

Tecniche di neuroimaging per la diagnosi del danno cerebrale nel neonato

Fabio TRIULZI

Unità Operativa di Radiodiagnostica e Neuroradiologia,
Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Milano

Riassunto. - Il ruolo della neuroradiologia nella valutazione del danno anossico-ischemico perinatale è stato profondamente modificato dall'avvento della risonanza magnetica (RM). Questa tecnica consente da un lato la migliore valutazione possibile dell'anatomia normale dell'encefalo neonatale, e dall'altro offre importanti informazioni diagnostiche sia nella valutazione del prematuro che del nato a termine. Nel prematuro, la RM è in grado di identificare la presenza di piccole lesioni della sostanza bianca non visualizzabili allo studio ecografico, mentre nell'asfissia del nato a termine identifica un quadro caratteristico di coinvolgimento selettivo di aree ad elevata richiesta energetica. Grazie a particolari tecniche di acquisizione, è inoltre possibile ottenere immagini dipendenti dalla diffusione molecolare, tali immagini sono di estrema utilità nella valutazione della fase acuta del danno anossico-ischemico, permettendo un bilancio prognostico estremamente precoce.

Parole chiave: risonanza magnetica, ecografia transfontanellare, asfissia perinatale, diffusione.

Summary (*Neuroimaging techniques for diagnostic evaluation of neonatal brain damage*). - Recently, magnetic resonance (MR) has become the technique of choice in evaluating neonatal central nervous system (CNS) diseases. It is the only imaging technique that can discriminate myelinated from neonatal unmyelinated white matter; it offers the highest sensitivity in detecting acute anoxic injury of neonatal brain, and, with proper coils and sequences, it can exquisitely depict neonatal brain anatomy and locate pathology. With new generation high-field MR imaging units it is now possible to obtain images of molecular diffusion. Preliminary reports suggest that diffusion imaging may be useful in early detection of perinatal brain ischemia and it is likely to become crucial in the effective and safe use of neuroprotective strategies.

Key words: magnetic resonance, ultrasonography, perinatal asphyxia, diffusion.

Introduzione

L'avvento della risonanza magnetica (RM) ha profondamente modificato l'approccio diagnostico neuroradiologico al danno cerebrale da insulto ipossico/ischemico neonatale. Qualsiasi considerazione sulle tecniche diagnostiche non può quindi prescindere dal ruolo centrale acquisito da questa tecnica nella valutazione dell'encefalo neonatale.

Dopo aver brevemente valutato lo stato dell'arte della RM e le principali tecniche di acquisizione utilizzate nel periodo neonatale considereremo i differenti quadri diagnostici rispettando la classica divisione in età gestazionale, valutando quindi dapprima le alterazioni del prematuro e successivamente quelle del nato a termine.

Tecniche di studio

In epoca neonatale le tecniche neuroradiologiche disponibili per lo studio del sistema nervoso centrale sono: l'ecografia, la tomografia computerizzata (TC) e la RM.

L'*ecografia* per praticità d'uso, relativa ampia disponibilità, bassi costi e assenza di radiazioni ionizzanti, rimane la tecnica diagnostica di screening nella valutazione della patologia del SNC neonatale. Attraverso l'ecografia viene stabilito il *grading* nelle emorragie peri-intraventricolari del prematuro e conseguentemente poste le basi per un inquadramento prognostico. Sempre attraverso l'ecografia viene facilmente monitorato, nel paziente con emorragia peri-intraventricolare, l'insorgere e l'eventuale progressione di una dilatazione ventricolare. E' inoltre tecnica fondamentale nella prima valutazione del danno anossico-ischemico sia nel prematuro che nel nato a termine seppure la sua sensibilità e specificità sia inferiore alla RM. E' in buona sostanza una tecnica diagnostica insostituibile in neonatologia per un primo inquadramento del danno cerebrale nel neonato.

La *TC* è una tecnica progressivamente in disuso in ambito neonatale. Ha una ottima sensibilità per le lesioni emorragiche, ma una complessiva scarsa sensibilità nei confronti delle lesioni anossico-ischemiche se confrontata alla RM. Il suo impiego è inoltre limitato dall'uso di radiazioni ionizzanti. L'impiego per il quale risulta ancora oggi insostituibile nella diagnostica

neuroradiologica del neonato è lo studio del cranio e del massiccio facciale (malformazioni e traumi) e delle calcificazioni intracraniche.

La RM è la tecnica che presenta attualmente la più alta sensibilità verso le lesioni anossico-ischemiche sia del prematuro che del nato a termine. Oltre a dimostrare una elevata sensibilità la RM offre anche la miglior definizione possibile della anatomia normale del SNC neonatale ed è inoltre l'unica tecnica in grado di valutare il processo di mielinizzazione. Un ulteriore vantaggio nei confronti della TC è l'assenza di radiazioni ionizzanti, mentre presenta nei confronti dell'ecografia dei limiti legati al relativo alto costo e minor disponibilità e alla necessità dell'immobilità del neonato durante l'esecuzione dell'esame. Entro i primi uno-due mesi di vita, è tuttavia possibile eseguire l'esame RM senza sedazione, avendo cura di preparare il neonato prima dello studio con una congrua deprivazione di sonno seguita dall'allattamento.

Tecnica di studio RM dell'encefalo neonatale

Un corretto esame RM dell'encefalo neonatale prevede una tecnica di acquisizione *dedicata*, in altri termini la scelta delle sequenze di acquisizione, delle bobine e del magnete/gradienti deve considerare le specifiche caratteristiche del SNC neonatale [1].

