

Introduzione alle applicazioni cliniche della Risonanza Magnetica Nucleare nell'ambito della Sclerosi Multipla.

La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) e' una tecnologia di imaging comparsa sperimentalmente negli anni '70 per poi svilupparsi in ambito clinico sin dai primi anni '80. La prima immagine di RMN venne pubblicata da Lauterbur dell'Università di New York nel 1975. Da allora sono stati fatti passi da gigante sia nell'evoluzione tecnologica in generale che nell'evoluzione informatica. Basti pensare che proprio nel 1975 nasceva la Microsoft di Bill Gates mentre la prima versione di "Microsoft Windows 1.0" non sarebbe stata disponibile che di lì a 10 anni. Proprio dal vertiginoso sviluppo della tecnologia nel corso di questi ultimi anni nasce, a mio giudizio, la necessità di un costante aggiornamento sulle applicazioni cliniche, ed in particolare neurologiche, della RMN che all'evoluzione tecnologica risulta legata a doppio filo. Si aggiunga a ciò la possibilità, oggi anche a livello di utente privato, di usare gli attuali supercomputers multiprocessore per il post-processing al fine di superare le evidenti limitazioni dell'occhio umano nell'analisi delle immagini. La rapida evoluzione, vorrei dire addirittura di mese in mese, di tale tecnologia richiede inoltre sempre più spesso la condivisione delle conoscenze tra Neurologo, Radiologo, Ingegnere e Fisico. Senza ovviamente la pretesa di essere esaustiva ma solo come stimolo e guida ad un più ampio approfondimento della materia, questa rubrica si prefigge quindi lo scopo di gettare un po' di luce sulle nuove applicazioni di questa tecnologia nello studio della Sclerosi Multipla

L'atrofia cerebrale nella Sclerosi Multipla

Nonostante il processo immunopatologico che sottende la Sclerosi Multipla (SM) colpisca primariamente la sostanza bianca (SB) del sistema nervoso centrale, la convinzione che essa ne sia l'obiettivo *esclusivo* e' stata recentemente rivista sulla base di molteplici osservazioni immunopatologiche e neuroradiologiche¹. Da un lato infatti studi istologici anche recentissimi² hanno dimostrato come lesioni infiammatorie siano presenti nella sostanza grigia (SG) corticale dei pazienti affetti da SM fin dalle prime fasi di malattia

confermando così le osservazioni, in vivo, circa il suo precoce coinvolgimento. D'altra parte, come già detto, lo sviluppo vertiginoso della tecnologia informatica ha permesso lo sviluppo di numerosi software per il post-processing delle immagini al fine di analizzarne caratteristiche che sfuggono normalmente all'occhio umano.

In questo senso l'analisi del volume cerebrale ha permesso di dimostrare come l'atrofia cerebrale fosse presente fin dalle prime fasi di malattia e fosse correlata all'attività infiammatoria della malattia³⁻⁵. Nonostante le misure di atrofia cerebrale vennero da subito considerate importanti markers di progressione di malattia perché espressione di un danno irreversibile del tessuto, il loro inserimento nei grandi trials clinici è cosa piuttosto recente. E proprio dai risultati di questi grandi studi multicentrici si apprese come l'attività antiinfiammatoria di alcuni farmaci fosse tale da avere un impatto positivo anche sulla progressione dell'atrofia cerebrale^{6,7}.

L'atrofia della sostanza grigia

Nel corso degli anni le tecniche per il calcolo del volume cerebrale si sono via via affinate consentendo di misurare oltre al volume cerebrale totale, il volume della SB, della SG separatamente, e di calcolare quindi oltre alla percentuale di parenchima cerebrale normalizzato (Brain Parenchymal Fraction, BPF) anche la percentuale di sostanza bianca (WMF) e di sostanza grigia (GMF) normalizzate (Figura 1). Grazie a questa notevole evoluzione tecnologica si osservò come l'atrofia cerebrale fosse determinata, almeno nelle fasi iniziali di malattia, principalmente dalla progressiva diminuzione della frazione di sostanza grigia evidenziando quindi la presenza di un danno diffuso a carico della sostanza grigia corticale⁸. Nelle fasi precoci di malattia, infatti, non si osserva abitualmente un decremento del volume della SB probabilmente a causa del concomitante sviluppo di lesioni ad alto componente infiammatoria nel suo contesto. Proprio l'aumento di volume legato ad una florida attività infiammatoria è anche alla base dello sviluppo della cosiddetta "Pseudoatrofia" in conseguenza dell'assunzione di farmaci ad importante azione antiinfiammatoria⁸. Una progressiva riduzione del volume corticale normalizzato fu invece dimostrata precocemente sia nelle forme RRMS che nelle PPMS. Per la prima volta fu inoltre osservata una relazione piuttosto stretta tra volume corticale, durata di malattia e

soprattutto disabilità fisica (EDSS)⁹ mentre piuttosto scarsa risultava la correlazione con il carico lesionale in SB.⁹

