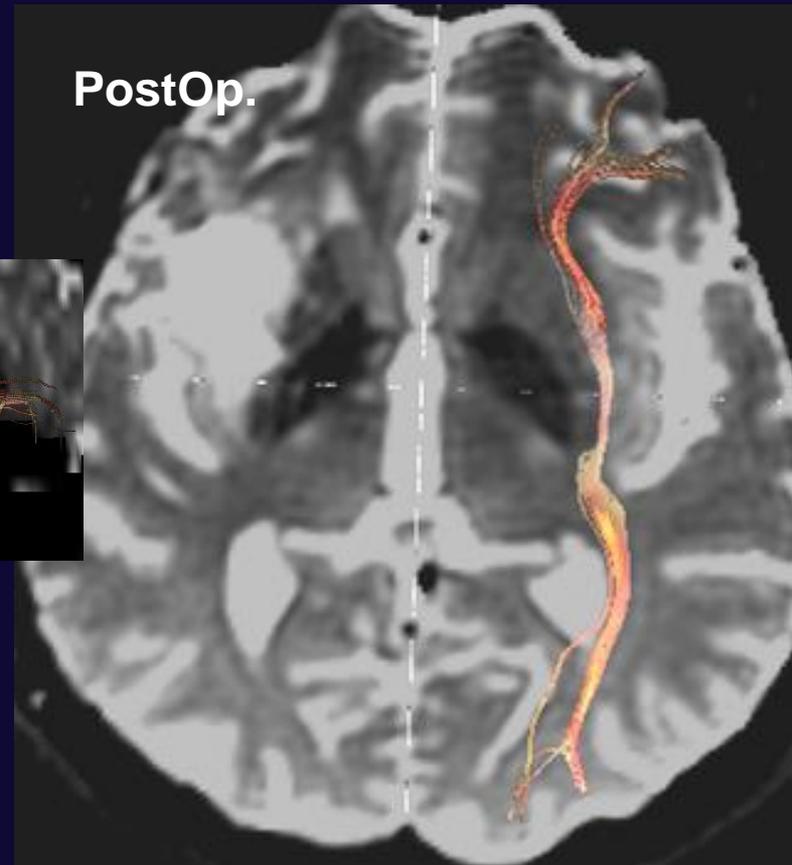
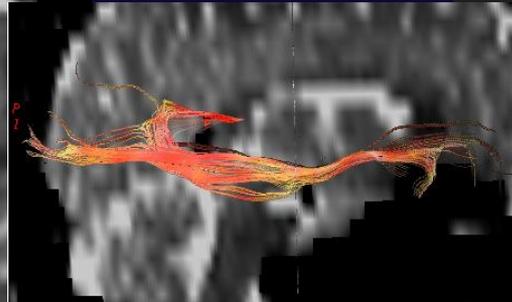
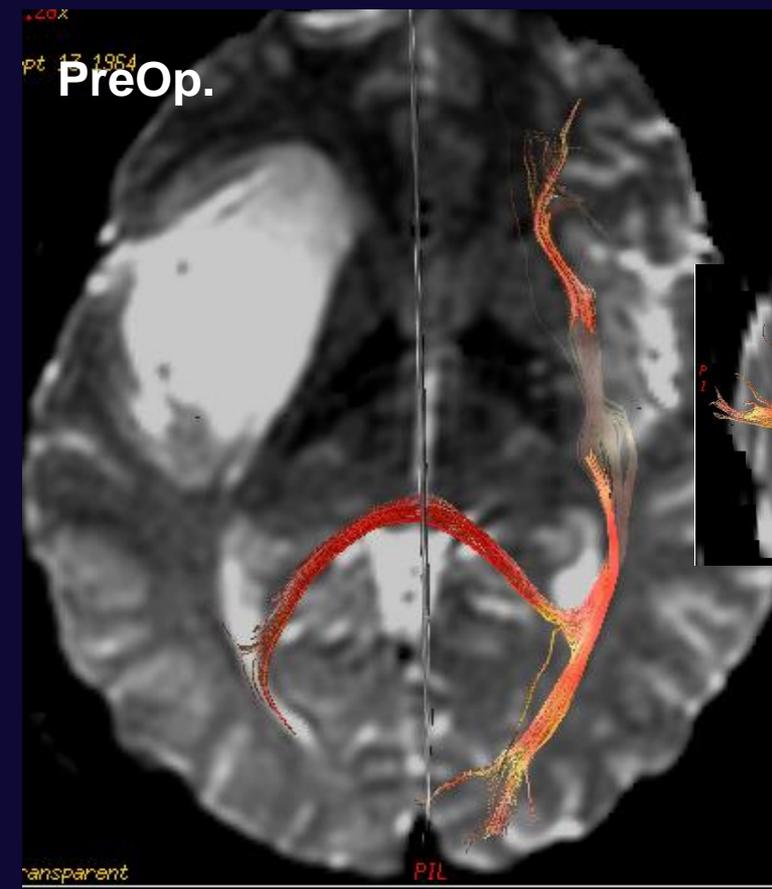
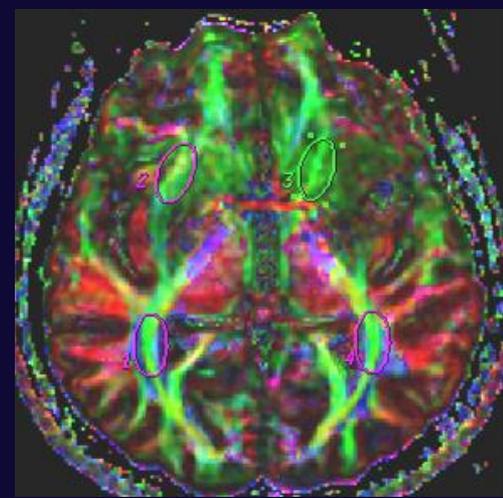
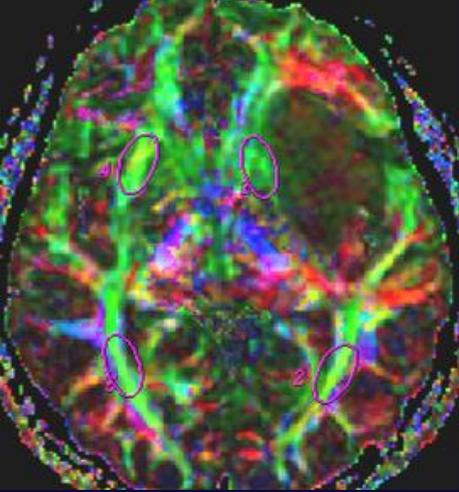




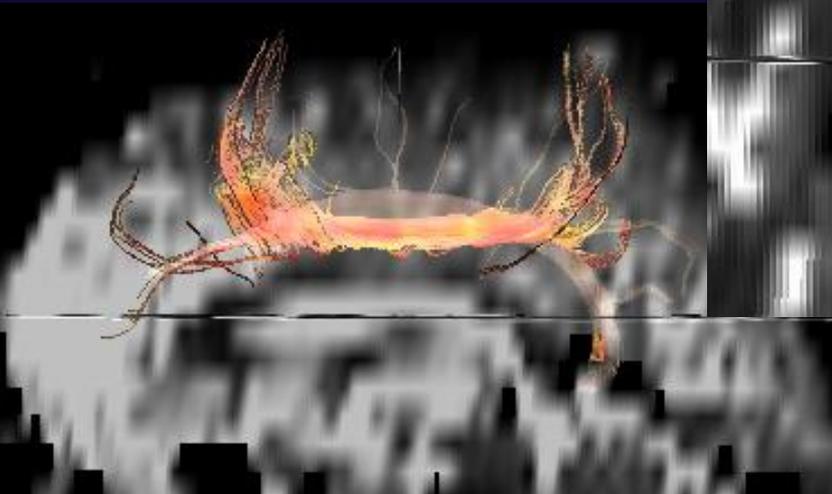
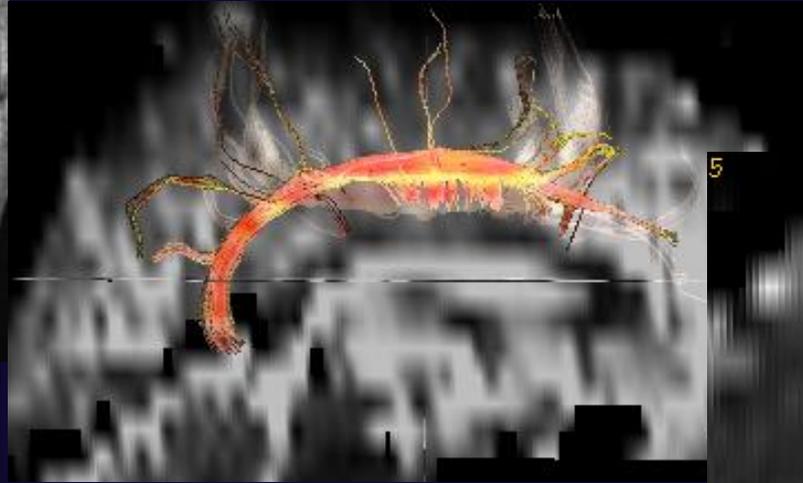
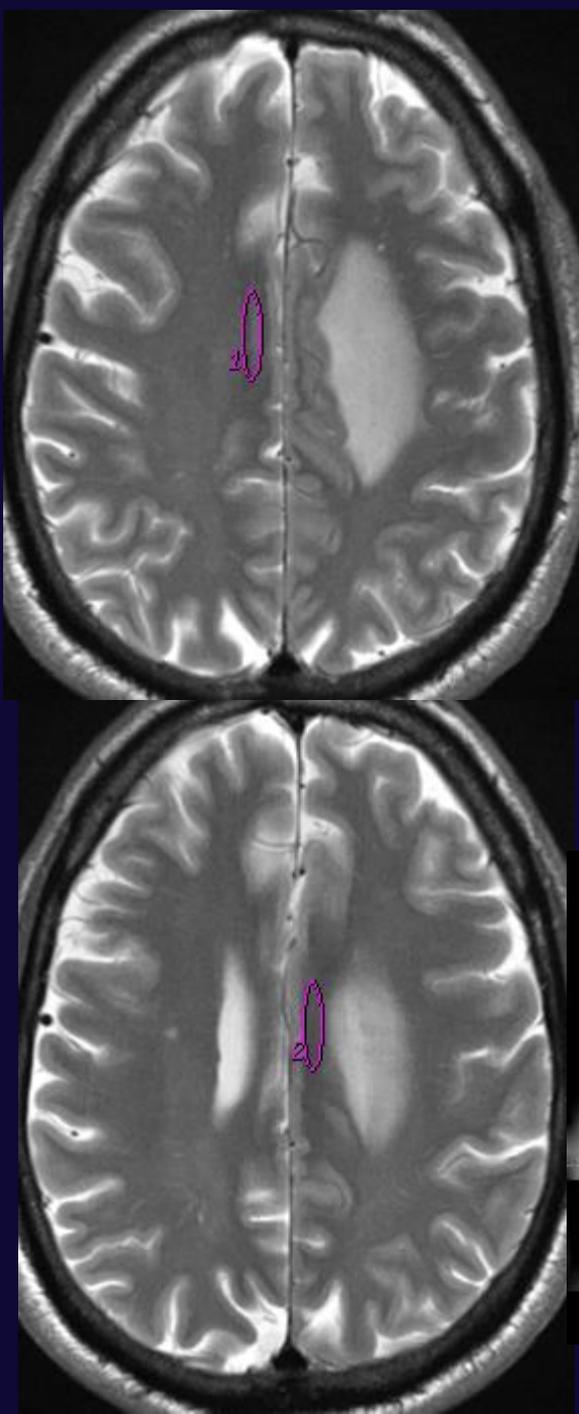
Fascicolo Longitudinale Inferiore



Fascicolo occipito-frontale Inferiore



Dislocazione del cingolo

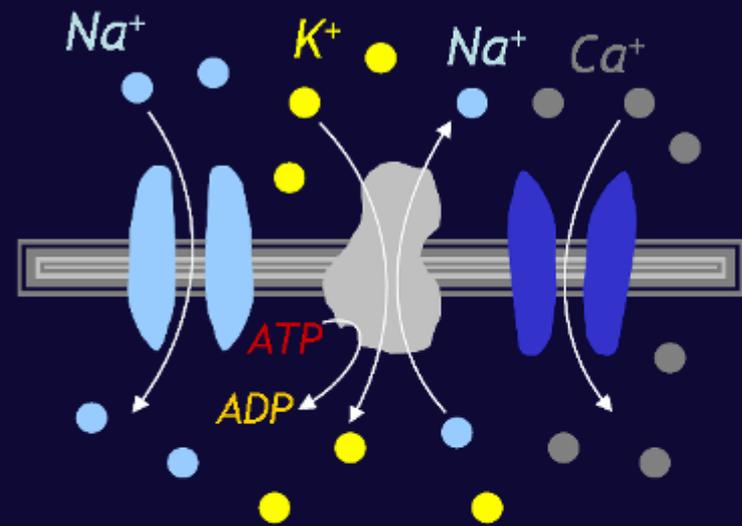
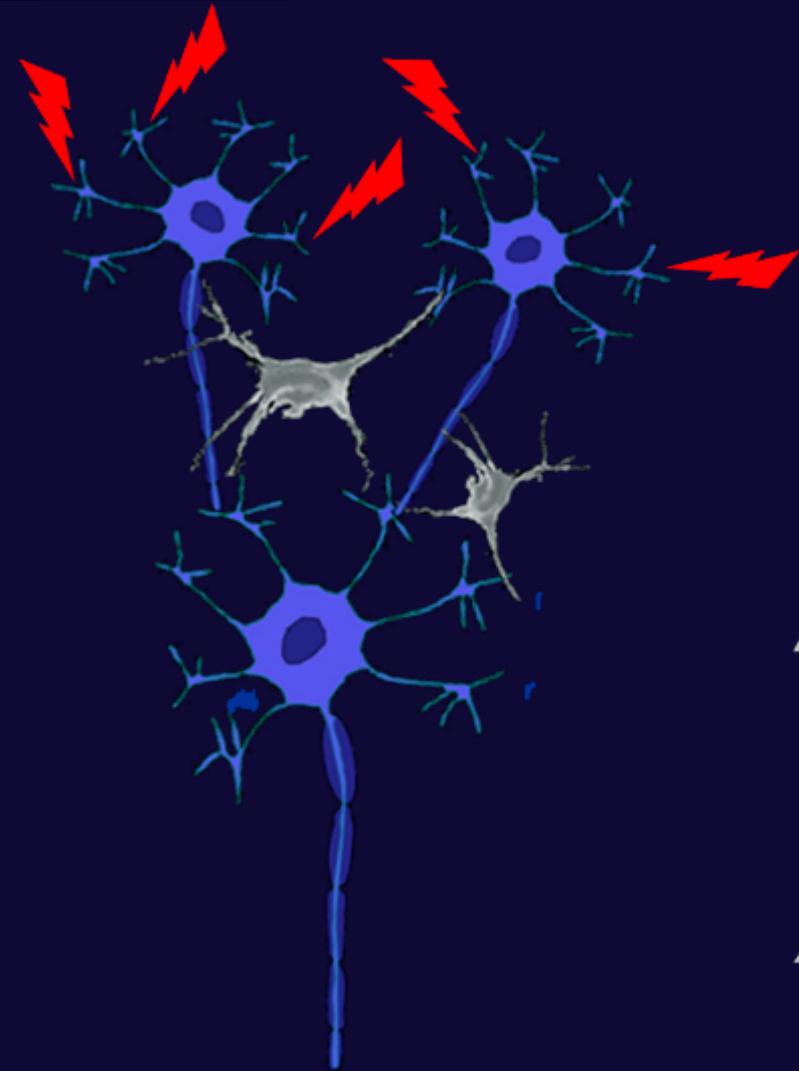


Impiego clinico

- Programmazione dell'intervento chirurgico
- Significato clinico-prognostico?