Magnete/gradienti. - E' indubbiamente da preferire un magnete ad alto campo (1,5 T) con gradienti particolarmente potenti e rapidi. L'alto rapporto segnale/rumore consente un uso maggiormente flessibile dei parametri come lo spessore della sezione ed il campo di vista, fondamentali nello studio di piccoli volumi, consente inoltre l'utilizzo al meglio di sequenze di acquisizione o tecniche di particolare importanza nella patologia anossico-ischemica come la diffusione e la spettroscopia.

Bobine. - Il piccolo volume dell'encefalo neonatale è più facilmente valutabile con bobine dedicate con un diametro trasverso utile di 18-20 cm. Per la loro geometria simile a quella della bobina dell'encefalo, ma di dimensioni ridotte, possono essere in genere utilizzate le cosiddette bobine per lo studio delle estremità (ginocchio-caviglia).

Sequenze di acquisizione. - Debbono essere considerati dei parametri di acquisizione specifici legati prevalentemente al fatto che il cervello di un neonato essendo pressoché completamente privo di mielina è molto più ricco in acqua che non il cervello di un adulto o di un bimbo di 4-5 anni [2]. In linea generale, per ottenere nell'encefalo del neonato un buon contrasto fra sostanza bianca non mielinizzata e sostanza grigia, occorre accentuare la dipendenza della sequenza sia dal tempo di rilassamento T1 che dal tempo di rilassamento T2. Da un punto di vista tecnico per una sequenza spinecho standard T2 dipendente il TR non dovrebbe

essere inferiore a 3000 ms e il TE a 100-120 ms. L'aumento del TR comporta un aumento del tempo di acquisizione, tuttavia la recente introduzione nella routine clinica delle sequenze spin-echo rapide (Fast o Turbo SE) ha consentito di ridurre nettamente il tempo di acquisizione mantenendo dei TR elevati ed un eccellente rapporto segnale/rumore. Le sequenze veloci possono essere utilizzate anche nelle acquisizioni con tecnica *inversion recovery* che consentono un eccellente contrasto T1 fra sostanza bianca, sostanza grigia e liquor.

Nello studio della patologia cerebrovascolare del neonato, le sequenze spin-echo dipendenti dalla densità protonica e le sequenze FLAIR si sono dimostrate di scarsa utilità ed appaiono complessivamente meno informative delle sequenze convenzionali spin-echo T1 e T2 dipendenti ed *inversion recovery* T1 dipendenti.

Nel sospetto di emorragia della matrice germinale o d'infarto emorragico periventricolare, l'obiettivo delle sequenze RM è quello di evidenziare le caratteristiche modificazioni di segnale legate alle proprietà paramagnetiche dei derivati emoglobinici. In questo senso, a causa della continua rifocalizzazione degli impulsi RF, le sequenze spin-echo veloci T2 dipendenti risultano poco efficaci in quanto "appiattiscono" gli effetti paramagnetici rispetto alle corrispondenti convenzionali spin-echo, specie con apparecchiature a campo magnetico medio-basso (< 0,5 T). In questi casi è preferibile non utilizzare sequenze veloci, ma ad eco di gradiente che utilizzano un sistema di rifocalizzazione misto (RF + gradienti) e che hanno una buona sensibilità agli effetti paramagnetici. Una proposta di protocollo per lo studio RM dell'encefalo del neonato è riportata in Tab. 1.

Sequenze per la valutazione della diffusione. - Queste sequenze di recente applicazione nella routine diagnostica offrono informazioni di estrema utilità nella valutazione del danno anossico-ischemico. Nelle immagini dipendenti dalla diffusione l'intensità del segnale RM non è più influenzata unicamente dai tempi di rilassamento, ma prevalentemente dall'entità della diffusione molecolare, in particolare dalla diffusione delle molecole d'acqua. Ogni tessuto biologico ha proprie caratteristiche di diffusione: se consideriamo un contenitore d'acqua le molecole di acqua si muovono (diffondono) liberamente e con moto casuale influenzato unicamente dalla temperatura. Se tuttavia le molecole d'acqua trovano degli ostacoli, come avviene normalmente in qualsiasi struttura biologica, la loro possibilità di diffusione è inevitabilmente ridotta. Questa riduzione o limitazione può essere distribuita in modo sostanzialmente uniforme nei tre piani dello spazio (riduzione e conseguente diffusione isotropica), come avviene ad esempio nella sostanza grigia, o può essere ridotta lungo piani preferenziali (diffusione anisotropa) come avviene nella sostanza bianca. La sostanza bianca è infatti costituita prevalentemente da assoni che formano

Tabella 1. - Esempio di sequenze di acquisizione RM standard per lo studio dell'encefalo del neonato

Tipo di sequenza	Parametri
A) Sequenza SE convenzionale T1 dipendente	Piano sagittale, 15 sezioni di 4 mm di spessore; TR 527 ms, TE 14; campo di vista 150-170 mm; tempo totale di scansione 4 min e 11 s
B) Sequenza turbo SE T2 dipendente	Piano assiale (orbito-meatale); 18-23 sezioni di 3-4 mm di spessore; TR 5200 ms, echo train 15; campo di vista 130-150 mm; tempo totale di scansione 2 min e 10 s
C) Sequenza SE convenzionale T1 dipendente	Piano assiale; 17 strati di 4 mm di spessore; TR 527 ms, TE 14; campo di vista 150 mm; tempo totale di 4 min e 11s
D) Sequenza turbo <i>inversion-recovery</i> T1 dipendente	Piano assiale; 12 strati di 5 mm di spessore; TR 5800 ms, TE 60, TI 300; campo di vista 130-150 mm; tempo totale di scansione di 2 min e 25 s