Che il fenomeno degenerativo a carico della SG fosse precoce lo suggerirono anche i colleghi di Londra, i quali osservarono nei pazienti che si presentavano con un primo episodio clinico suggestivo di SM come un significativo decremento del GMF (ma non della WMF) caratterizzasse coloro che convertivano ad una diagnosi definitiva.¹⁰ Successive analisi regionali evidenziarono come il processo patologico a carico della corteccia cerebrale non fosse omogeneo: alcune aree infatti, tra cui i nuclei della base ed in particolare Talamo e Caudato, risultavano decisamente più colpite di altre^{11,12}.

Proprio in quegli anni inoltre una nuova strategia per valutare l'atrofia corticale veniva sviluppata dall'MIT di Boston. Si trattava di un software innovativo ed open-source, chiamato *Freesurfer*, che permetteva la ricostruzione tridimensionale delle immagini della corteccia cerebrale al fine di poterne misurare lo spessore (Cortical Thickness, CTh, Figura 2). Nel loro studio pilota Sailer e coll. applicarono tale tecnologia ad un piccolo gruppo di pazienti affetti da SM, evidenziando come nelle regioni frontali e temporali lo spessore della corteccia cerebrale risultasse inferiore a quella di un gruppo di controllo di volontari sani.¹³ Tale risultato è stato poi confermato anche per mezzo di software diversi¹⁴ mentre il nostro gruppo ha fornito il suo contributo analizzando la CTh di 115 pazienti affetti da SM, molti dei quali all'esordio clinico della patologia. In quell'occasione si evidenziò la reale estensione del fenomeno neurodegenerativo che appariva effettivamente coinvolgere la maggior parte delle aree corticali fronto-temporali con particolare predilezione per il giro frontale superiore e per il giro precentrale (area motoria primaria) già nelle fasi precoci della malattia¹⁴ mentre il cervelletto risultava invece più colpito nelle forme progressive¹⁶

Patogenesi dell'atrofia corticale

L'origine del danno corticale diffuso nella SM e' ancor oggi fonte di grande dibattito.

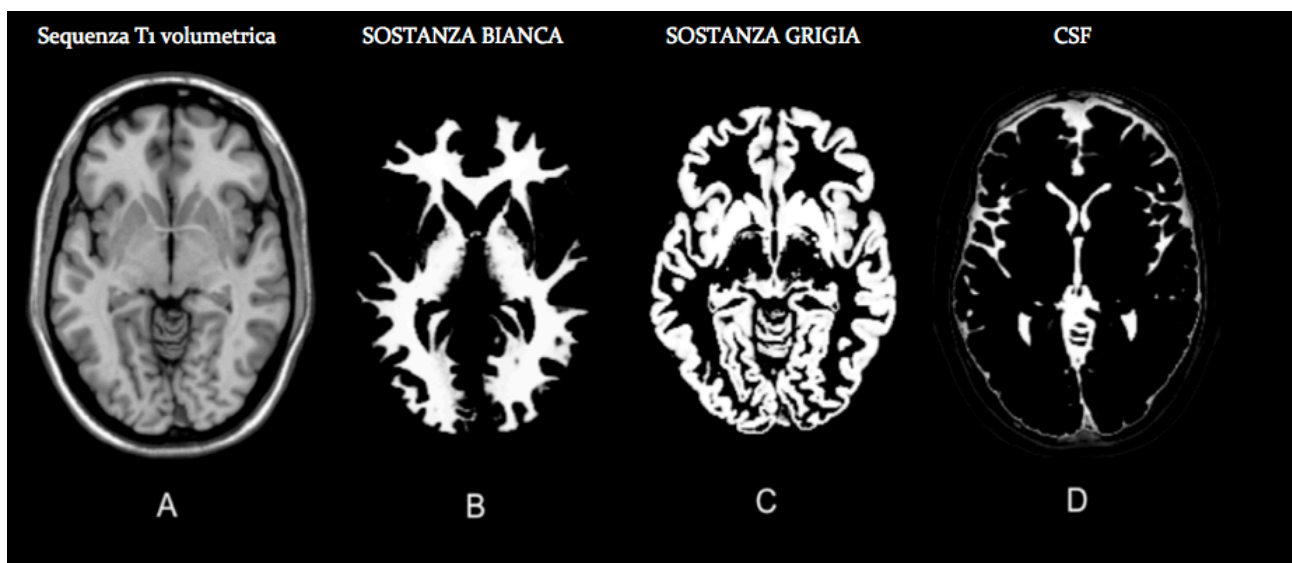
Una prima ipotesi è che l'assonotmesi conseguente all'intensa infiammazione^{17,18} all'interno delle lesioni della SB porterebbe, infatti, mediante degenerazione retrograda, ad una progressiva perdita neuronale; questo sarebbe vero in particolare in presenza di estese zone di demielinizzazione adiacenti alla corteccia cerebrale. Alcuni anni orsono si riteneva