RM funzionale (fMRI)

ATTIVAZIONE CEREBRALE



↑
Glicolisi aerobica - anaerobica
Utilizzo GLUCOSIO
Estrazione O₂ dal sangue (~5%)

↑
Flusso ematico regionale (~30%)
Volume ematico regionale

ATTIVAZIONE CEREBRALE

Attività elettrica

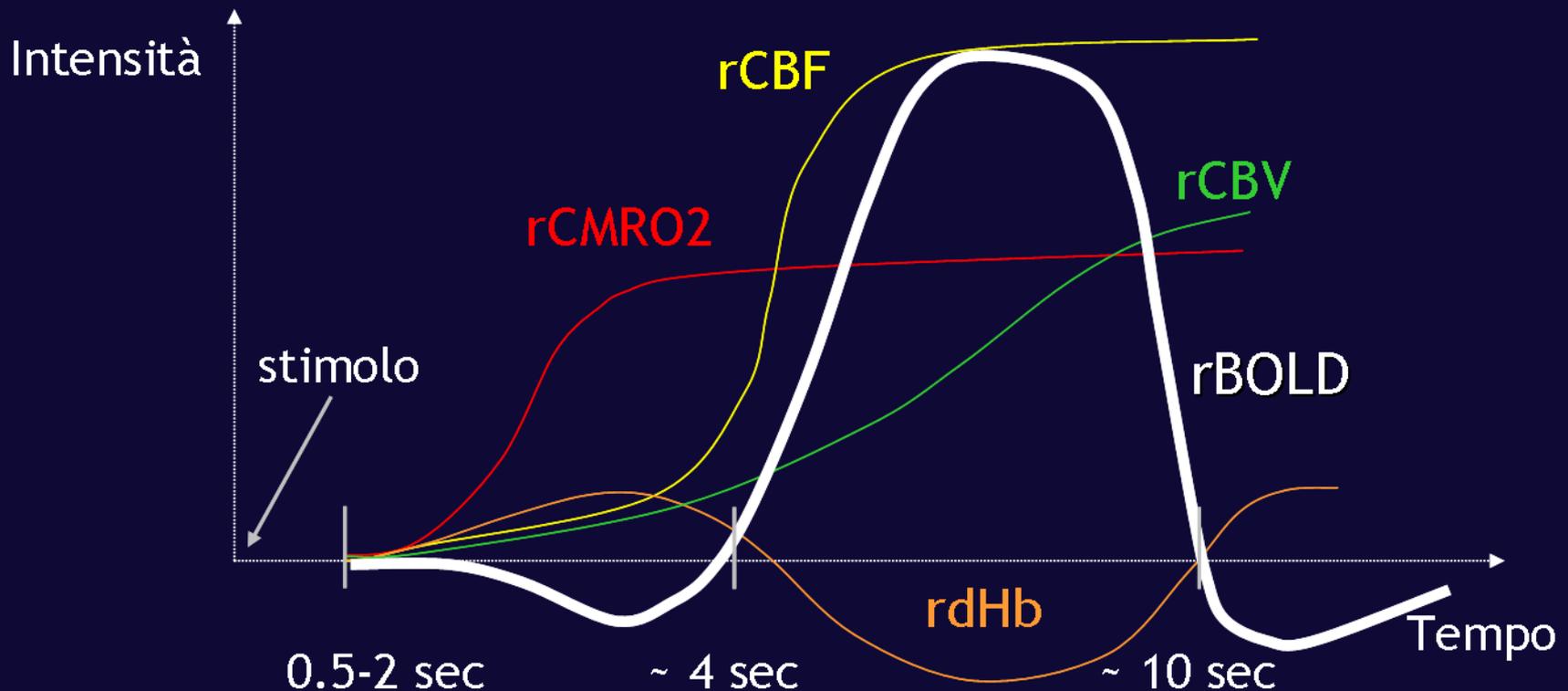
→ Elettrofisiologia - EEG - MEG

Risposta metabolica

→ FDG PET - Autoradiografia

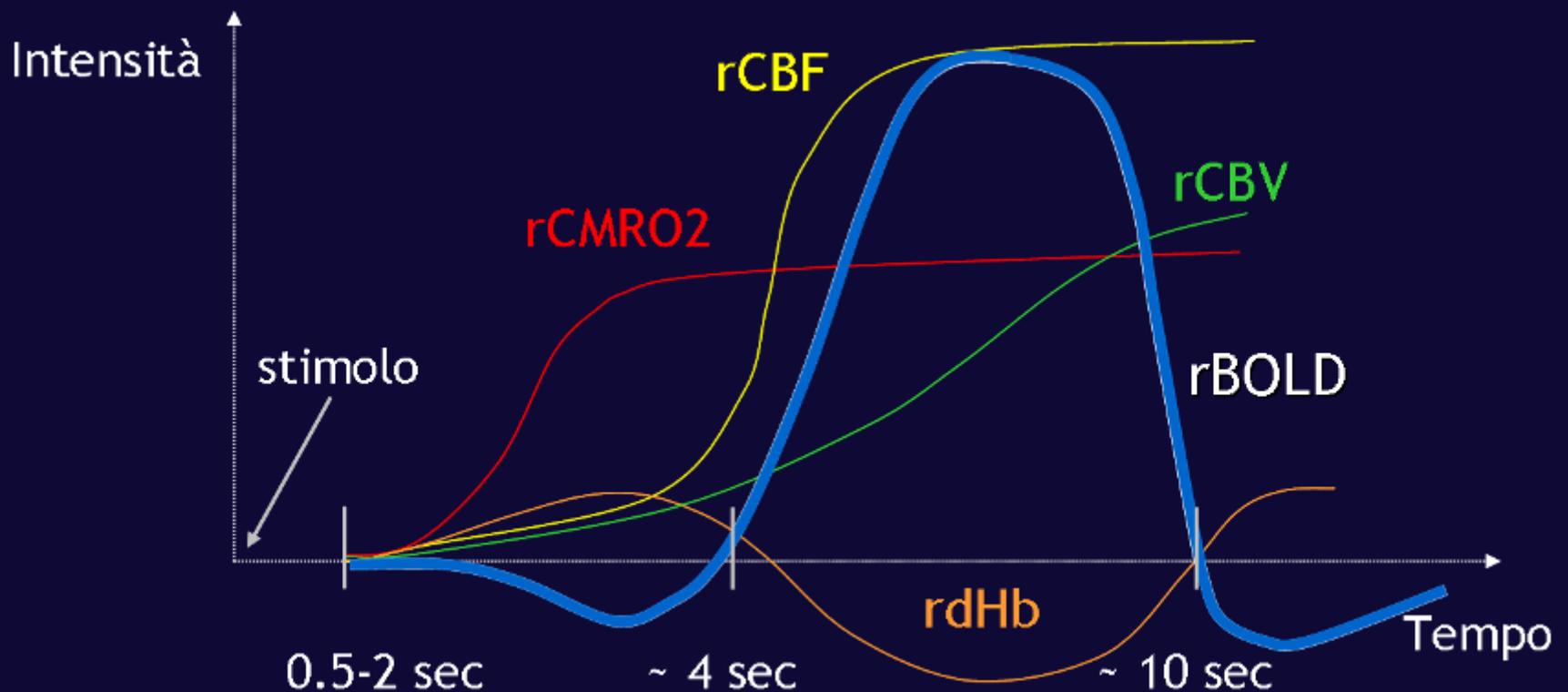
Risposta emodinamica

→ $H_2^{15}O$ PET - NIRS - fMRI

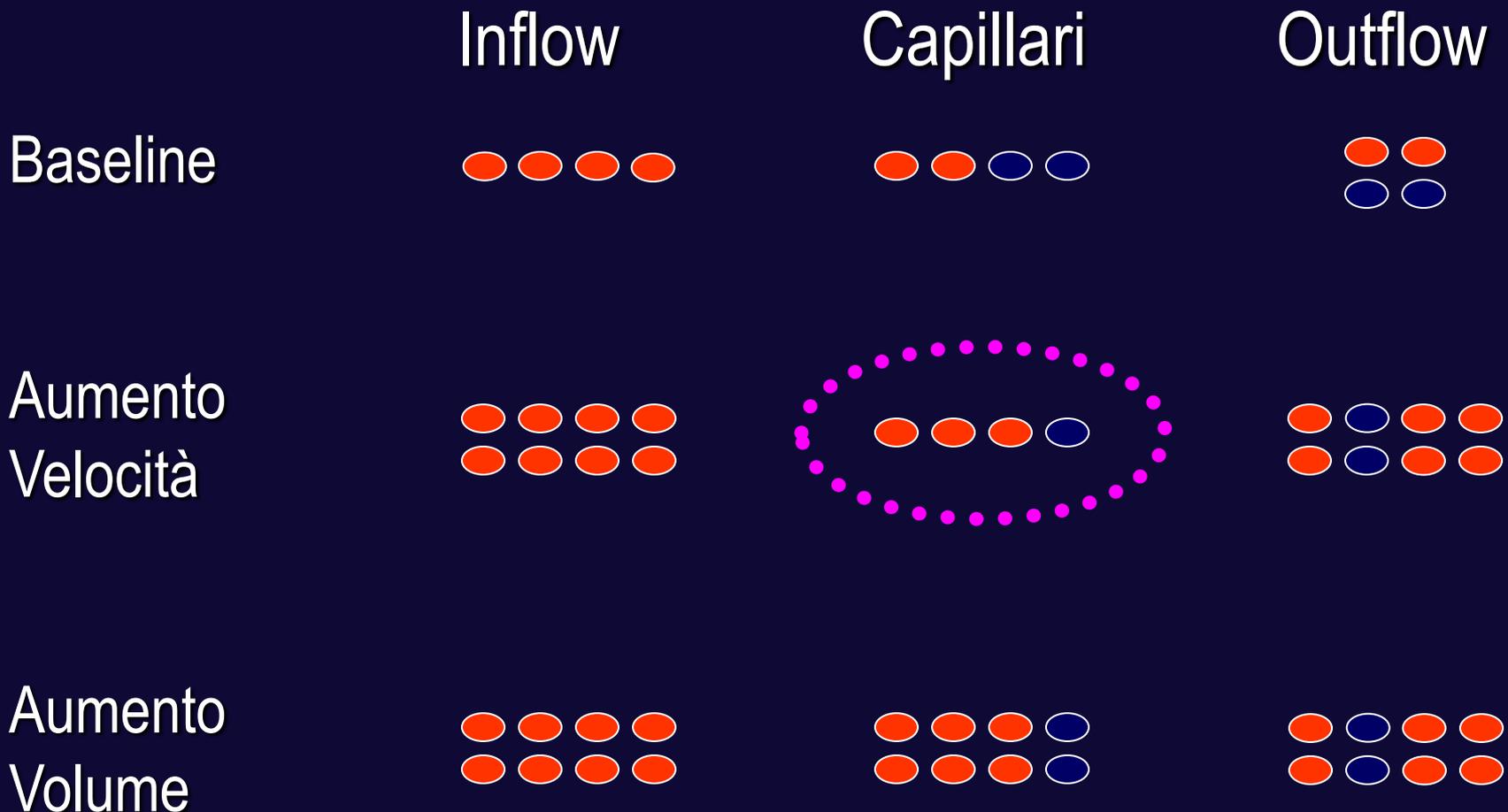


ATTIVAZIONE CEREBRALE

Blood Oxygenation Level Dependent

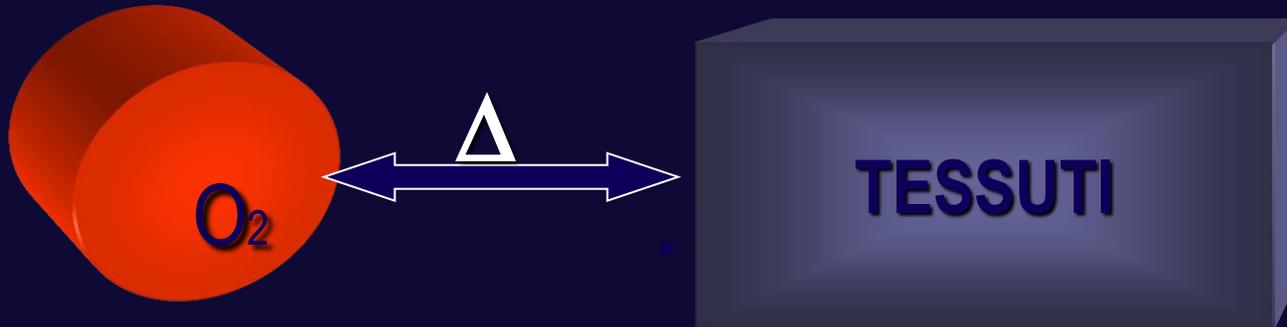


MODIFICAZIONI CBF



ASSUMENDO UN CONSUMO DI O₂ COSTANTE

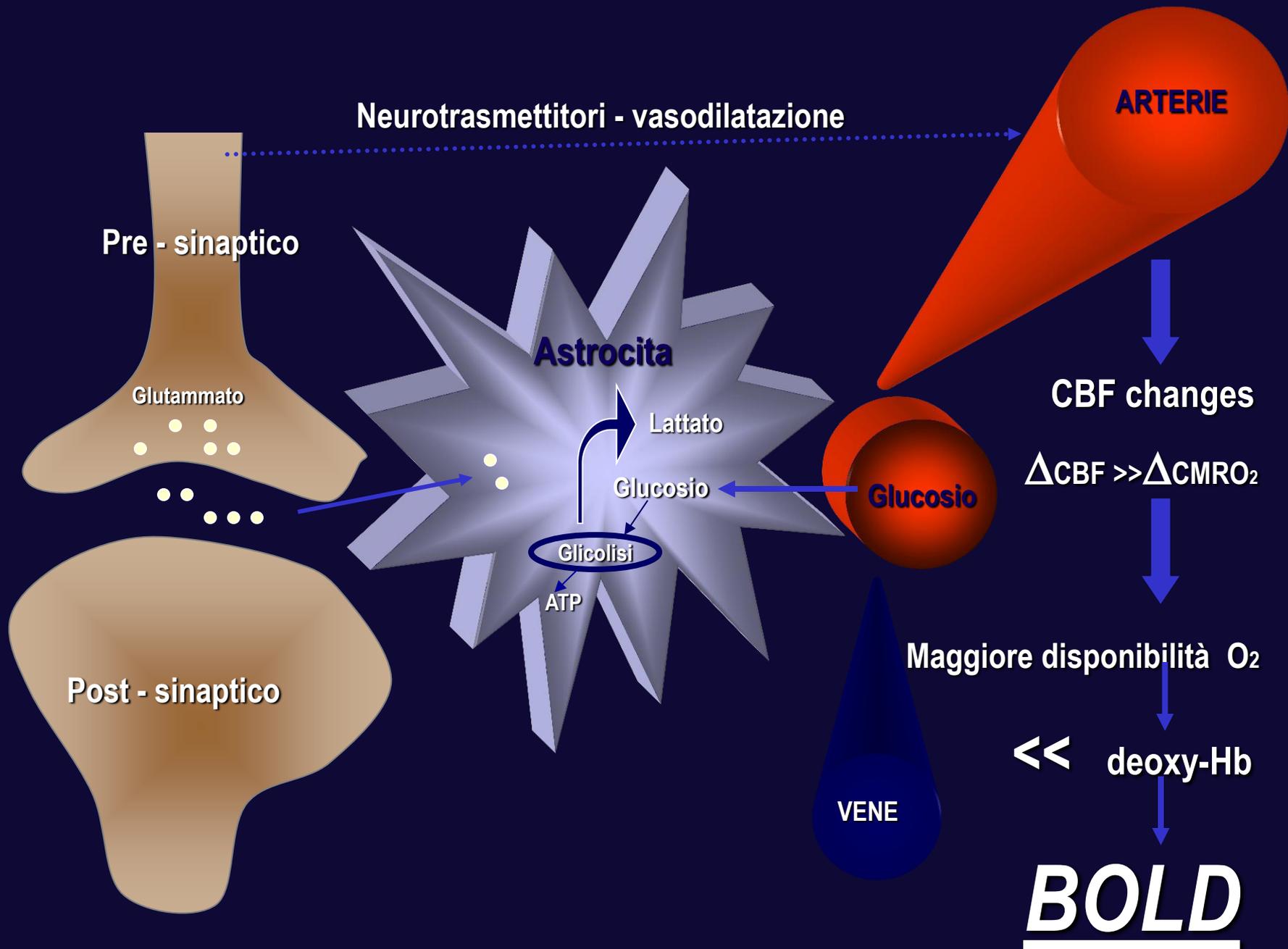
Perche' il disaccoppiamento?



A causa della incrementata velocità di flusso, la disponibilità di O_2 è superiore al suo consumo, in modo da spostare il gradiente di tensione di O_2 capillari/tessuti.

... in altre parole, diminuendo il tempo di transito nel letto capillare, la frazione di estrazione di O_2 diminuisce.