fasci di fibre all'interno dei quali l'acqua ha diffusione massima nella direzione parallela all'assone e minima in quella perpendicolare. Applicando ad una normale sequenza spin-echo dei gradienti appositamente ponderati per la diffusione otteniamo quindi una immagine nella quale l'intensità di segnale è proporzionale alla restrizione della diffusione. In altri termini il segnale proveniente dal liquor, assimilabile all'acqua, dove massima è la diffusione sarà basso, mentre quello proveniente da strutture dove la diffusione è fortemente limitata sarà alto. Inoltre per quanto detto sulla anisotropia della sostanza bianca, il segnale proveniente dalla sostanza bianca sarà diverso a seconda dell'orientamento dei gradienti pesati in diffusione. Se il gradiente sarà ad esempio applicato sul piano z che attraversa la sezione assiale dal basso verso l'alto sarà parallelo a certi fasci di fibre, come ad esempio quello cortico-spinale che dimostrerà massima diffusione e basso segnale, ma sarà perpendicolare ad altri, come la radiazione visiva ed il corpo calloso che evidenzieranno un alto segnale per una limitata diffusione. Se da un lato questa tecnica di acquisizione può risultare estremamente interessante nell'isolare differenti fasci di fibre, è per altri versi utile ottenere delle immagini che rappresentino la sommatoria dei tre assi cartesiani per una miglior identificazione di aree di restrizione patologica della diffusione. Queste immagini prendono il nome di *tracce* e sono quelle più utilizzate nella diagnostica clinica. Tuttavia per rendere maggiormente informativo il dato della diffusione vanno affiancate alle immagini dipendenti dalla diffusione anche delle immagini che ne possano dare una quantificazione, che possano in altri termini rappresentare direttamente il *coefficiente di diffusione apparente* (ADC). L'immagine dipendente o pesata dalla diffusione è infatti pur sempre influenzata dai tempi di rilassamento in particolare dal T2. Per cercare di ridurre l'influenza del T2 nella genesi dell'immagine posso aumentare la dipendenza dalla diffusione aumentando il fattore *b*, ma in modo molto più efficace posso, al pari di quanto avviene con il calcolo del T2, campionare più immagini con *b* crescenti e

ottenere la curva di decadimento del segnale dalla quale ottengo il valore numerico di ADC. L'importanza dell'ADC è di stretta evidenza quando un'alterazione presenti un aumento di segnale sia in T2 che nella sequenza pesata in diffusione. In questo caso non può essere escluso che l'alto segnale della diffusione sia almeno in parte un "trascinamento" dell'alto segnale in T2 e quindi non rappresenti realmente una restrizione della diffusione. L'immagine ADC dà invece il valore certo della diffusione che è inversamente proporzionale alla restrizione poiché ovviamente il coefficiente di diffusione è maggiore quanto la restrizione è minore. In altri termini al segnale elevato della immagine dipendente dalla diffusione deve corrispondere un basso segnale della immagine ADC per poter confermare una effettiva restrizione.

Anatomia normale RM dell'encefalo neonatale

L'aspetto maggiormente caratteristico delle immagini RM nel neonato è la pressoché completa assenza di mielina ben evidenziabile sia nelle immagini T1 che T2 dipendenti [3]. L'assenza di mielina determina una inversione dei normali rapporti di contrasto fra sostanza bianca e sostanza grigia. Nell'adulto o nel bambino a processo di mielinizzazione completato, sostanza bianca e sostanza grigia hanno dei caratteristici rapporti di contrasto governati sostanzialmente dalle differenti concentrazioni in acqua e lipidi. In particolare la sostanza bianca essendo relativamente più povera in acqua e più ricca in lipidi della sostanza grigia presenta un segnale più basso della sostanza grigia nella sequenza T2 dipendente e più alto della sostanza grigia nella sequenza T1 dipendente. Nel neonato viceversa l'assenza di mielina comporta una relativa alta concentrazione in acqua e bassa in lipidi della sostanza bianca con un'inversione dei rapporti di contrasto in T1 e T2 fra sostanza bianca e sostanza grigia: la sostanza bianca avrà quindi un segnale relativamente iperintenso nei confronti della grigia nella sequenza T2 dipendente e relativamente

ipointenso sempre nei confronti della grigia nella sequenza T1 dipendente.

Per altro verso, tali rapporti di contrasto consentono di identificare all'interno della sostanza bianca quelle aree dove nel neonato comincia a rendersi evidente il processo di mielinizzazione. Tali aree sono costituite nel neonato principalmente dalle vie sensitive (lemnische mediali, nuclei ventro posterolaterali dei talami, corone radiate) comprese le vie uditive (lemnische laterali, collicoli inferiori, corteccia uditiva primaria) e visive (tratti ottici, nuclei genicolati, corteccia calcarina) e da alcune aree filogeneticamente più antiche come le strutture archi e paleocerebellari.

Patologia anossico-ischemica del neonato

L'encefalopatia anossico-ischemica è la prima causa di morbilità fra le patologie neurologiche del neonato [4].

Nell'inquadramento di tale patologia va seguito il criterio generale che le caratteristiche anatomopatologiche delle alterazioni encefaliche e di conseguenza anche i reperti RM sono strettamente dipendenti dal grado di maturazione del sistema nervoso centrale e quindi dall'età gestazionale del neonato. Vanno quindi separate le alterazioni caratteristiche del nato pretermine (dalle 24 alle 36 settimane di età gestazionale) da quelle del nato a termine (dalle 37 alle 41 settimane di età gestazionale).