che questa fosse l'unica spiegazione delle alterazioni atrofiche riscontrate nella SG corticale e profonda e che non vi fosse una patologia corticale primitiva. Tuttavia la scarsa correlazione tra il carico lesionale in SB e gli indici di danno neuronale^{19,120} e la presenza di atrofia corticale già nelle prime fasi della malattia,^{9,10} quando ancora molto limitato è il danno a carico della SB e comunque troppo breve il tempo perché si verificano i fenomeni di degenerazione retrograda, rendono tuttavia questa ipotesi difficilmente sostenibile almeno nelle fasi precoci di malattia.

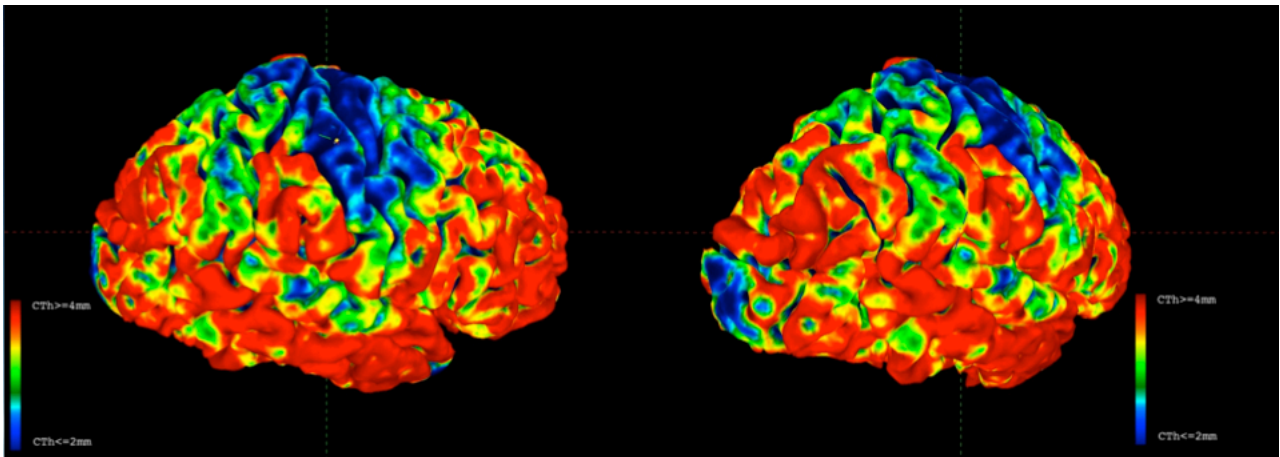
Una seconda ipotesi suggerisce che l'atrofia corticale sia conseguenza almeno in parte della presenza di lesioni corticali (CLs)²¹, nelle quali la perdita neuronale per danno diretto sarebbe la causa della progressiva atrofia corticale. Una patologia primitiva ed infiammatoria della SG sarebbe quindi all'origine della degenerazione neuronale. La principale obiezione a tale teoria risiede nell'esiguità del numero e soprattutto del volume delle CLs che difficilmente permette di spiegare un fenomeno così esteso come l'atrofia corticale che in alcuni pazienti presenta un'estensione davvero imponente¹⁵. D'altra parte c'è da considerare che ogni qualvolta la SG è stata studiata a livello istologico²², il carico lesionale corticale in termini di demielinizzazione e perdita neuronale è sempre risultato drasticamente più esteso di quello visualizzabile in vivo anche mediante le più sofisticate sequenze di RMN. A ciò si aggiunga che una nostra recente analisi della distribuzione delle CL a livello encefalico ha dimostrato come le aree corticali con maggior numero di CL siano anche quelle che risultano poi più atrofiche²¹.

Un'ultima ma forse ancora più intrigante ipotesi suggerisce la possibile esistenza nella SM di una componente neurodegenerativa almeno parzialmente indipendente dalla componente infiammatoria a carico della SB²³: è infatti teoricamente possibile che le caratteristiche lesioni infiammatorie della SB siano la conseguenza di un precoce evento patologico a carico della SG che funge da evento trigger esponendo antigeni neuronali nascosti ed attivando così una reazione autoimmune verso il neurone stesso e le sue componenti. In questo senso le lesioni della SB altro non sarebbero che l'epifenomeno della vera componente patologica della malattia che ha colpito la SG. Tale ipotesi peraltro troverebbe alcune iniziali conferme in alcuni modelli virali di SM²⁴.