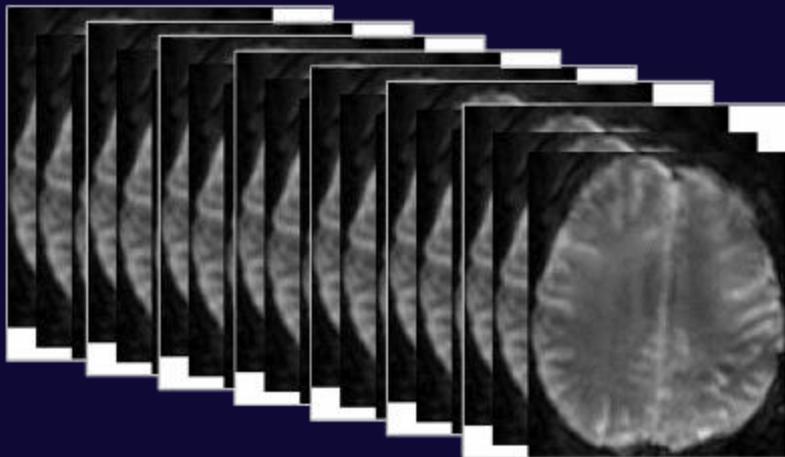




ATTIVAZIONE CEREBRALE - fMRI

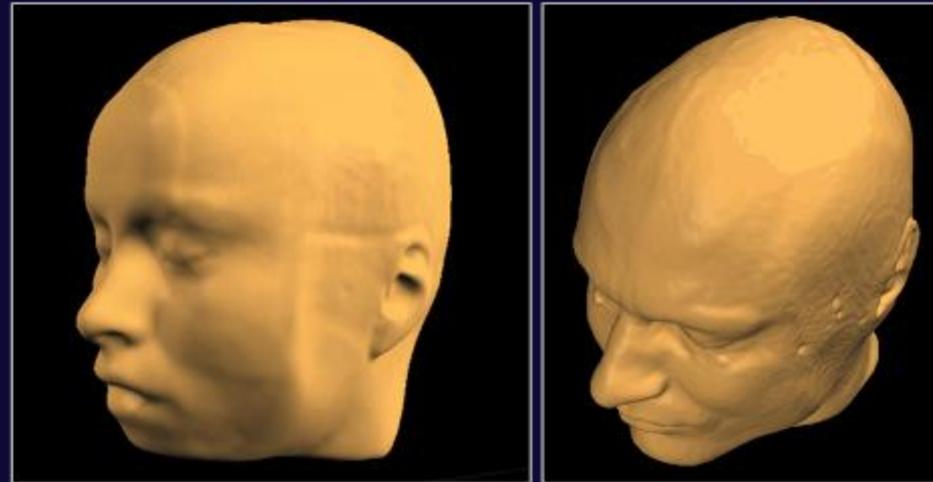
Risoluzione temporale

- *Acquisizione ecoplanare (EPI)*
GE T2* ($1\text{sec} \leq TR \leq 3\text{sec}$)
- *Almeno 50 volumi per condizione (5x10)*
- *Matrice 64x64 o 128x128*
- *Risoluzione 3x3x3 - 1.75x1.75x5*

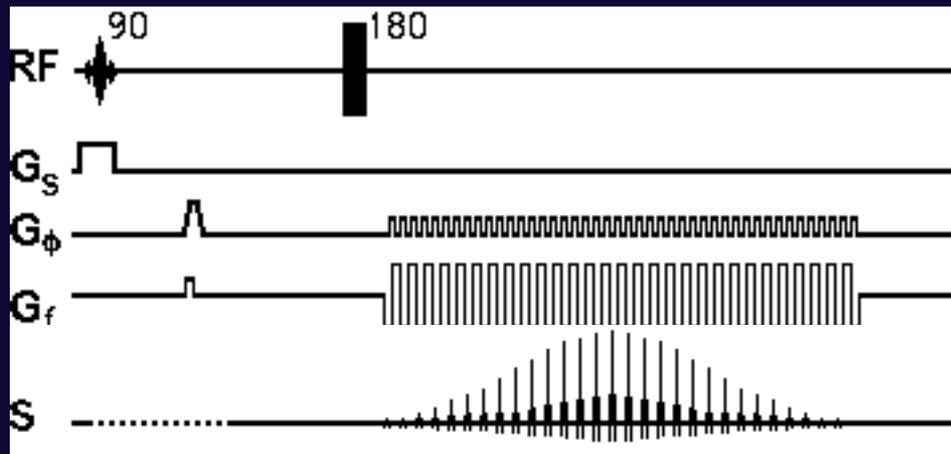


Risoluzione spaziale

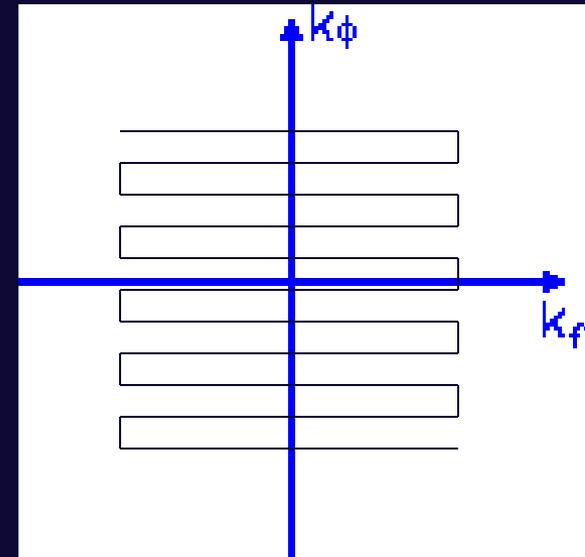
- *Acquisizione anatomica ad alta risoluzione (1x1x1mm)*
T1w 3D Fast Spoiled Gradient Echo
- *Matrice 256x256*



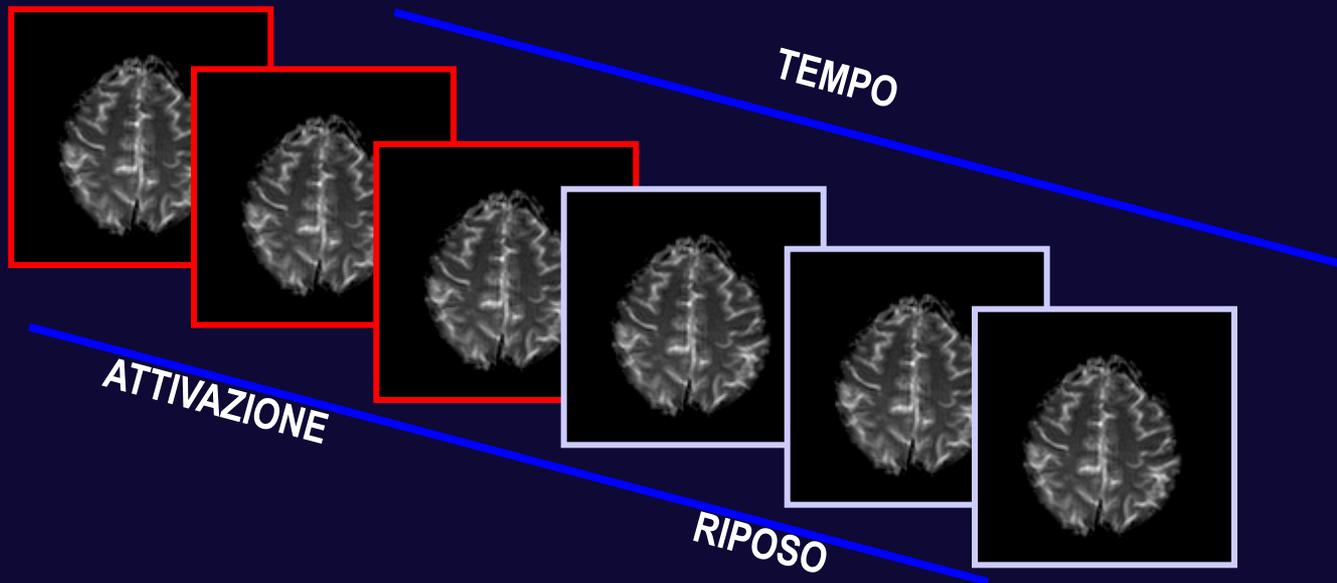
L'IMAGING ULTRAVELOCE: ECHO PLANAR



Per poter eseguire studi di attivazione corticale e' necessario che l'apparecchiatura RM possieda adeguate caratteristiche Hardware (gradienti veloci, GRE-EPI imaging, memoria fissa....)



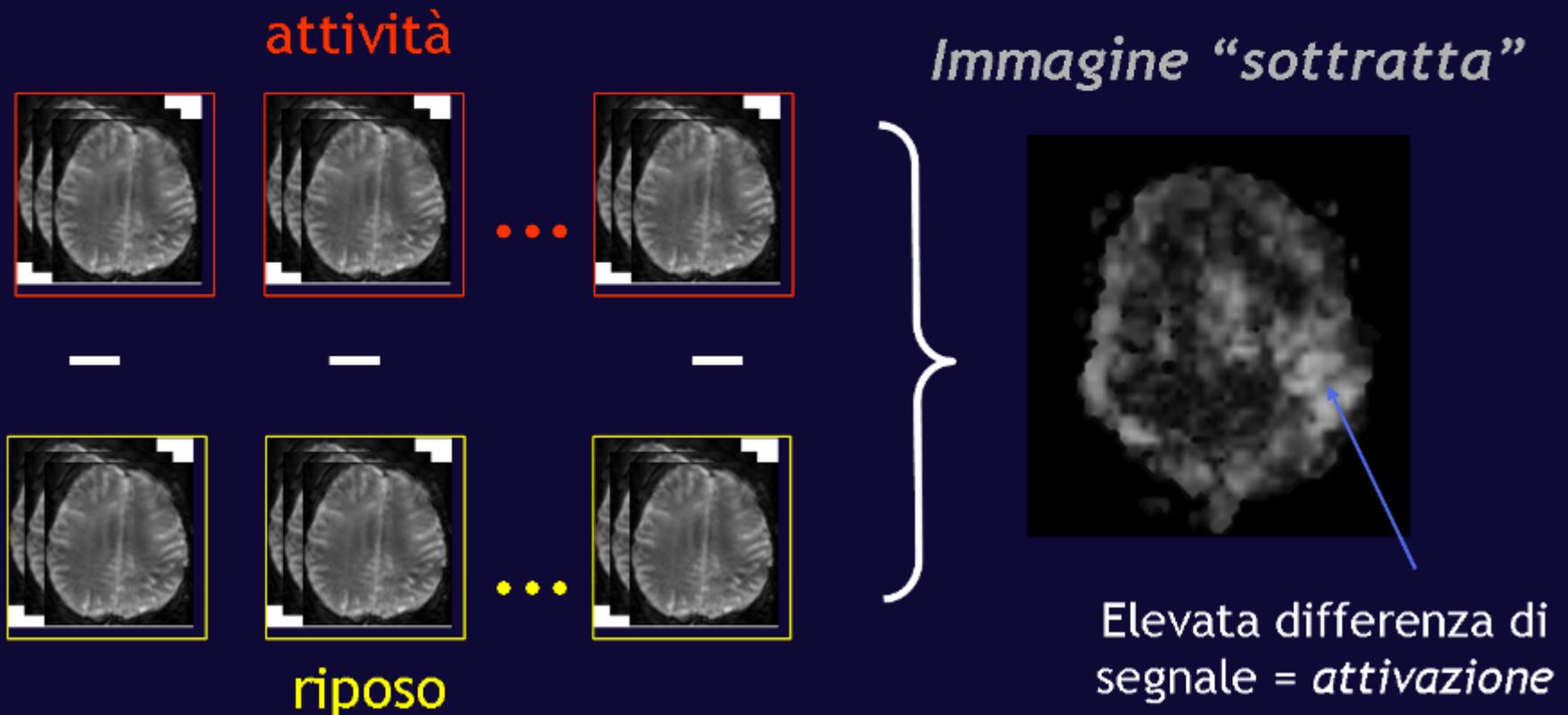
Le slices posizionate per coprire l'intero cervello vengono "fotografate" tutte insieme, molte volte per tutta la durata dell'acquisizione RM



Questo e' il motivo per cui si preferisce sacrificare la risoluzione spaziale a vantaggio di quella temporale

ATTIVAZIONE CEREBRALE - fMRI

Le regioni cerebrali attivate possono essere riconosciute mediante **sottrazione** delle serie funzionali acquisite in condizioni di **riposo** con quelle durante **l'esecuzione del compito**.



Cosa serve ?

Attrezzature e programmi di
stimolazione



Tools per registrazione delle risposte

Pulsantiere



Trackball



Joystick



Forcegrip



Cosa serve ?

Skill informatico/statistico

Softwares di analisi

SPM

AFNI

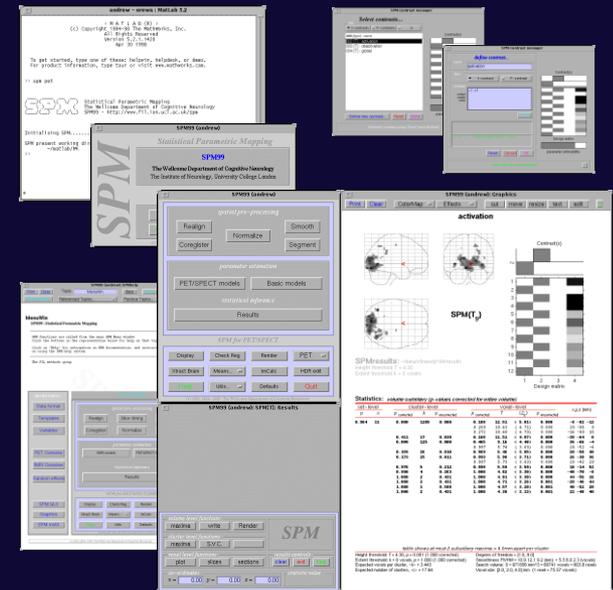
MEDx

FSL

MRICro

IDL

In-house scripts & programs



ATTIVAZIONE CEREBRALE - fMRI

Distorsioni EPI

*Rumore da alta
frequenza*

Device di stimolazione Rumore nelle acquisizioni

Rumore dei gradienti

*Movimenti
del paziente*

Segnale fMRI

*Segnale
fisiologico
non-BOLD*

Respirazione

Battito cardiaco

Segnali neuronali

***Contrasto BOLD
(contrasto funzionale)***

*Segnale non neuronale
(astrociti)*

*Non correlati
con il task*

*Processi cognitivi
task-related
Target dello studio*

fMRI PREPROCESSING

- *3D Motion correction*
- *Smoothing spaziale*
- *Correzione dello scan time delle slice*
- *Smoothing temporale (temporal filtering)*
- *Normalizzazione*

fMRI POSTPROCESSING

- *Analisi statistica dei dati*
- *Elaborazione mappe parametriche statistiche delle variazioni del segnale*

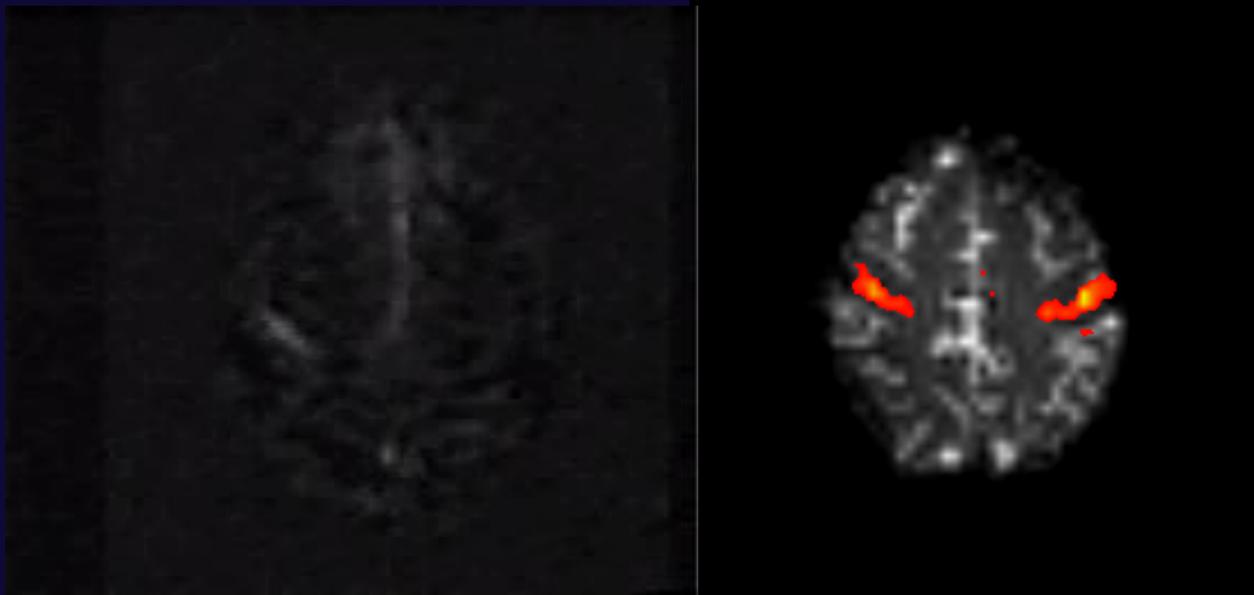
*Hypothesis driven
General Linear Model*

- *Richiedono una funzione di riferimento “a priori” dell’andamento atteso della risposta emodinamica allo stimolo*
- *Le mappe misurano il grado di similitudine tra il time-course del segnale in un voxel e la risposta emodinamica attesa*

*Data driven
Independent
Component Analysis*

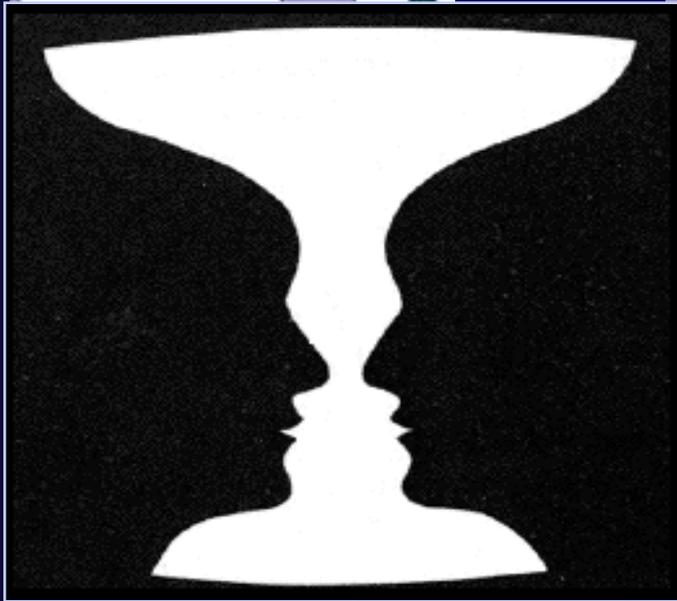
- *L’analisi ICA **non** richiede informazioni a priori sulle dinamiche spazio-temporali attese*
- *Valuta le correlazioni inter-regionali del segnale BOLD e decompone il volume funzionale in componenti spaziali statisticamente indipendenti*

I paradigmi sperimentali



Ovviamente è necessario indurre una funzione cerebrale !