Differentemente dall'adulto, dove il danno anossico-ischemico causa invariabilmente un danno diffuso a carico della sostanza grigia, il danno anossico-ischemico del neonato sia nel prematuro che nel nato a termine è più frequentemente *selettivo*. La selettività del danno si modifica rapidamente con lo sviluppo biochimico, cellulare e anatomico del SNC neonatale. Le stesse richieste energetiche del cervello variano a seconda del suo stato di maturazione come ben documentato *in vivo* dalla PET [5].

In linea generale è possibile affermare che in caso di danno anossico lieve-moderato la sostanza bianca è più vulnerabile nel prematuro e la sostanza grigia nel nato a termine; mentre in caso di danno anossico grave e prolungato è possibile osservare un danno della sostanza grigia anche nel prematuro e un danno diffuso con quadro finale di encefalopatia multicistica nel nato a termine.

Patologia anossico-ischemica del prematuro

Si è calcolato che dal 5 al 15% dei prematuri nati sotto i 1500 g evidenzia successivamente deficit motori inquadri genericamente nelle paralisi cerebrali infantili, mentre sempre nello stesso gruppo si rilevano più tardivamente deficit comportamentali o di apprendimento in percentuali variabili dal 25 al 50% [4]. Il

principale substrato di tali disturbi neurologici è costituito da lesioni encefaliche di natura vascolare.

Nella prematurità si possono riscontrare due fondamentali e caratteristiche patologie del SNC etichettabili come patologie di significato vascolare: a) *l'emorragia della matrice germinativa* e b) *la leucomalacia periventricolare (LPV)*. Da un punto di vista eziopatogenetico tuttavia, mentre le emorragie della matrice germinale, pur dipendendo in buona misura dall'intrinseca fragilità della struttura capillare della matrice del prematuro, hanno genesi pluri-fattoriale, la leucomalacia periventricolare è il risultato di un danno anossico-ischemico localizzato a livello della sostanza bianca.

Come già ricordato in precedenza la sostanza bianca del prematuro è particolarmente vulnerabile al danno anossico che può determinare lesioni variabili da ampie aree di necrosi a piccole lesioni gliotiche.

Contrariamente alla emorragia della matrice, la LPV presenta un picco di incidenza attorno alla trentesima settimana e non è direttamente correlabile con l'età gestazionale.

Attualmente non esiste una teoria eziopatogenetica unitaria, ma piuttosto si ritiene che possano intervenire almeno tre fattori, fortemente correlabili, che potrebbero assieme o indipendentemente determinare il danno anatomico-patologico.

Il primo fattore è riferibile alla teoria che prevede una diversa disposizione dei territori di confine arteriosi nel pretermine, rispetto al nato termine. Tali territori sarebbero dipendenti dai rami terminali delle arterie ventriculopete e delle arterie ventriculofughe e si troverebbero nel pretermine a livello delle regioni periventricolari [6]. L'anossia diffusa comporterebbe nel pretermine un danno selettivo nei territori di confine e quindi delle regioni periventricolari. In realtà, l'esistenza di arterie ventriculofughe è stata recentemente messa in dubbio e il concetto di sofferenza nei territori di confine sembra aver oggi perso quell'importanza che aveva in passato [7, 8].

Il secondo fattore è riferibile alla mancanza o all'insufficiente vasoregolazione arteriosa presente nel nato prematuro, che non sarebbe quindi in grado di rispondere in modo adeguato alla presenza di un'anossia cerebrale [9].

Il terzo fattore è quello che attualmente suscita maggiore interesse in ambito sia di ricerca di base che di ricerca clinica ed è riferibile alla particolare intrinseca vulnerabilità della sostanza bianca del neonato. Recenti studi di immunocitochimica hanno suggerito che le cellule bersaglio dell'evento anossico sarebbero gli oligodendrociti immaturi, vale a dire quelle cellule gliali già differenziate in oligodendrociti, ma ancora incapaci di produrre mielina. Queste cellule sarebbero particolarmente sensibili all'azione dei radicali liberi e quindi particolarmente vulnerabili a seguito di un evento anossico [10].

Nella fase iniziale del danno da PVL l'ecografia è in genere l'unica tecnica utilizzabile. Il neonato prematuro con danno anossico è in genere un neonato difficilmente trasportabile e non può essere allontanato dalla culla. L'ecografia dimostra in fase acuta la presenza di lesioni iperecogene periventricolari, grossolanamente simmetriche, con prevalenza a livello delle regioni peritrigonali [4]. La sensibilità dell'ecografia nella fase acuta è tuttavia scarsa, è stato dimostrato che fino al 70% di casi con alterazioni della sostanza bianca di origine ipossico-ischemica possono sfuggire all'indagine ecografica [11]. D'altro canto aspetti di sfumata iperecogenicità periventricolare sono estremamente comuni anche in neonati prematuri senza alcun danno anossico determinando un elevato numero di potenziali falsi positivi [12, 13]. La diagnosi in fase acuta di LPV deve quindi essere sempre attentamente verificata nel tempo. Dopo un periodo variabile da 2 a 6 settimane, in seno ai focolai iperecogeni compaiono le caratteristiche cisti anecogene che tendono progressivamente a confluire fra loro e quindi con i ventricoli laterali [14]. La distruzione anossica della sostanza bianca periventricolare ne determina un assottigliamento con conseguente caratteristica deformazione del profilo ventricolare, ben dimostrabile anche dopo 1-2 mesi dalla fase iniziale. La de Vries *et al.* [15] ha proposto un semplice sistema di grading delle LPV mediante ecografia:

- *grado I*: aree di iperecogenicità periventricolare presenti per più di 7 giorni;
- *grado II*: aree di iperecogenicità periventricolare che evolvono in piccole cisti a sede frontoparietale;
- *grado III*: aree di iperecogenicità periventricolare che evolvono in grossolane cisti periventricolari a sviluppo sia frontoparietale che occipitale.