Qualunque sia l'eziopatogenesi dell'atrofia corticale credo si possa oggi considerare superata la classica descrizione della SM come una malattia a “*due stadi*”, dove una prima fase infiammatoria, caratterizzata dalle tipiche lesioni demielinizzanti nella SB, è seguita da una fase più tardiva con coinvolgimento della SG; essa potrebbe essere sostituita da un più moderno concetto di malattia a “*due componenti simultanee*”²⁵, dove l'infiammazione della SB e la patologia neurodegenerativa corticale si sviluppano sin dai primi stadi di malattia in modo almeno in parte indipendente l'una dall'altra ed entrambe con importanti implicazioni cliniche sia diagnostiche che prognostiche.²⁵



Didascalia Figura 1: A) Sequenza volumetrica pesata in T1. B) Maschera della sostanza bianca. C) Maschera della sostanza grigia. D) Maschera del liquido cefalo-rachidiano. Tali maschere sono ottenute mediante un processo di segmentazione automatica della sequenza volumetrica che sfrutta l'algoritmo Fuzzy C-mean. Il software fornisce poi il volume delle relative maschere.



Didascalia Figura 2. Ricostruzione 3D della superficie corticale ottenuta mediante Freesurfer. A tale ricostruzione e' stata poi sovrapposto una rappresentazione grafica dello spessore corticale in scala di colori. In rosso le aree piu' spesse, in blu quelle piu' sottili.

Bibliografia

1. Geurts JJ, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008 Sep;7(9):841-51. Review.
2. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2188-97.
3. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology.* 1999; 53: 1698-1704.
4. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Duda JT, Simon J. Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon beta-1a. *Mult Scler.* 2000 Dec;6(6):365-72.
5. Simon JH, Jacobs LD, Campion MK, et al. longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology.* 1999 Jul 13;53(1):139-48.
6. Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology.* 2007 Apr 24;68(17):1390-401.

7. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):387-401
8. Houry S, Bakshi R. Cerebral pseudoatrophy or real atrophy after therapy in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 Dec;68(6):778-9.
9. De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, et al. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology*. 2003 Apr 8;60(7):1157-62.
10. Dalton CM, Chard DT, Davies GR, et al. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain*. 2004 May;127(Pt 5):1101-7.
11. Audoin B, Davies GR, Finisku L, Chard DT, Thompson AJ, Miller DH. Localization of grey matter atrophy in early RRMS : A longitudinal study. *J Neurol* 2006; 253: 1495-501.
12. Henry RG, Shieh M, Okuda DT, Evangelista A, Gorno-Tempini ML, Pelletier D. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1236-44.
13. Sailer M, Fischl B, Salat D, et al. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 1734-44.
14. Chen JT, Narayanan S, Collins DL, Smith SM, Matthews PM, Arnold DL. Relating neocortical pathology to disability progression in multiple sclerosis using MRI. *Neuroimage* 2004; 23: 1168-75.
15. Calabrese M, Atzori M, Bernardi V, et al. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. *J Neurol* 2007; 254: 1212-20.
16. Calabrese M, Mattisi I, Rinaldi F, et al. Magnetic resonance evidence of cerebellar cortical pathology in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Apr;81(4):401-4.
17. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L: Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 1998; 338: 278-285.
18. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH: Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997; 120: 393-399.
19. Chard DT, Griffin CM, McLean MA, et al. Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*. 2002 Oct;125(Pt 10):2342-52.

20. Kapeller P, McLean MA, Griffin CM, et al. Preliminary evidence for neuronal damage in cortical grey matter and normal appearing white matter in short duration relapsing-remitting multiple sclerosis: a quantitative MR spectroscopic imaging study. *J Neurol*. 2001 Feb;248(2):131-8.
21. Calabrese M, Battaglini M, Giorgio A, et al. Imaging distribution and frequency of cortical lesions in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Oct 5;75(14):1234-40.
22. Geurts JJ, Bo L, Pouwels PJ, Castelijns JA, Polman CH, Barkhof F. Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Mar;26(3):572-7.
23. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68: 634–42.
24. Tsunoda I, Kuang LQ, Libbey JE, Fujinami RS: Axonal injury heralds virus-induced demyelination. *Am J Pathol* 2003; 162: 1259-1269.
25. Charil A, Filippi M. Inflammatory demyelination and neurodegeneration in early multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2007 Aug 15;259(1-2):7-15.