I paradigmi sperimentali



Famous Nonfamous (Target)

WORKING
FAMILIAR
VISUAL
PERCEPTION
DISCRIMINATION

Altrettanto ovviamente il paradigma va costruito in base allo studio !

Paradigmi sperimentali

- **Funzioni motorie (pianificazione prechirurgica)**
 - Finger tapping
 - Flesso-estensione piede
 - Protrusione labbra
- **Funzioni cognitive**
 - Memoria (working memory)
 - Interferenza
- **Funzioni sensoriali**
 - Stimolazione mano-piede
- **Funzioni emotive**
- **Funzione uditiva e visiva**
- **Studi farmacologici**

Applicazioni: evoluzione storica

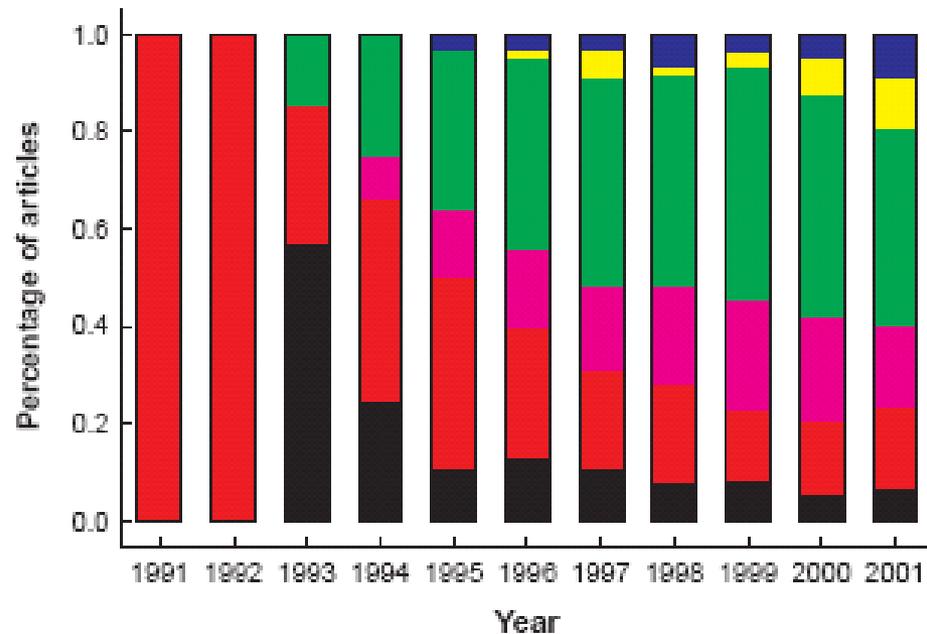
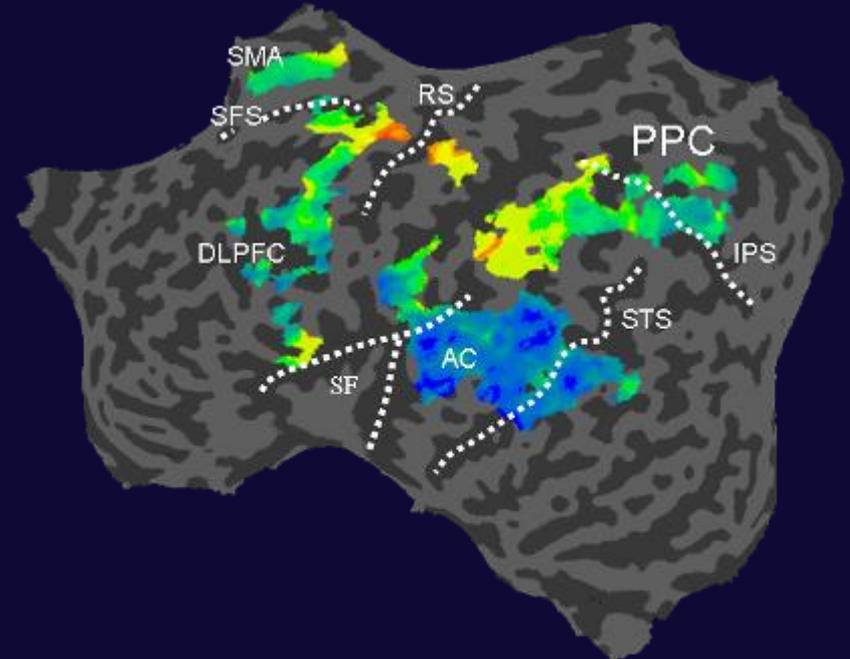
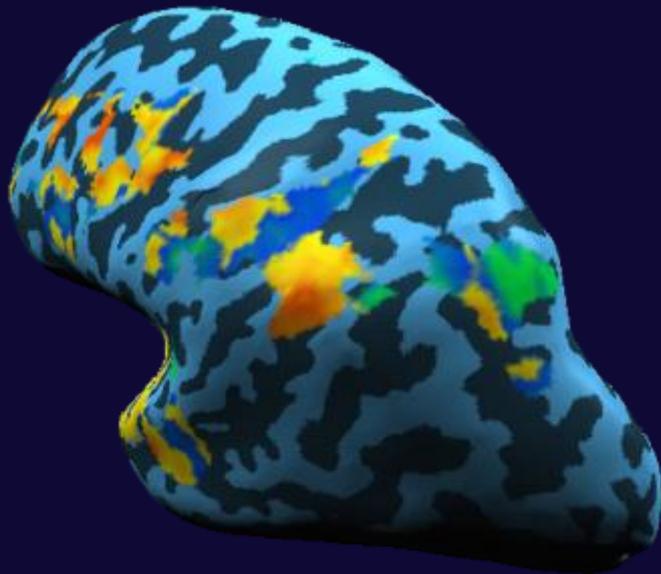
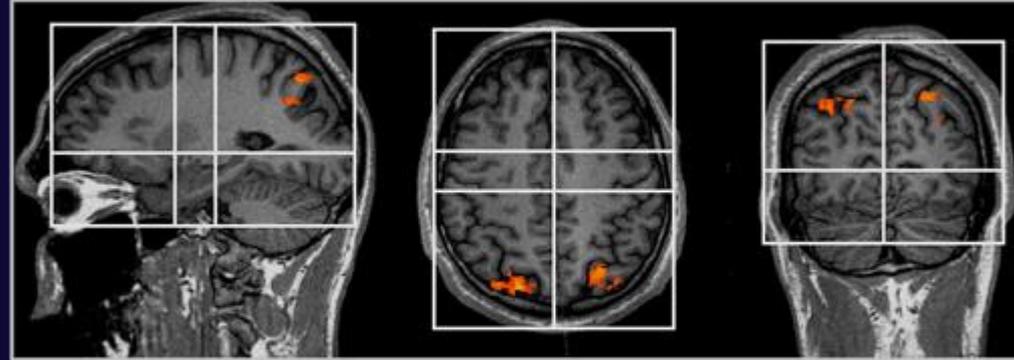
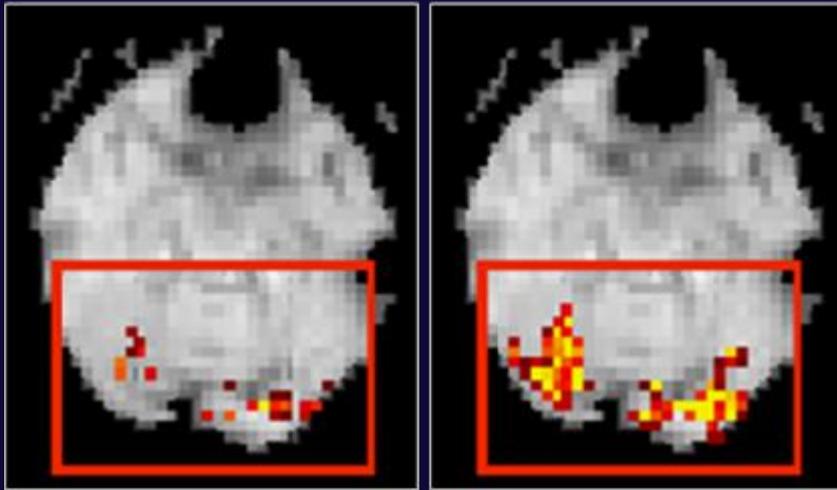


Fig. 2. Articles in each neurobehavioral classification per the total number of articles of those classifications published in each year: motor (black), primary sensory (red), integrative sensory (violet), basic cognition (green), higher-order cognition (yellow), emotion (blue).

nature neuroscience • volume 6 no 3 • march 2003

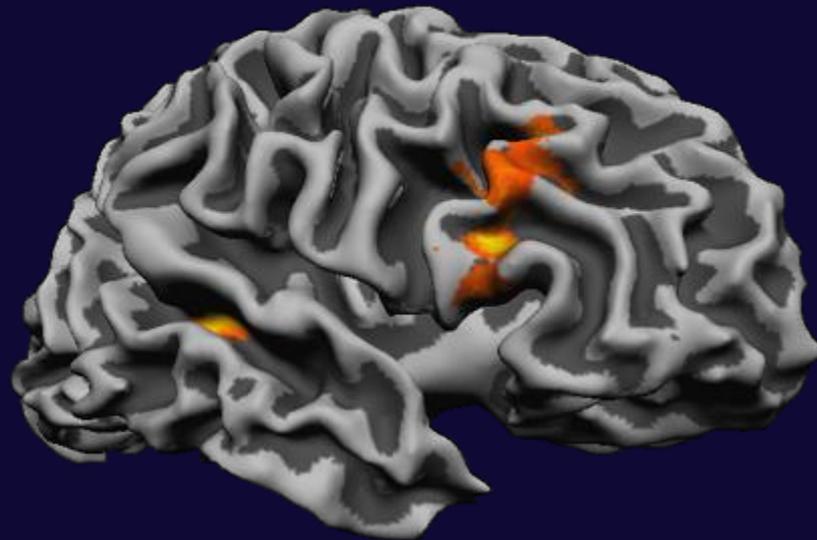
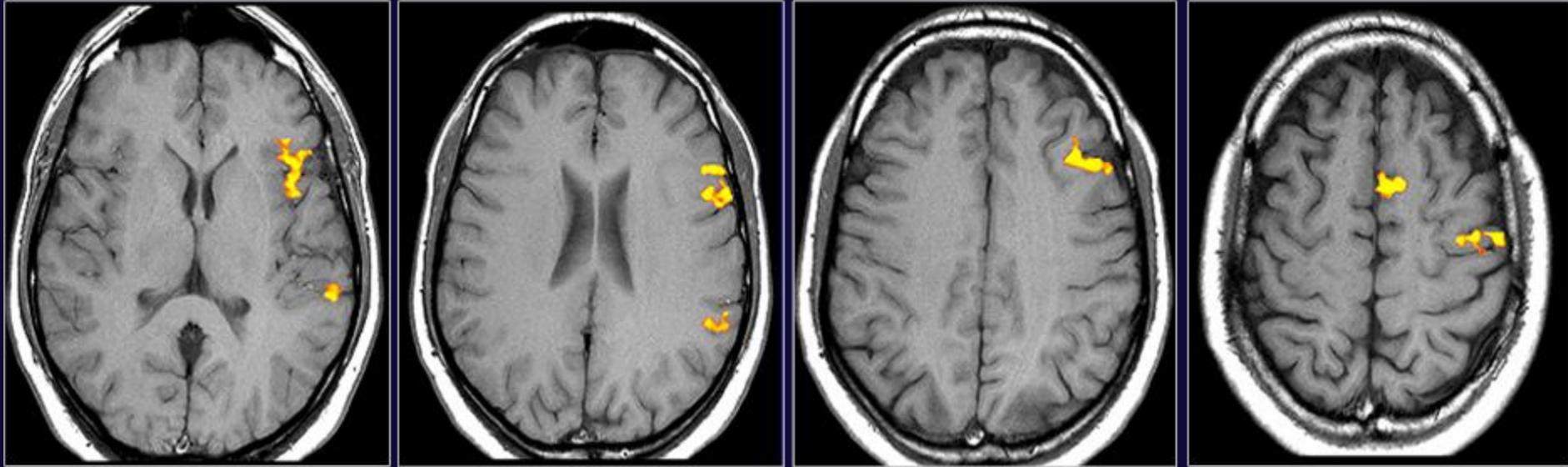
ATTIVAZIONE CEREBRALE - fMRI

Visualizzazione delle aree di attivazione



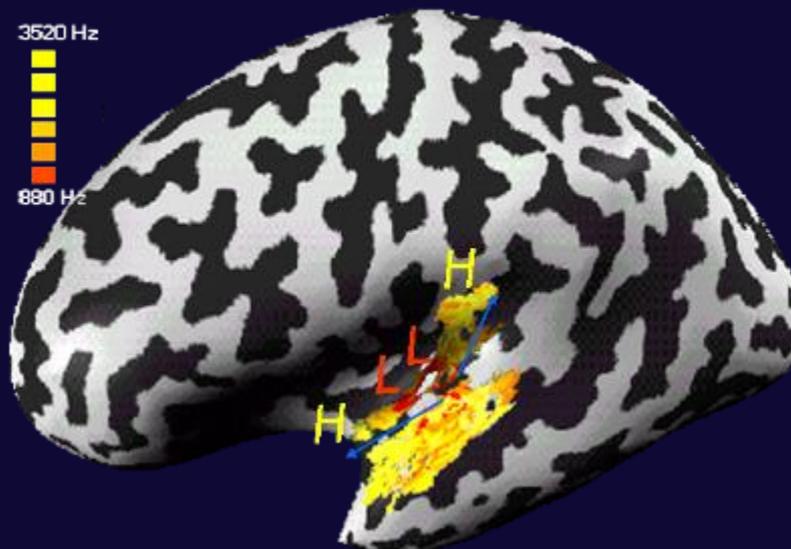
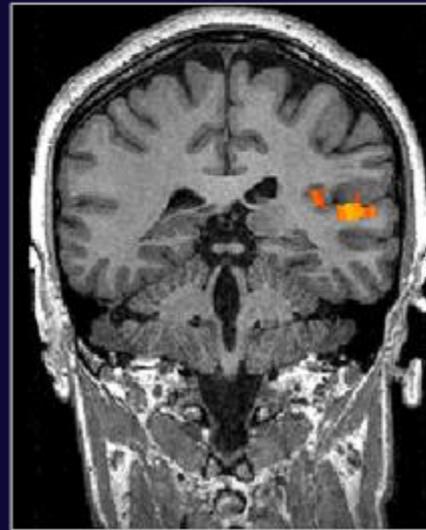
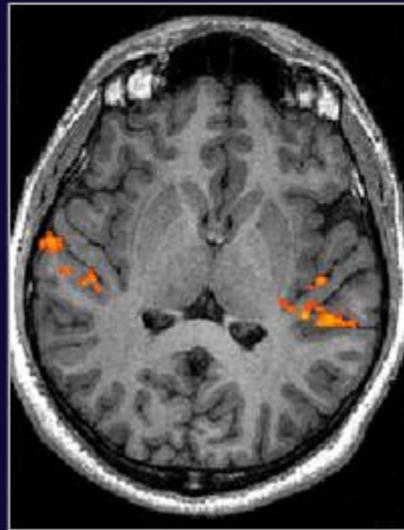
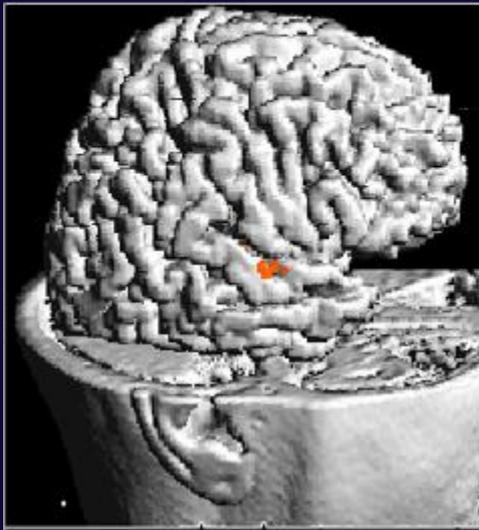
ATTIVAZIONE CEREBRALE - fMRI