Nel caso sia possibile eseguire lo studio RM in fase relativamente precoce, può essere osservato un diffuso edema perilesionale che si può desumere da un relativo incremento della fisiologica iperintensità di segnale della sostanza bianca periventricolare non mielinizzata, con sequenze spin-echo o spin-echo veloci T2 dipendenti, e della ipointensità di segnale nelle sequenze spin-echo T1 dipendenti. In questa fase, con sequenze convenzionali, è pressoché impossibile distinguere l'edema dalle lesioni ischemiche della sostanza bianca.

Vi sono però dei risultati preliminari che dimostrerebbero una buona sensibilità delle immagini dipendenti dalla *diffusione*, in grado di differenziare nella fase acuta le lesioni ischemiche della sostanza bianca dall'edema [16].

A pochi giorni di distanza dall'evento anossico la RM è in grado di dimostrare, sempre in corrispondenza della sostanza bianca periventricolare, *piccole alterazioni nodulari* caratterizzate da segnale iperintenso nella sequenza spin-echo T1 dipendente e da segnale isointenso in quella spin-echo o spin-echo veloce T2-dipendente [17, 18]. Per un miglior contrasto con il segnale della sostanza bianca non mielinizzata tali

alterazioni risultano di più facile individuazione nella sequenza spin-echo T1-dipendente: è questa quindi l'acquisizione da eseguire prima di ogni altra (Fig. 1a). Tali alterazioni possono essere presenti assieme alle alterazioni cistiche oppure essere isolate, in quest'ultimo caso l'ecografia spesso risulta del tutto normale o dimostra solo transitorie iperecogenicità. Seguite nel tempo queste alterazioni si associano comunque ad un assottigliamento della sostanza bianca periventricolare [17]: non si hanno tuttavia ancora sufficienti dati clinici per stabilirne la reale importanza prognostica. Anche per quanto riguarda la base isto-patologica di questi reperti RM non esistono dati definitivi: l'ipotesi maggiormente accreditata è che siano correlabili alla presenza di accumuli di macrofagi accorsi nella sede del danno anossico; la presenza di un aumento focale della densità cellulare nel contesto della sostanza bianca non mielinizzata e ricca in acqua del neonato pretermine sarebbe sufficiente a determinare una relativa iperintensità nelle sequenze SE T1 dipendenti e un'ipointensità di segnale nelle sequenze T2-dipendenti [18].

La RM dimostra poi facilmente le *cisti periventricolari*: queste non sono altro che cavità malaciche con segnale simil-liquorale, destinate a confluire fra loro e quindi nei ventricoli laterali (Fig. 1b). La RM definisce con maggiore accuratezza dell'ecografia la sede e l'estensione di queste cisti e, già nella fase subacuta, può stabilire un bilancio prognostico più accurato [1].

Nei controlli a distanza, quando la sostanza bianca dell'encefalo è completamente mielinizzata, per la visualizzazione degli esiti non malacici a livello periventricolare, risultano più utili le sequenze spin-echo dipendenti dalla densità protonica e soprattutto le sequenze FLAIR, considerata la contiguità dei focolai con il liquor dei ventricoli laterali. In questa fase risultano particolarmente utili anche le sezioni sagittali spin-echo T1 dipendenti, per la valutazione dell'eventuale assottigliamento del corpo calloso [19].

Si sottolinea che in fase cronica o di danno stabilizzato, la RM è molto più accurata dell'ecografia nel definire l'entità del danno a carico della sostanza bianca periventricolare, non solo per l'evidente assottigliamento, ma anche per la presenza di alterazioni di segnale, di verosimile significato gliotico, nella sostanza bianca residua (Fig. 1c), ben visibili con sequenze FLAIR. Quando il danno anossico è limitato e la perdita di sostanza bianca è modesta, risulta prevalente l'alterazione di segnale periventricolare. Il riscontro di tali reperti nel giovane o nell'adulto, in assenza di dati anamnestici precisi, può porre problemi diagnostici differenziali con altre patologie della sostanza bianca, in particolare con la sclerosi multipla. In queste situazioni, può essere di aiuto il riconoscimento, nelle sezioni sagittali, del caratteristico assottigliamento del corpo calloso conseguente alla perdita di sostanza bianca (da non confondere con ipo-agenesie parziali, di tipo malformativo).