aree del linguaggio - mappa fMRI



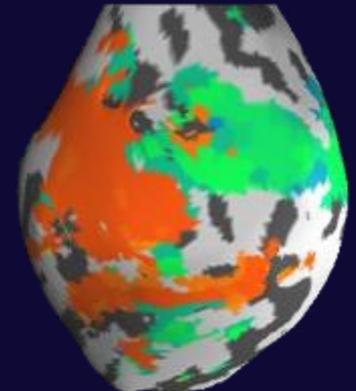
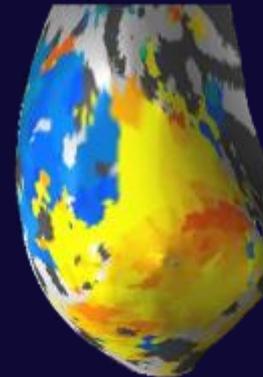
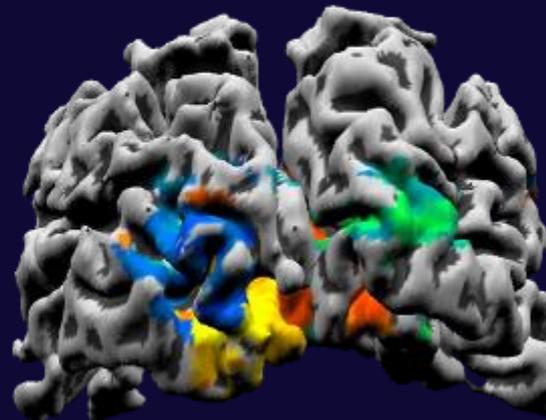
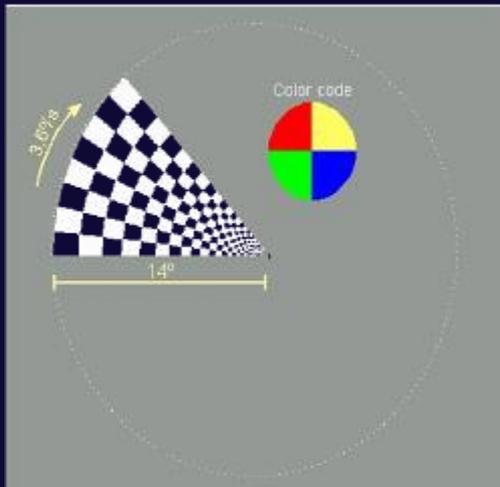
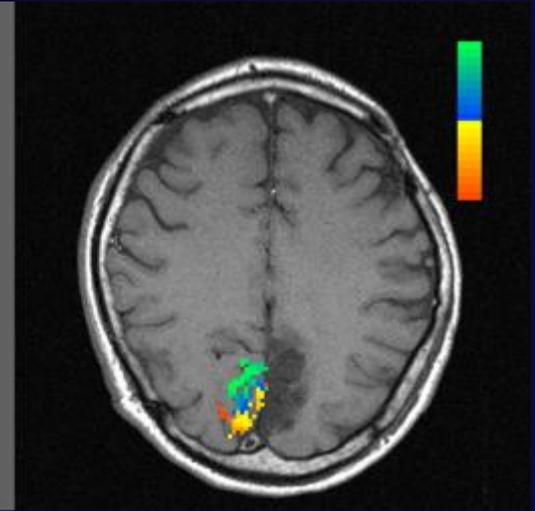
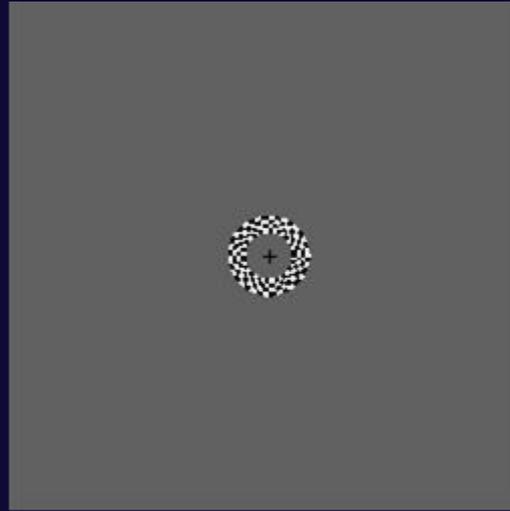
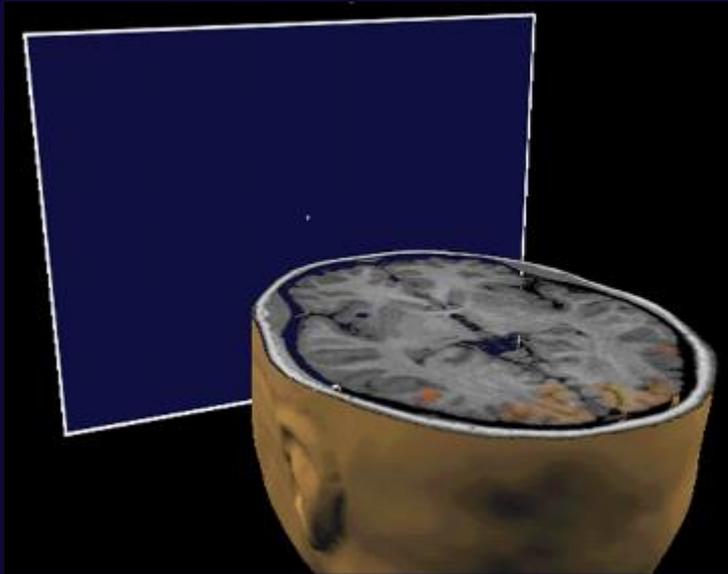
ATTIVAZIONE CEREBRALE - fMRI

aree uditive - mappa tonotopica fMRI



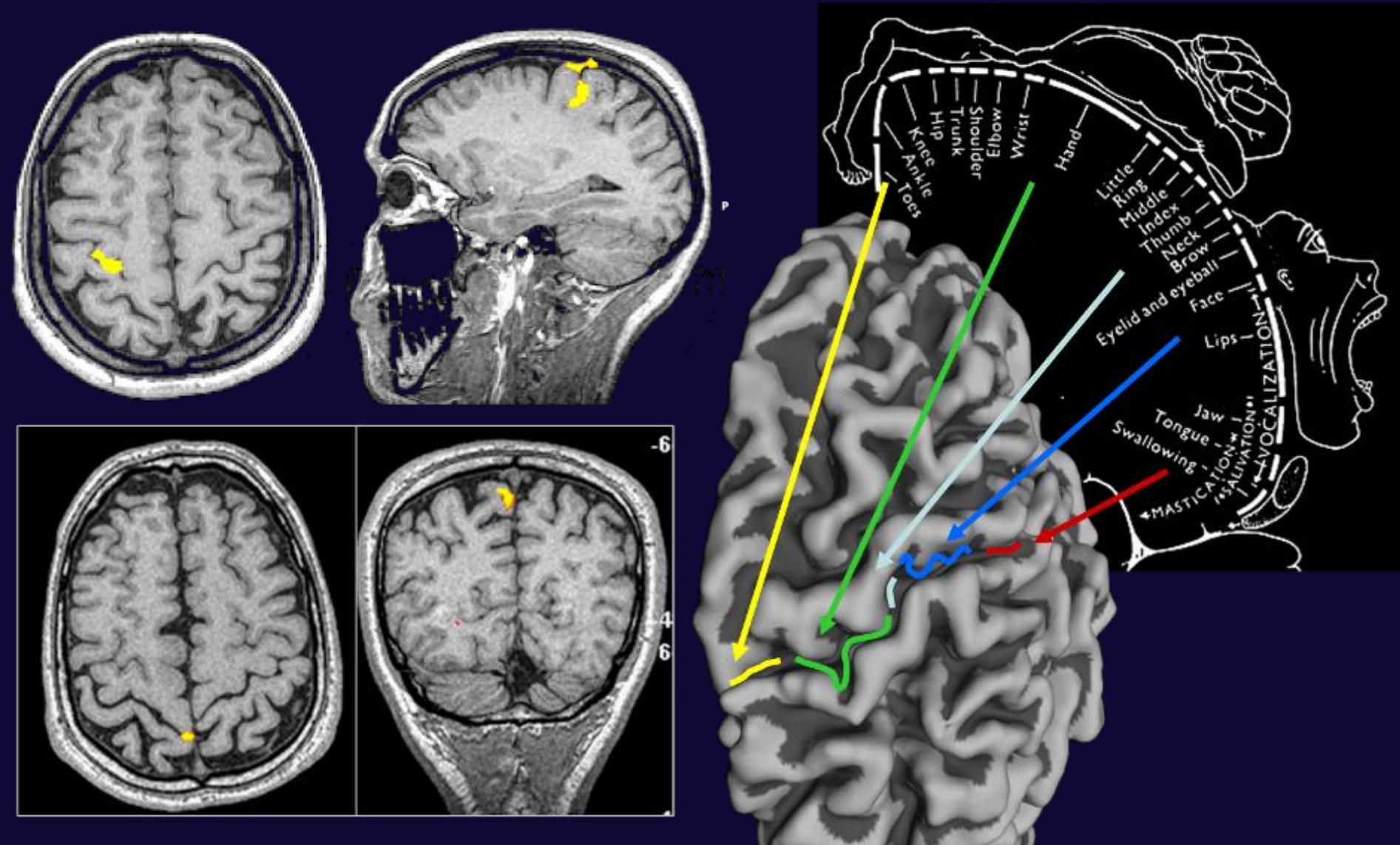
ATTIVAZIONE CEREBRALE - fMRI

aree visive - mappa retinotopica fMRI



ATTIVAZIONE CEREBRALE - fMRI

aree motorie - mappa somatotopica fMRI



fMRI APPLICAZIONI

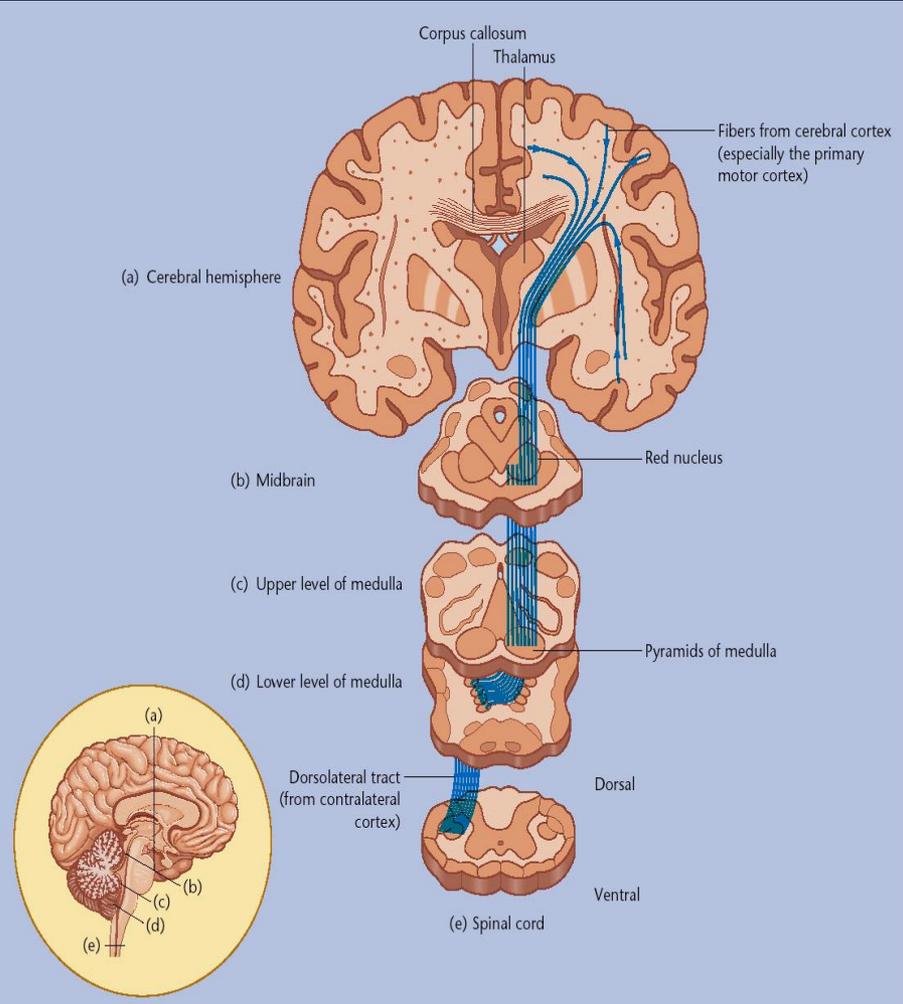
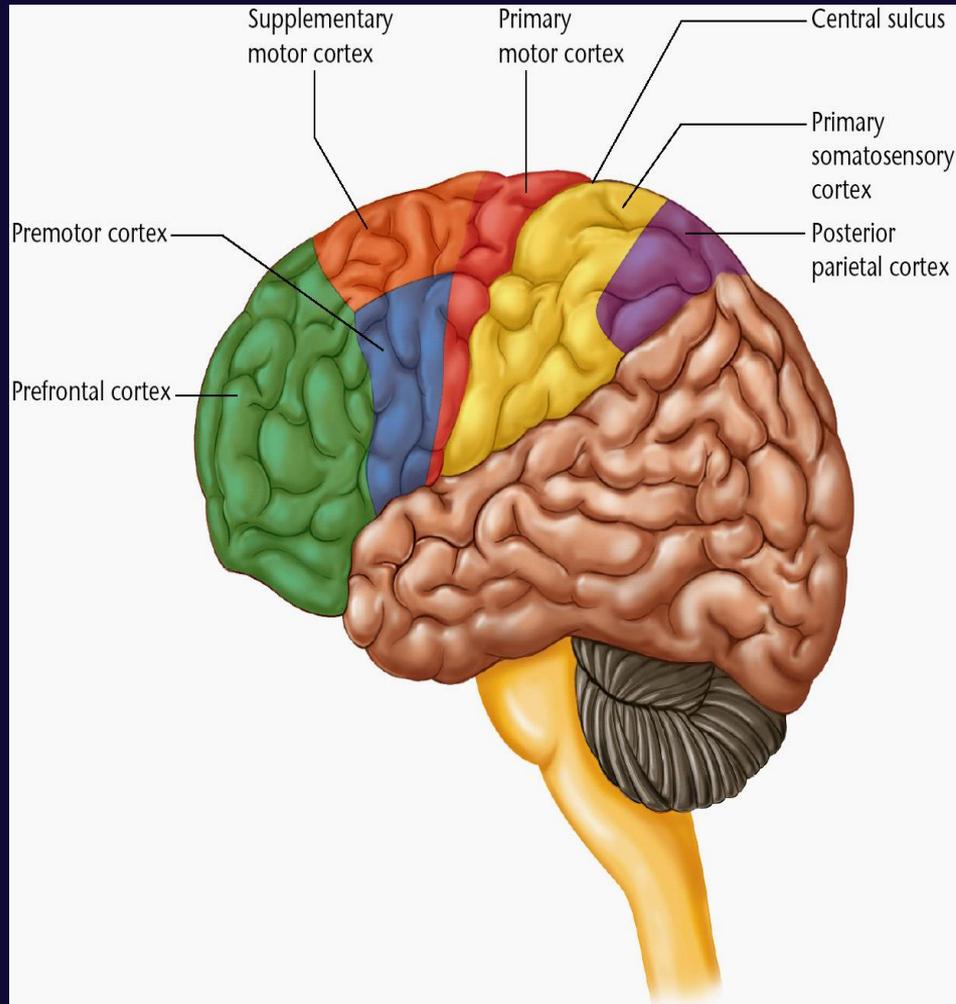
RICERCA

- *Studiare la fisiologia cerebrale*
- *Valutare le modificazioni cerebrali durante lo sviluppo del SNC*
- *Comprendere i processi cognitivi, emotivi e comportamentali*
- *Riconoscere alterazioni funzionali in modelli animali di malattia*

CLINICA

- *Valutazione prechirurgica mediante mappaggio delle aree eloquenti*
- *Localizzazione della “seizure onset zone”*
- *Individuare markers funzionali che consentono l’individuazione di sottogruppi di pazienti*
 - *Patologie neurologiche*
 - *Patologie psichiatriche*

Il sistema motorio



Il sistema motorio

COSA SI PUO' VALUTARE ?