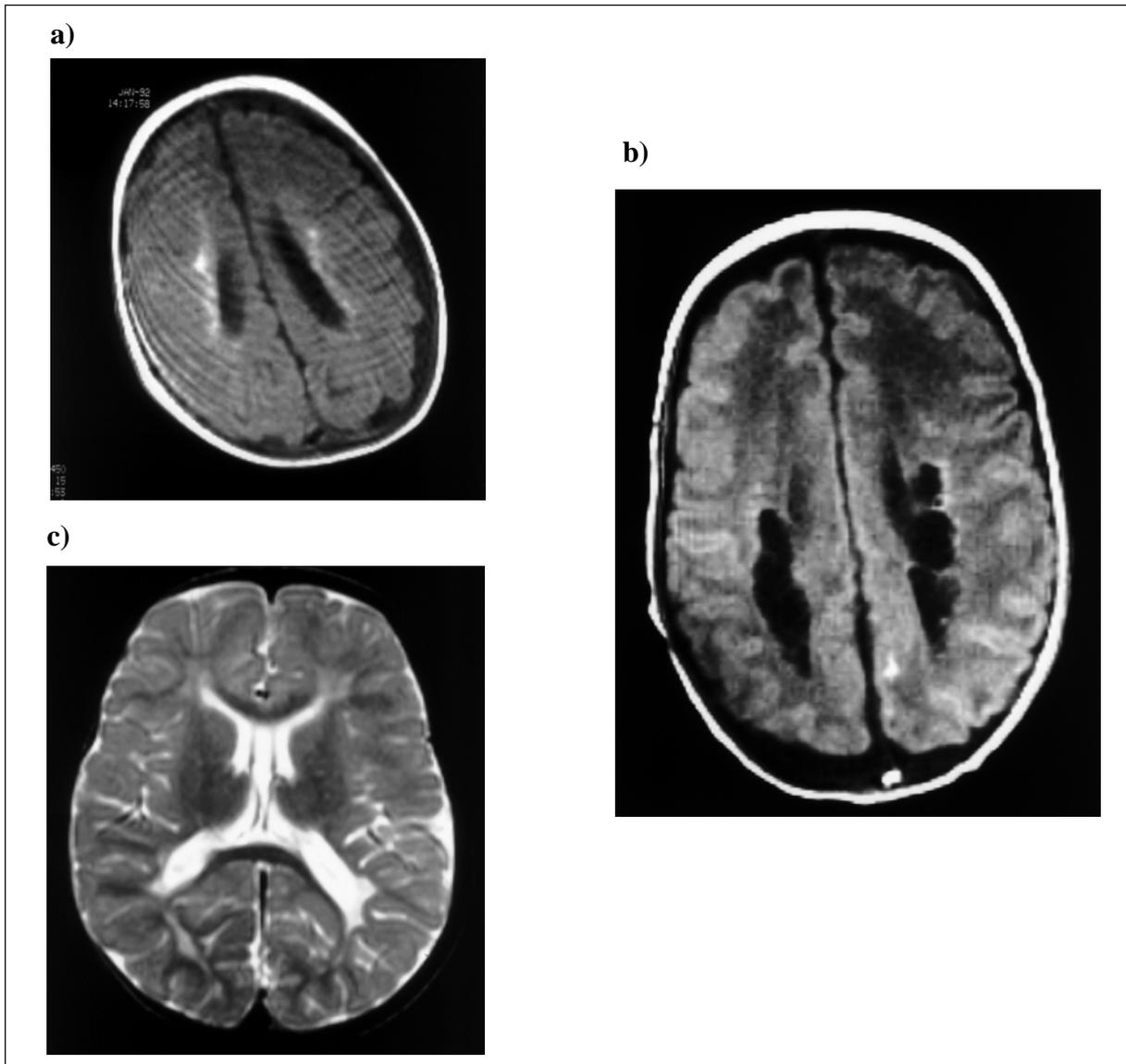


Fig. 1. - Anossia del pretermine (leucomalacia periventricolare, LPV). a) esame eseguito in fase subacuta stabilizzata disturbato da alcuni artefatti da movimento: è tuttavia possibile evidenziare nella immagine T1 dipendente delle aree di iperintensità periventricolare bilaterale; b) esame eseguito in fase subacuta-cronica. L'immagine T1 dipendente dimostra multiple alterazioni cistiche parzialmente confluenti fra loro e con i ventricoli; c) esame eseguito a 15 mesi. L'immagine T2 dipendente dimostra un ampliamento dei ventricoli laterali associato a un netta riduzione di spessore della sostanza bianca periventricolare. La sostanza bianca residua evidenzia inoltre una diffusa alterazione di segnale.

Patologia anossico-ischemica del nato a termine

Per quanto riguarda i bambini *nati a termine*, si stima che circa 2-4/1000 soffrano di asfissia legata al parto e che di questi dal 15 al 20% muoiano durante il periodo neonatale. Dei pazienti sopravvissuti circa 1/4 evidenzia deficit neurologici permanenti [4].

Seppur relativamente meno frequente che nel nato pretermine, anche nel nato a termine la patologia anossico-ischemica rappresenta uno dei principali problemi neurologici nel neonato.

Diversamente da quanto accade per il neonato pretermine, nel nato a termine lo studio RM può essere condotto anche in fase acuta. Infatti anche in presenza di una grave encefalopatia anossico-ischemica il quadro tende a stabilizzarsi e a migliorare dopo la terza giornata di vita. Nella maggior parte dei casi quindi a partire dalla seconda, terza giornata il bambino può essere sottoposto all'esame RM.

La RM presenta una sensibilità nettamente superiore alla ecografia nell'evidenziare sia lesioni anossiche diffuse che lesioni infartuali. In presenza di dubbia lesione

anossica o infartuale la RM risulta di conseguenza la tecnica di prima scelta in particolare se possono essere utilizzate tecniche di diffusione. Così come nel caso della leucomalacia periventricolare, le immagini pesate in diffusione possono, infatti, identificare e delimitare dall'edema perilesionale la lesione ischemica anche a poche ore di distanza dall'evento anossico.

Da un punto di vista eziopatogenetico, il parto ed in particolare il periodo del travaglio e la fase espulsiva terminale sono eventi potenzialmente correlabili ad un danno anossico diffuso cerebrale del neonato. Si ritiene tuttavia che in una parte di queste situazioni patologiche le cause siano in realtà da ricercare in eventi precedenti o immediatamente precedenti il parto, ancora oggi difficilmente documentabili con le comuni tecniche di monitoraggio quali ecografia e tracciato cardiocografico che valuta la frequenza cardiaca fetale assieme alle contrazioni uterine. E' dimostrato da tempo che non tutte le cellule del sistema nervoso hanno la medesima sensibilità al danno anossico: ad esempio, che i neuroni ippocampali sono probabilmente i più sensibili al danno anossico rispetto alle cellule nervose in altre sedi, sia nell'adulto che nel neonato di qualche mese. In altre parole, nel corso di un'anossia generalizzata i neuroni dell'ippocampo saranno i primi ad essere messi fuori uso e successivamente ad essere eliminati. Nel neonato queste differenze di sensibilità al danno ipossico dei neuroni cerebrali, sono ancora più rilevanti. Si è precedentemente visto come, nel caso della LPV del nato pretermine, siano gli oligodendrociti immaturi ancora più degli stessi neuroni a risentire dell'anossia, da qui il danno selettivo della sostanza bianca. Viceversa, nel nato a termine, sono alcune zone della corteccia cerebrale e dei nuclei della base, dove i neuroni dimostrano una maggior richiesta energetica che evidenziano una maggior sensibilità al danno anossico, unitamente a zone di sostanza bianca ad essi correlate, dove pure verosimilmente vi è un maggior consumo di energia dovuto al processo di mielinogenesi [5].

Nel nato a termine le sofferenze anossico-ischemiche, a seguito di varie cause, possono dare sostanzialmente luogo a tre tipi di danno a livello del tessuto cerebrale: lesioni selettive, lesioni parasagittali e malattia multicistica [1, 20].

Lesioni selettive

Sono caratterizzate da un coinvolgimento dei nuclei ventro-postero-laterali del talamo, della parte postero-laterale dei nuclei lenticolari, dell'ippocampo e para-ippocampo, della corteccia sensitivo-motoria e della corteccia uditiva primaria. Si ritiene che tali lesioni siano espressione di una anossia grave, ma limitata nel tempo.

La possibilità di individuare ischemie cerebrali selettive è prerogativa della RM. Le alterazioni sono visibili anche in fase acuta, quanto meno entro 3-4 giorni

dalla nascita. Esse presentano una caratteristica iperintensità nella sequenza T1 dipendente, particolarmente marcata a livello dei nuclei ventro-postero-laterali (VPL) talamici e della parte postero-laterale dei nuclei lenticolari [21]. Normalmente l'iperintensità di segnale nella sequenza spin-echo T1 dipendente dei VPL a seguito del danno anossico può essere differenziata dalla tenue iperintensità di segnale riscontrabile in condizioni fisiologiche in queste stesse sedi, ma riferibile al processo di mielinizzazione, perché più marcata (Fig. 2c). Inoltre nell'anossico si riscontra una relativa minor evidenza della normale iperintensità del braccio posteriore della capsula interna. Tali anomale iperintensità nelle sequenze T1 dipendenti possono essere rilevate anche a livello della corteccia sensitivo-motoria, della corteccia uditiva, nonché in corrispondenza delle regioni ippocampali e paraippocampali.

Con la sequenza spin-echo o spin-echo veloce T2 dipendente, le alterazioni sono meno caratteristiche e di più difficile valutazione: nella fase acuta prevale una relativa iperintensità di segnale in corrispondenza di talami e dei nuclei lenticolari, che può rapidamente trasformarsi in ipointensità soprattutto a livello della porzione postero-laterale dei nuclei lenticolari.

Così come per la LPV, non è ancora del tutto chiaro a cosa corrispondano sia le alterazioni iperintense nella sequenza spin-echo T1 dipendente, sia quelle ipointense in sequenze T2 dipendenti. Uno dei motivi potrebbe essere quello invocato per le LPV, cioè un aumento della densità cellulare per presenza di macrofagi o altre cellule in corrispondenza dei focolai ischemici [18]; in alternativa tale alterazione di segnale può essere in rapporto alla presenza di calcificazioni che, come è noto per altre situazioni patologiche, possono determinare un effetto paradossale sulle sequenze T1 dipendenti con accorciamento marcato del tempo di rilassamento T1. Una delle possibili reazioni neuropatologiche al danno anossico è infatti rappresentata dalla formazione, anche in tempi brevi, di depositi di calcio.

Recenti esperienze hanno dimostrato che le sequenze pesate in *diffusione* consentono un più precoce rilevamento delle aree di sofferenza anossica cerebrali, in particolare per quelle localizzate a livello sottocorticale, difficilmente valutabili in fase acuta con tecniche RM convenzionali o con altre metodiche (Fig. 2a,b). Robertson *et al.* [22] hanno potuto studiare mediante diffusione e tecniche convenzionali 12 neonati con sofferenza anossica moderata-severa alla nascita. Le immagini pesate in diffusione hanno potuto identificare alterazioni sottocorticali e profonde prima che queste fossero visibili con tecniche tradizionali anche se vi era una sottostima dell'estensione finale della lesione. Una spiegazione per la sottostima delle immagini pesate in diffusione nella fase acuta del danno potrebbe essere fornita dai processi di morte cellulare ritardata per apoptosi che vengono innescati dal danno anossico e

verso i quali si rivolgono in particolare le moderne terapie. Risulta quindi evidente l'importanza di questa nuova tecnica diagnostica anche nel monitoraggio dell'efficacia di nuove terapie neuroprotettive.