MECCANISMI DI RECUPERO FUNZIONALE

- Malattie neurodegenerative (PD, AD)
- Ictus ischemico
- Malattie demielinizzanti

LOCALIZZAZIONE DI AREE ELOQUENTI

- Planning prechirurgico (neoplasie)

MECCANISMI DI RECUPERO FUNZIONALE

**MALATTIE NEURODEGENERATIVE: LA
MALATTIA DI PARKINSON**

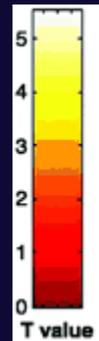
**PUO' LA TERAPIA FARMACOLOGICA
INFLUENZARE E MODULARE L'ATTIVITA' DEL
SISTEMA MOTORIO?**

Maggiore attivazione in aree motorie primarie, area motoria supplementare e corteccia parietale nella fase "ON" terapia.



CIRCUITO MOTORIO

Off DA



On DA

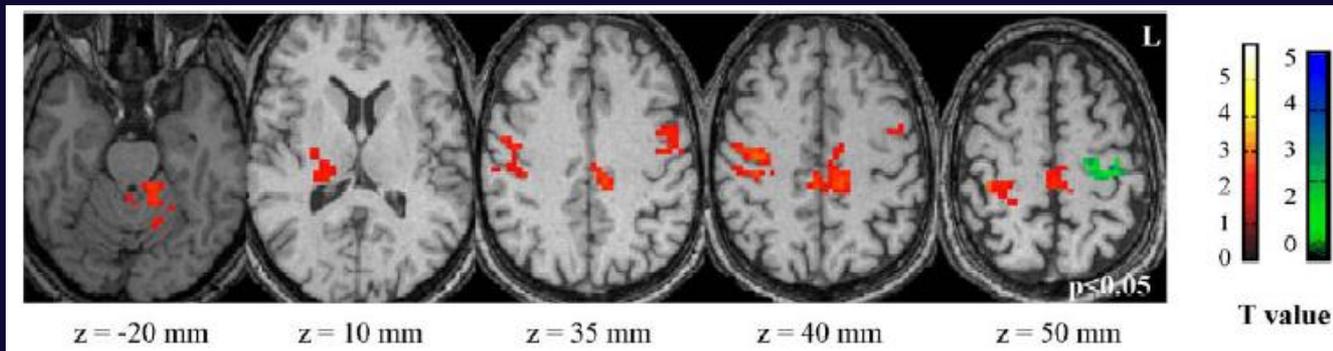


MECCANISMI DI RECUPERO FUNZIONALE

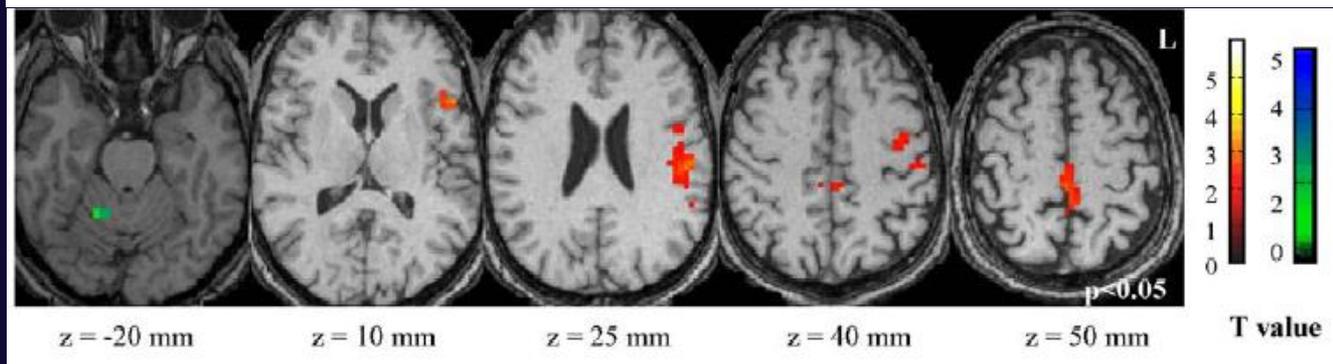
L ' ICTUS ISCHEMICO

**PUO' LA CORTECCIA CEREBRALE
COMPENSARE UN DANNO NELL'ATTIVITA' DEL
SISTEMA MOTORIO?**

Riorganizzazione dei circuiti motori dopo stroke frontale sinistro

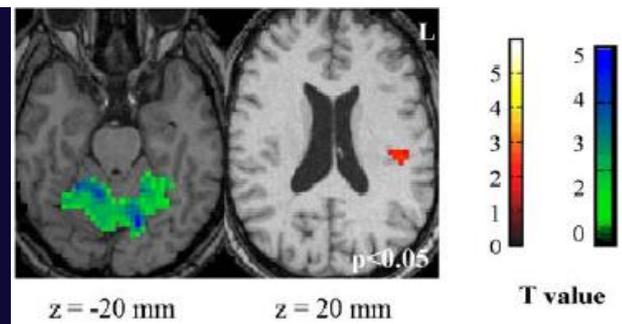


1 mese dopo lo stroke



4 mesi dopo lo stroke

**MAX MIGLIORAMENTO
CLINICO**



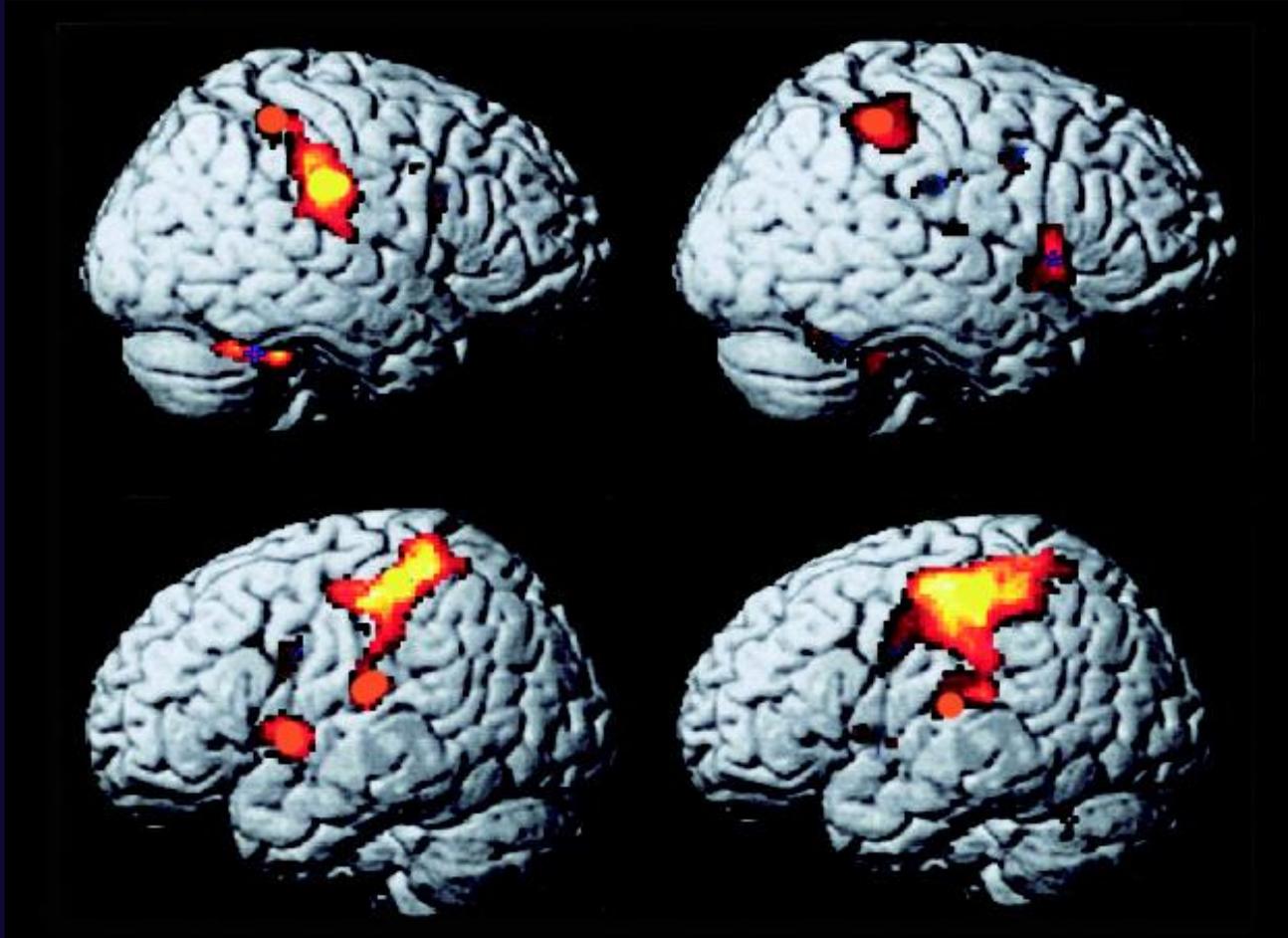
12 mesi dopo lo stroke

MECCANISMI DI RECUPERO FUNZIONALE

LA SCLEROSI MULTIPLA

**PUO' LA CORTECCIA CEREBRALE
RIADATTARSI AL DEFICIT DI TRASMISSIONE
NEURONALE (DEMIELINIZZAZIONE) CHE
COINVOLGE L'ATTIVITA' DEL SISTEMA
MOTORIO?**

ADATTIVITA' CORTICALE



**Relapsing
Remitting**

EDSS= range 0 – 1

*Disease mean
duration= 9.5 years*

RR-MS > HC

LOCALIZZAZIONE DI AREE ELOQUENTI

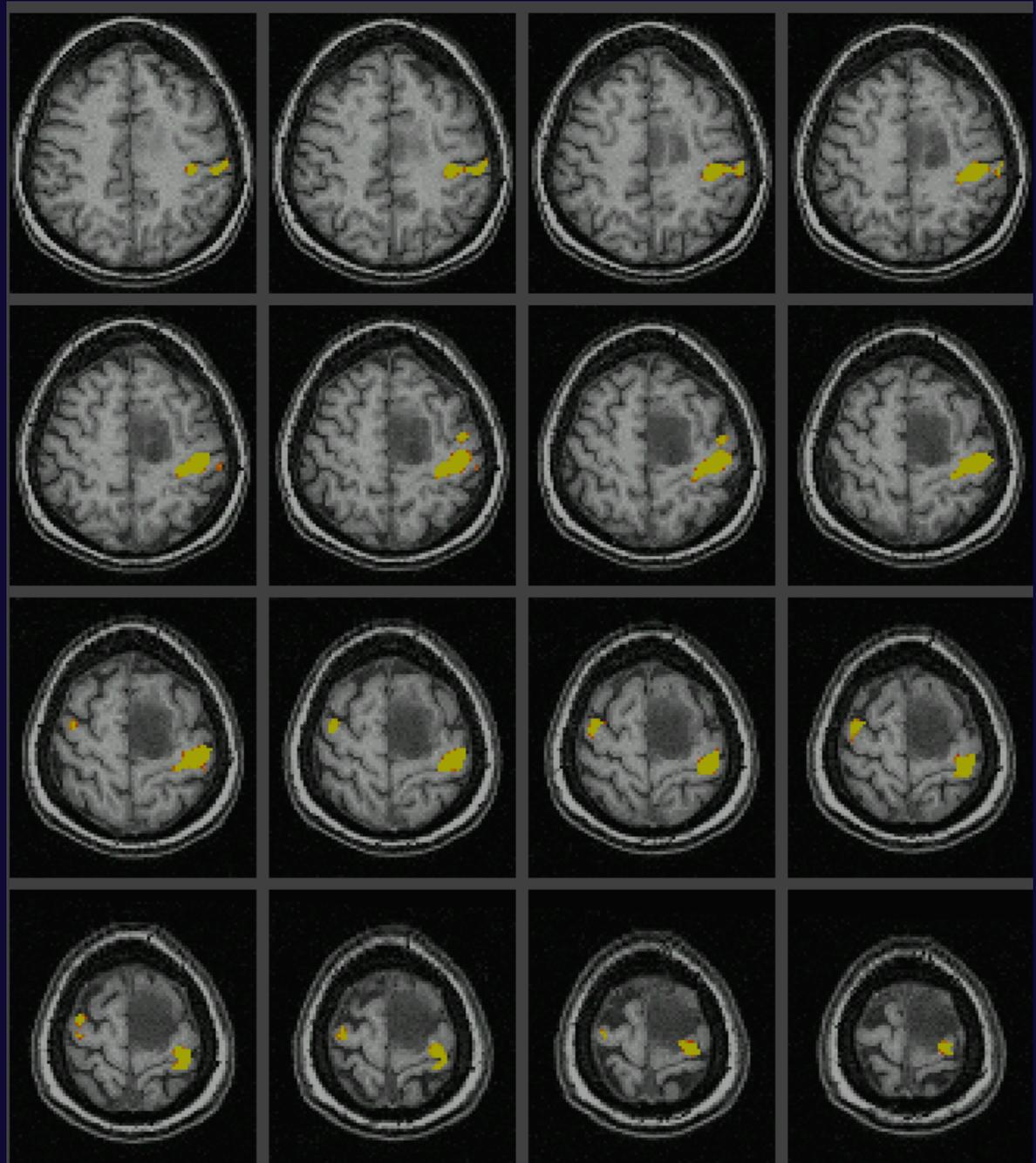
LA VALUTAZIONE PRECHIRURGICA DEL SISTEMA MOTORIO

(“a margin greater than 2 cm may ensure postoperative preservation of function; a margin of less than 1 cm is often associated with functional loss” : Muller Neurosurgery 1996)

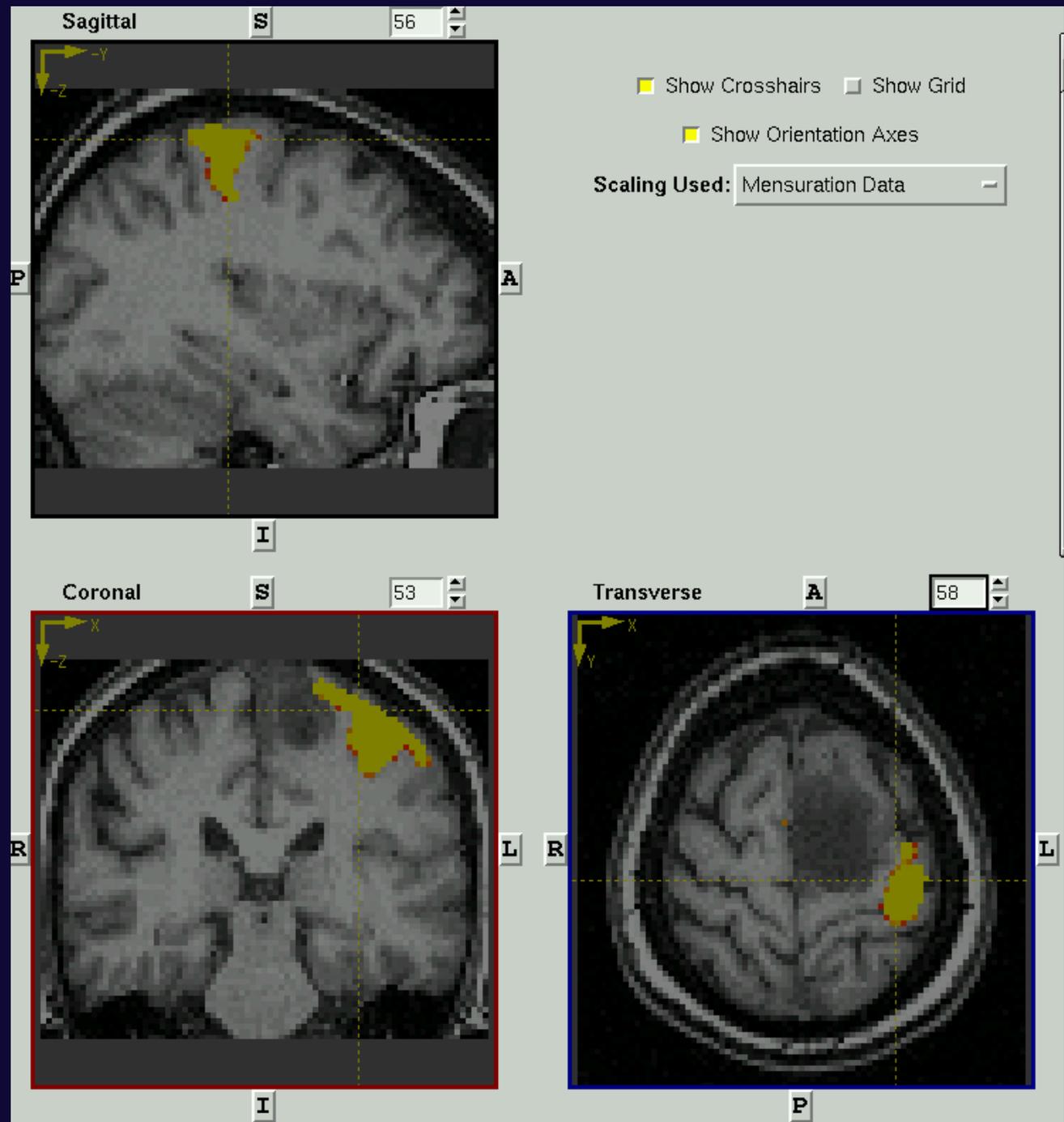
Astrocitoma frontale sinistro

Studio di attivazione con finger tapping

Attivazione area
motoria primaria



**CORRISPONDENTE
LOCALIZZAZIONE
TRIPLANARE**



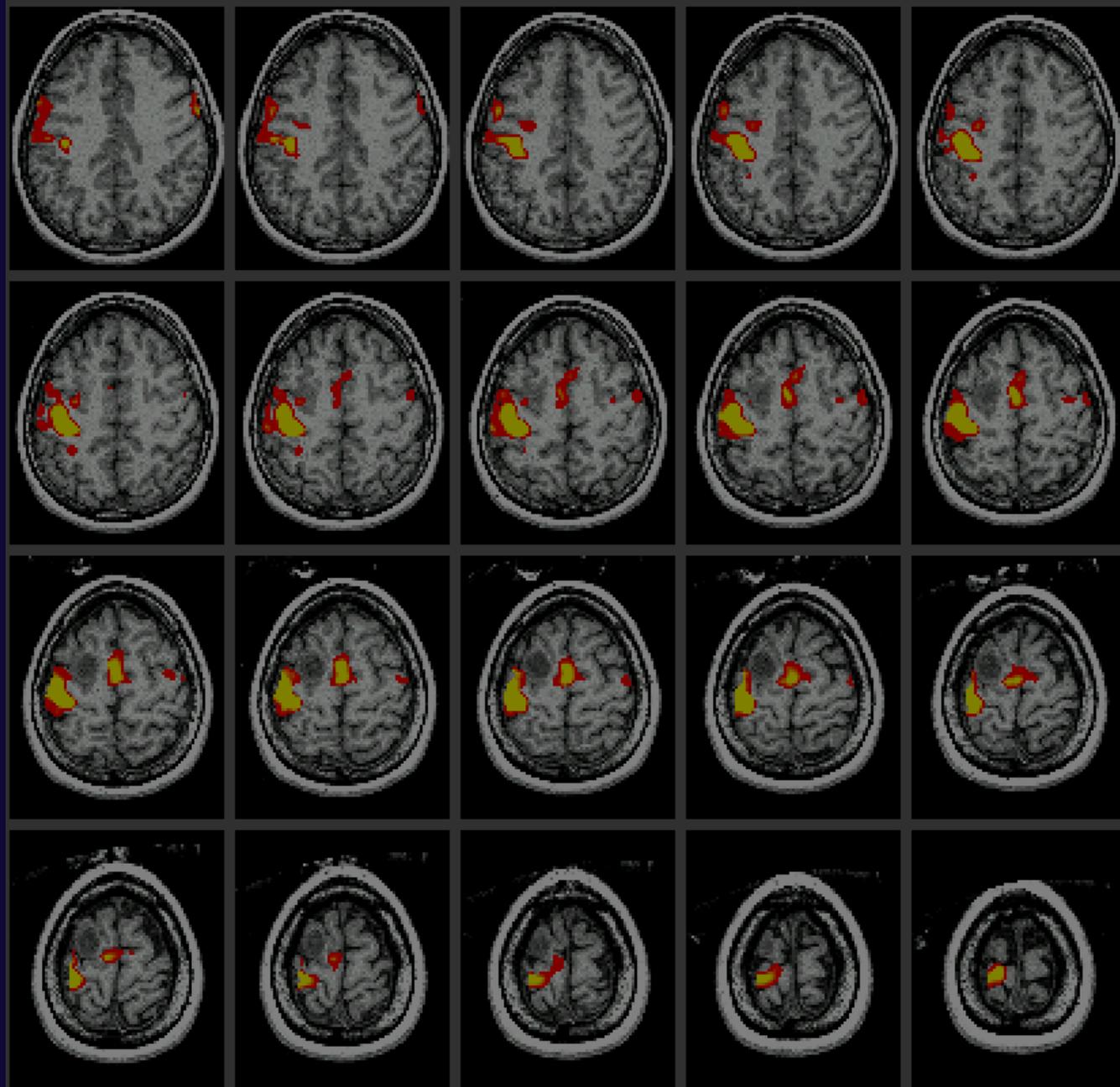
**Astrocitoma
frontale destro**

**Studio di
attivazione con
finger tapping**

**Attivazione area
motoria primaria**

+

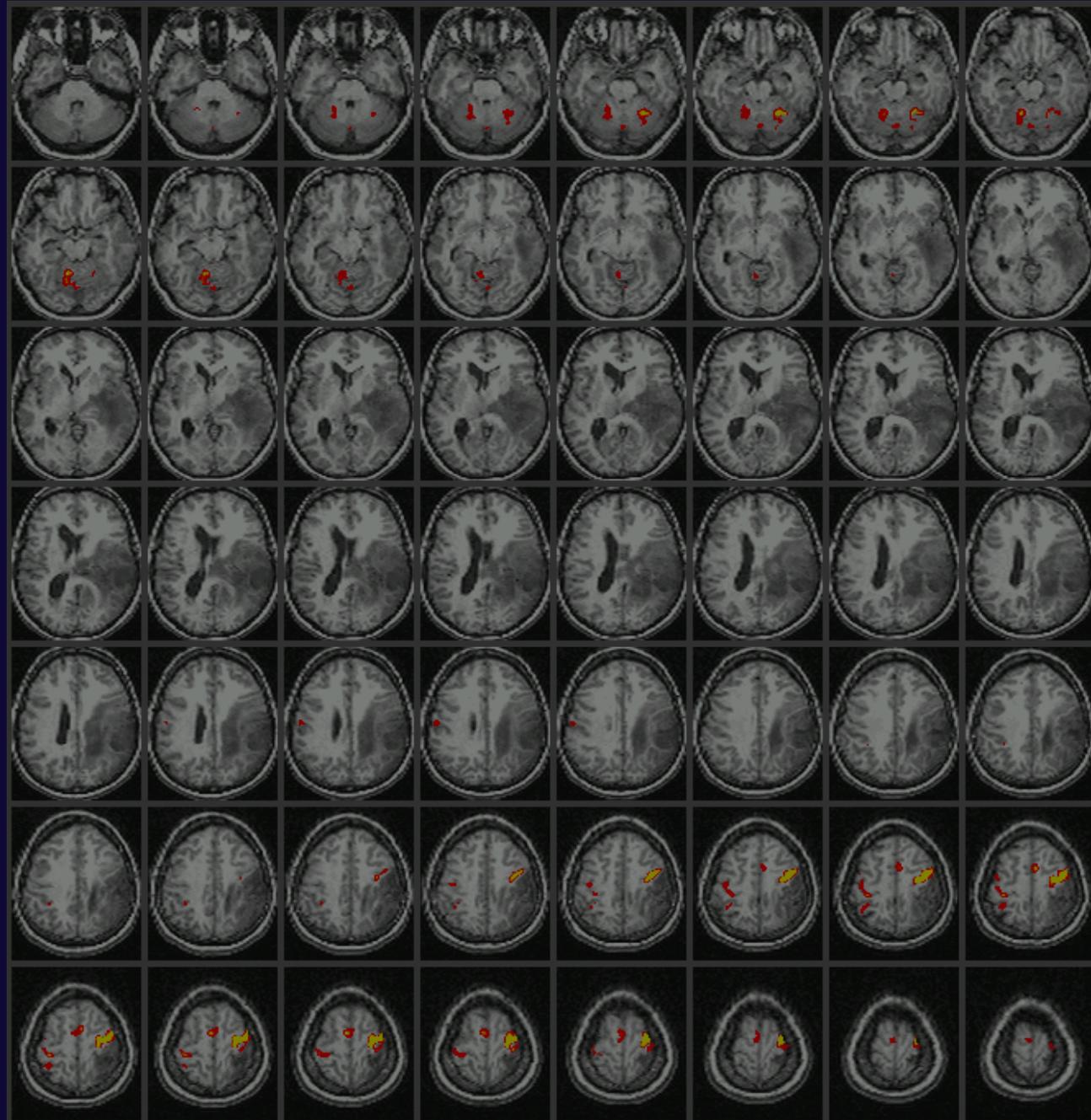
**area motoria
supplementare**



Astrocitoma fronto-temporo-parietale sinistro

Studio di attivazione con tapping motorio

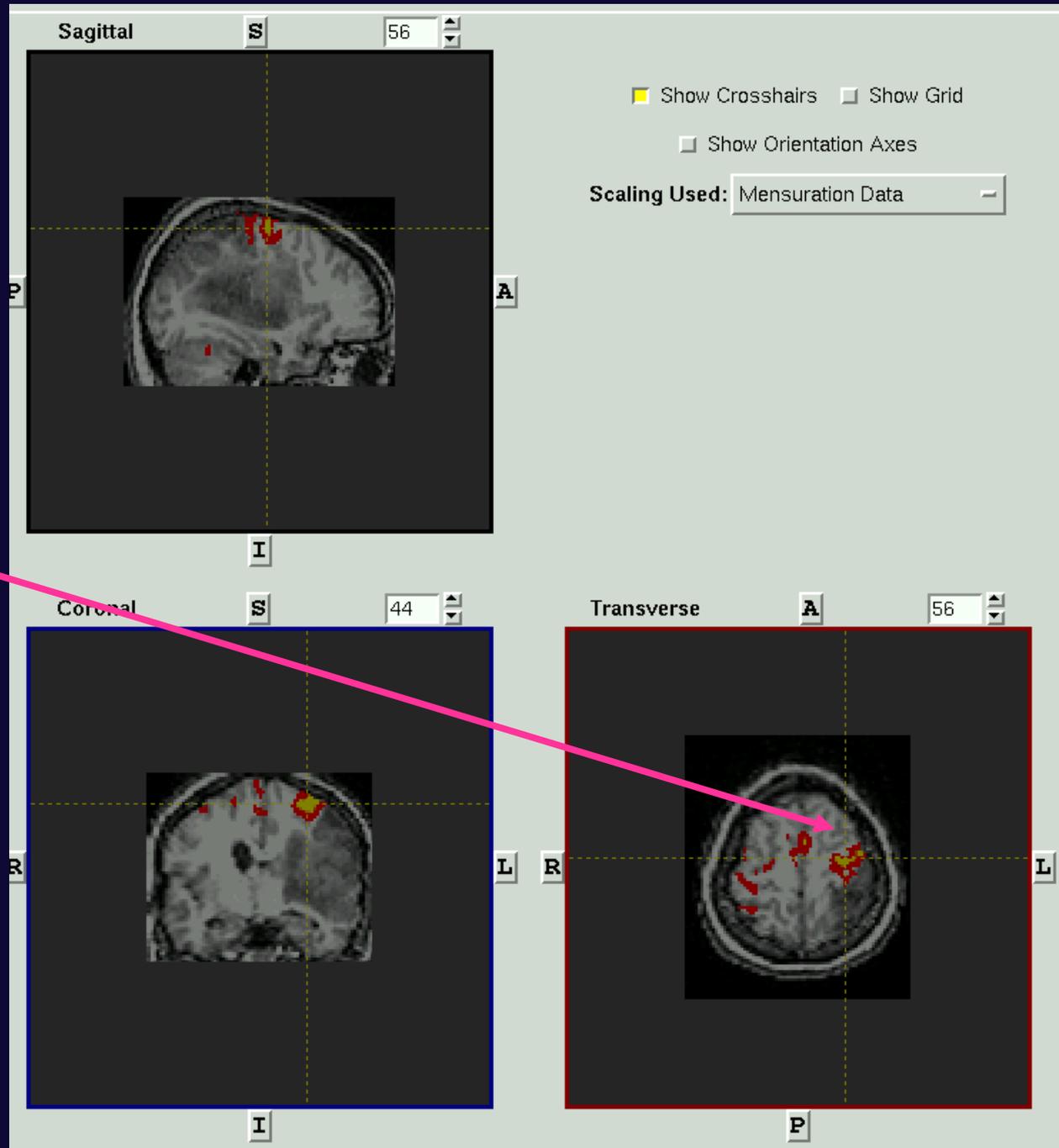
Dislocazione anteriore dell' area motoria primaria



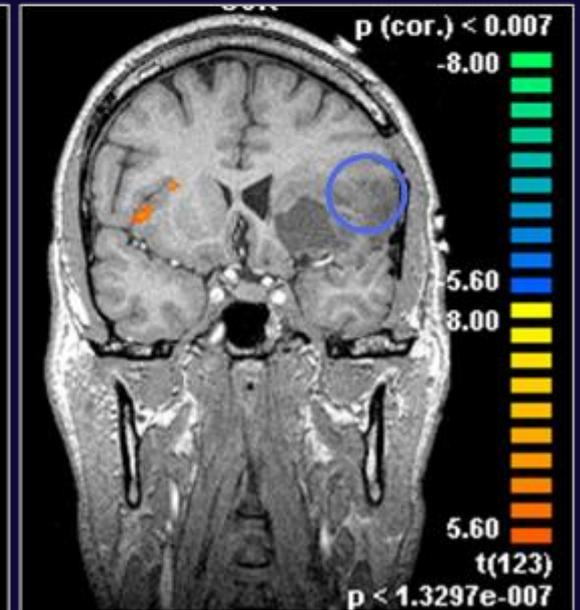
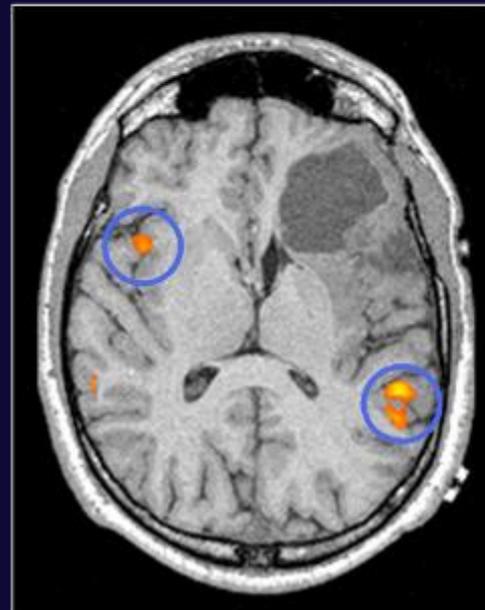
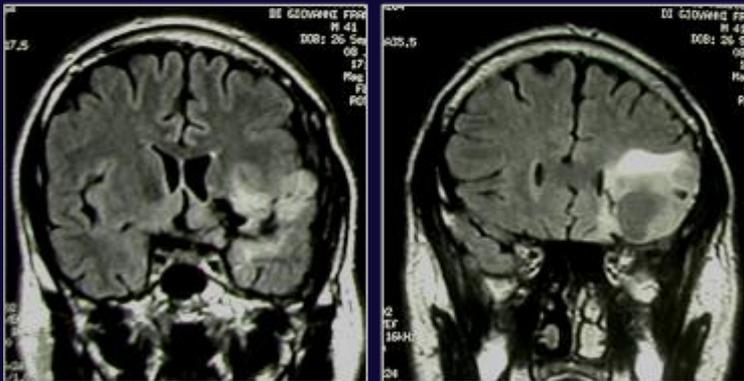
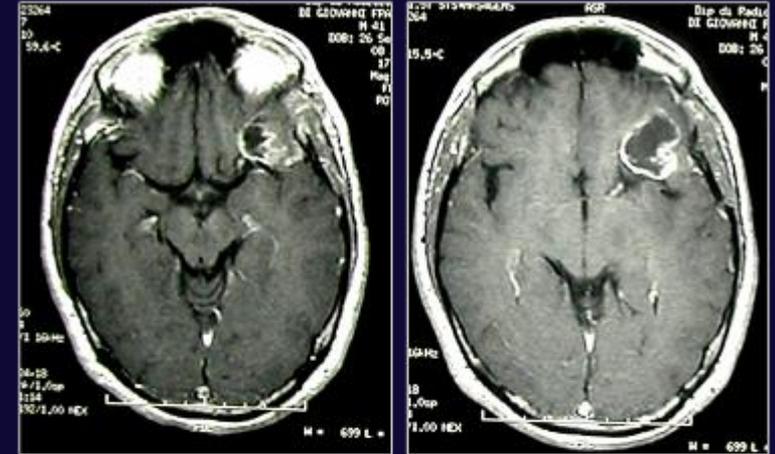
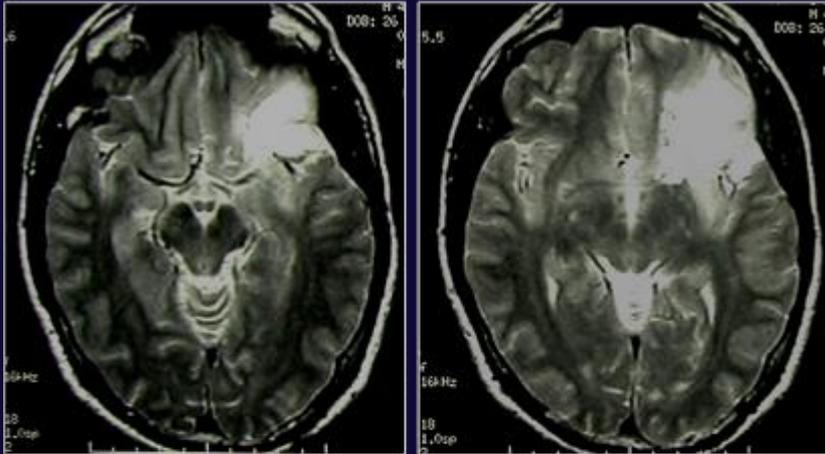
Astrocitoma fronto-temporo-parietale sinistro

Dislocazione anteriore dell'area motoria primaria

CORRISPONDENTE LOCALIZZAZIONE TRIPLANARE



fMRI VALUTAZIONE PRECHIRURGICA



LINGUAGGIO

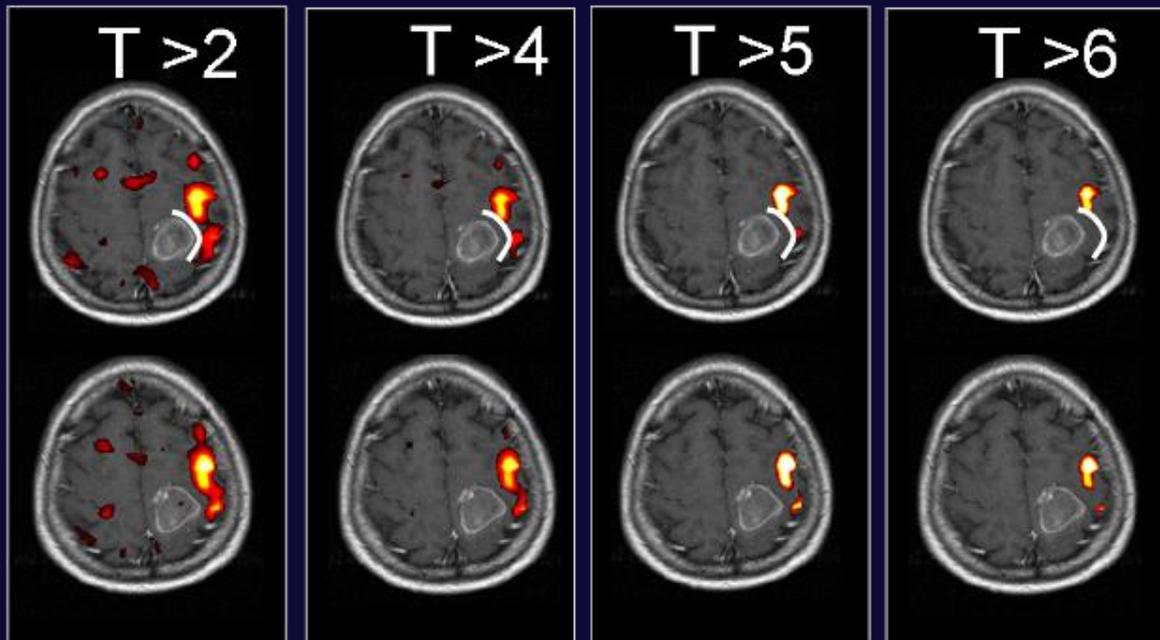
PROBLEMI

- Esecuzione dell'esame
 - Affidabilità metodologica
 - Affidabilità statistica
- Preparazione del paziente
 - Collaborazione (*variazione BOLD ~ 2-5%*)
 - Artefatti da movimento
- Dimensioni del voxel (*3mm*)
 - Distorsione delle sequenze GE causa errore di coregistrazione con anatomiche alta risoluzione
 - La malattia può modificare l'emodinamica cerebrale
 - Vena-Cervello (m.d.c., time course)

fMRI VALUTAZIONE PRECHIRURGICA

PROBLEMI

- Esistono molte "task" diverse
- Affidabilità metodologica
- Affidabilità statistica

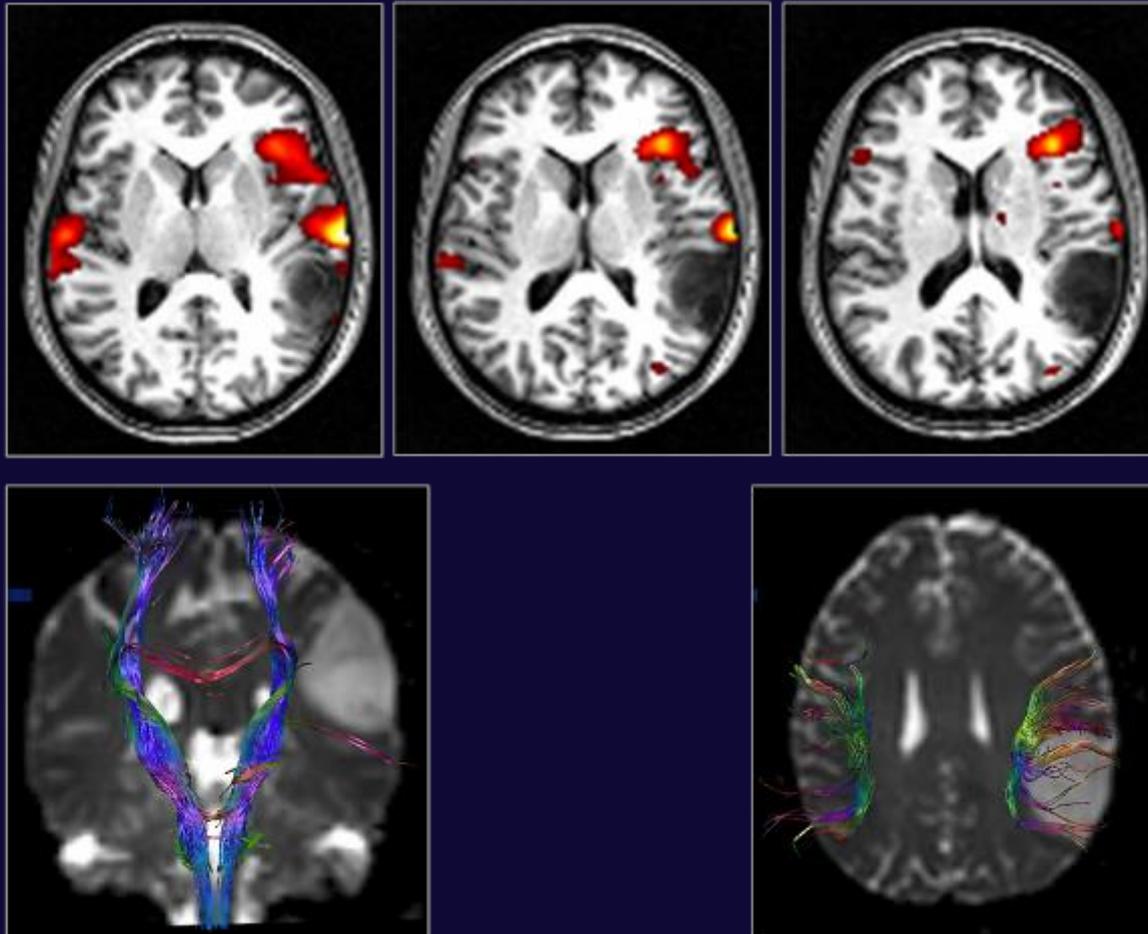


SENSIBILITA'
Falsi Negativi

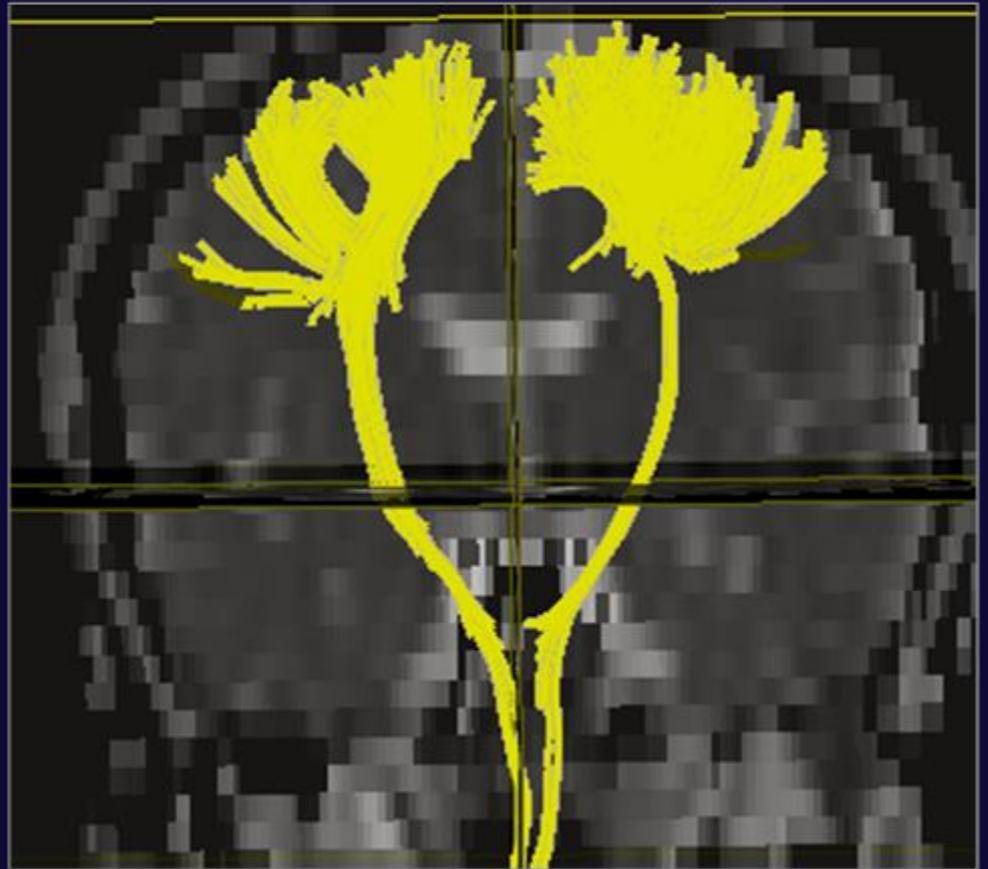
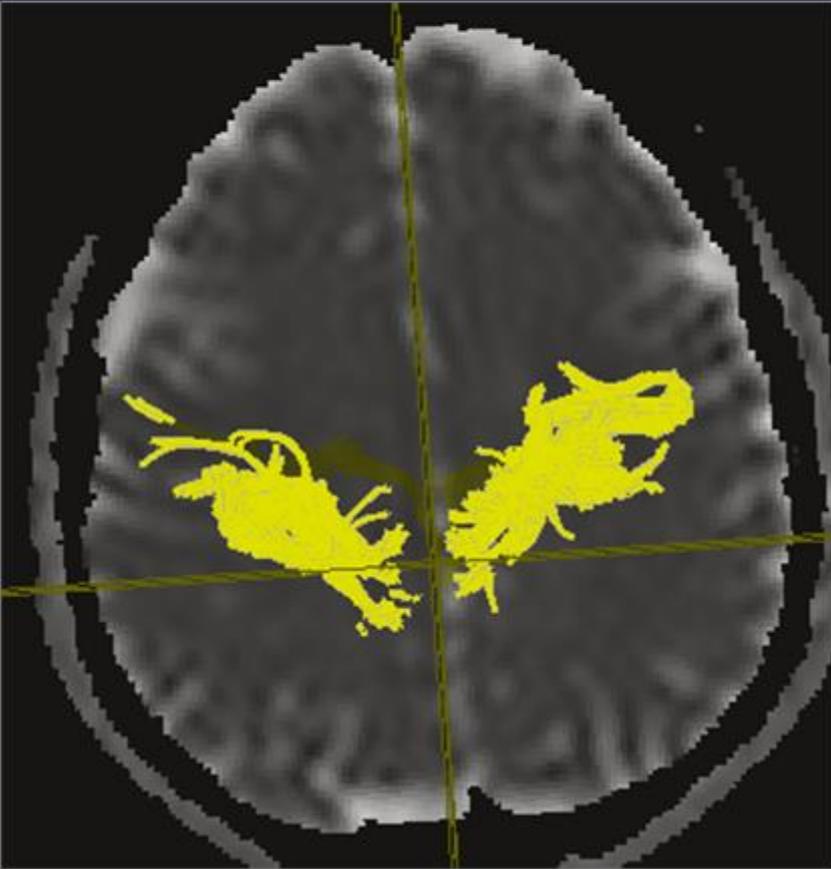
SPECIFICITA'
Falsi Positivi

fMRI VALUTAZIONE PRECHIRURGICA

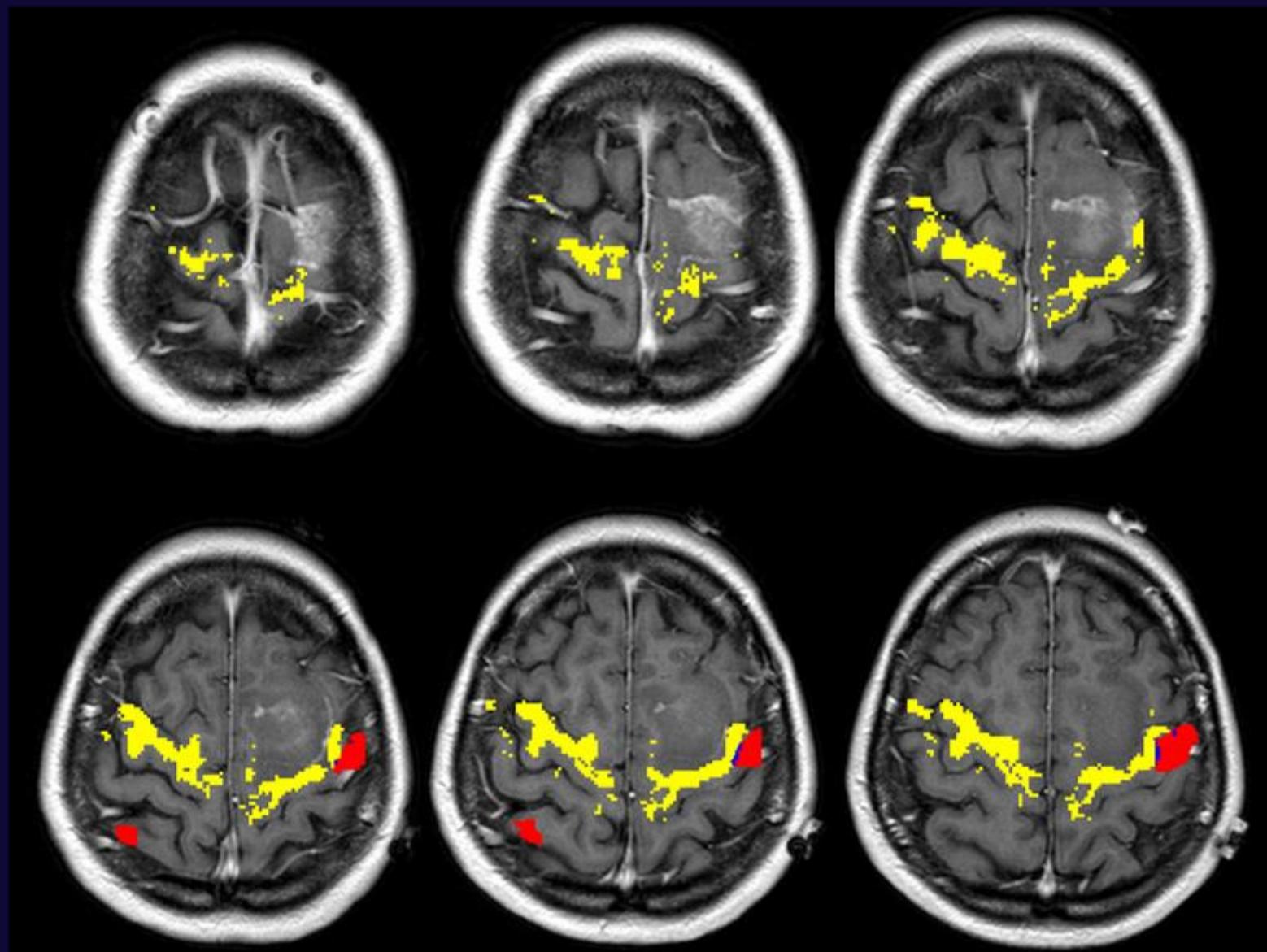
INTEGRAZIONE CON ALTRE METODICHE



fMRI VALUTAZIONE PRECHIRURGICA



fmRI VALUTAZIONE PRECHIRURGICA



fMRI APPLICAZIONE CLINICA

PROBLEMI

- Collaborazione dei pazienti
- Comprensione del compito
- Corretta esecuzione del compito



- *Individuazione di reti di connettività neuronale in condizioni di riposo*