Anche nel nato a termine, la sofferenza ischemica del cervello è causa, oltre che della rapida formazione di depositi di calcio, di una risposta gliale attenuata con rapido instaurarsi di focolai malacici, sia a livello dei nuclei della base che in sede sottocorticale.

In fase stabilizzata o cronica, le ischemie cerebrali selettive presentano un pattern così tipico che è facilmente riconoscibile anche ad anni di distanza: i talami sono ipotrofici e, nelle sequenze spin-echo T2 dipendenti, si associa una persistente e tenue iperintensità di segnale in corrispondenza della regione dei nuclei VPL (Fig. 2d). Inoltre sono evidenti sfumate iperintensità di segnale anche a livello della parte posteriore del putamen. Permane una iperintensità anche in corrispondenza del fascio cortico-spinale, riconoscibile sino nella sostanza bianca sottocorticale (Fig. 2e). La corteccia pre e postrolandica è assottigliata o in alcune parti apparentemente interrotta (ulegria); tali reperti possono estendersi, anteriormente, alla circonvoluzione frontale superiore. L'alterazione di segnale della sostanza bianca, rilevabile con RM, non può correlarsi con una mancata mielinizzazione quanto piuttosto con un processo di distruzione selettiva di sostanza bianca, in parte già mielinizzata alla nascita.

Così come nella LPV, la porzione di corpo calloso corrispondente alle aree di distruzione di sostanza bianca appare nettamente assottigliata, reperto che è ben valutabile in proiezione sagittale.

Le alterazioni selettive encefaliche rilevabili con RM sono altamente caratteristiche sia per quanto riguarda il segnale che la sede, per cui in genere non vi sono sostanziali problemi di *diagnosi differenziale*. Tuttavia, alcune malattie metaboliche e infettive del sistema nervoso centrale possono talvolta determinare reperti RM che possono porre dei dubbi interpretativi, qualora non siano ben noti il contesto clinico ed i dati anamnestici.

La *malattia di Krabbe* presenta alterazioni focali cortico-sottocorticali rolandiche, che possono ricordare le anossie del neonato; tuttavia queste non sono mai così evidenti come negli esiti di anossia. Inoltre nella malattia di Krabbe non è di solito rilevabile un coinvolgimento dei talami.

Anche gli esiti di una grave infezione perinatale possono talvolta mimare una encefalopatia multicistica postanossica. Si ricordano, in questo senso, le due principali infezioni contratte dal neonato attraversando il canale del parto: l'*encefalite herpetica* e la *meningite o meningo-encefalite batterica neonatale*. Queste temibili infezioni possono infatti causare, attraverso una "mediazione" vascolare, un danno cerebrale così diffuso da essere potenzialmente confuso con una encefalopatia multicistica. In questi casi tuttavia il quadro clinico è

radicalmente differente da quello di una encefalopatia anossico-ischemica.

Ischemie selettive e lesioni parasagittali

Alle ischemie selettive sopradescritte, possono associarsi più lesioni cortico-sottocorticali localizzate nei territori vascolari di confine, preminentemente a livello parasagittale nei lobi frontale e parietale. Raramente le ischemie parasagittali possono essere isolate. Nella genesi delle lesioni parasagittali si ritiene importante l'instaurarsi di una marcata ipotensione arteriosa, con drastica riduzione dell'apporto ematico nei territori di confine.

I focolai ischemici sono localizzati tipicamente in sede cortico-sottocorticale parasagittale, a livello dei lobi frontali e parietali, e si presentano con caratteristiche di segnale simili alle ischemie corticali presenti nelle lesioni selettive. In fase stabilizzata o cronica si riscontrano nelle stesse sedi alterazioni di tipo ulegirico, caratterizzate da un marcato assottigliamento della corteccia anche con aspetti di apparente interruzione.

Encefalopatia multicistica

In questo caso, per gravi e prolungate anossie cerebrali, si realizza un coinvolgimento diffuso e non selettivo delle strutture sovratentoriali, con risparmio unicamente del bulbo, di parte del ponte, del mesencefalo e del cervelletto.

Quando il danno anossico oltre che profondo è anche sufficientemente prolungato nel tempo vengono coinvolti non solo i neuroni più sensibili al danno anossico, ma le lesioni riguardano virtualmente tutti i neuroni del telencefalo e del diencefalo. Il quadro risultante è drammatico con riscontro, in fase acuta, di edema cerebrale diffuso, caratterizzato da diffusa alterazione di segnale della sostanza bianca - iperintensa nella sequenza spin-echo T2 dipendenti e ipointensa in quelle T1 dipendenti - e da un diffuso coinvolgimento della corteccia e dei nuclei della base. In particolare si dimostrano delle alterazioni iperintense nella sequenza T1-dipendente nella profondità dei solchi, e dei nuclei della base. Nella sequenza spin-echo T2-dipendente i nuclei della base dopo una iniziale transitoria iperintensità dimostrano una progressiva marcata ipointensità di segnale, da possibile accumulo sia di ferro che di calcio. Rapidamente si realizzano alterazioni cistiche, a segnale simil-liquorale nelle varie sequenze, che coinvolgono diffusamente sia i nuclei della base che la sostanza bianca, determinando una repentina involuzione atrofica degli emisferi cerebrali. Tale processo è così clamoroso e rapido da associarsi frequentemente ad *igromi o ematomi sottodurali bilaterali* rispettivamente per fenomeni di *vacuum* o per stiramento eccessivo e rottura delle vene a ponte.

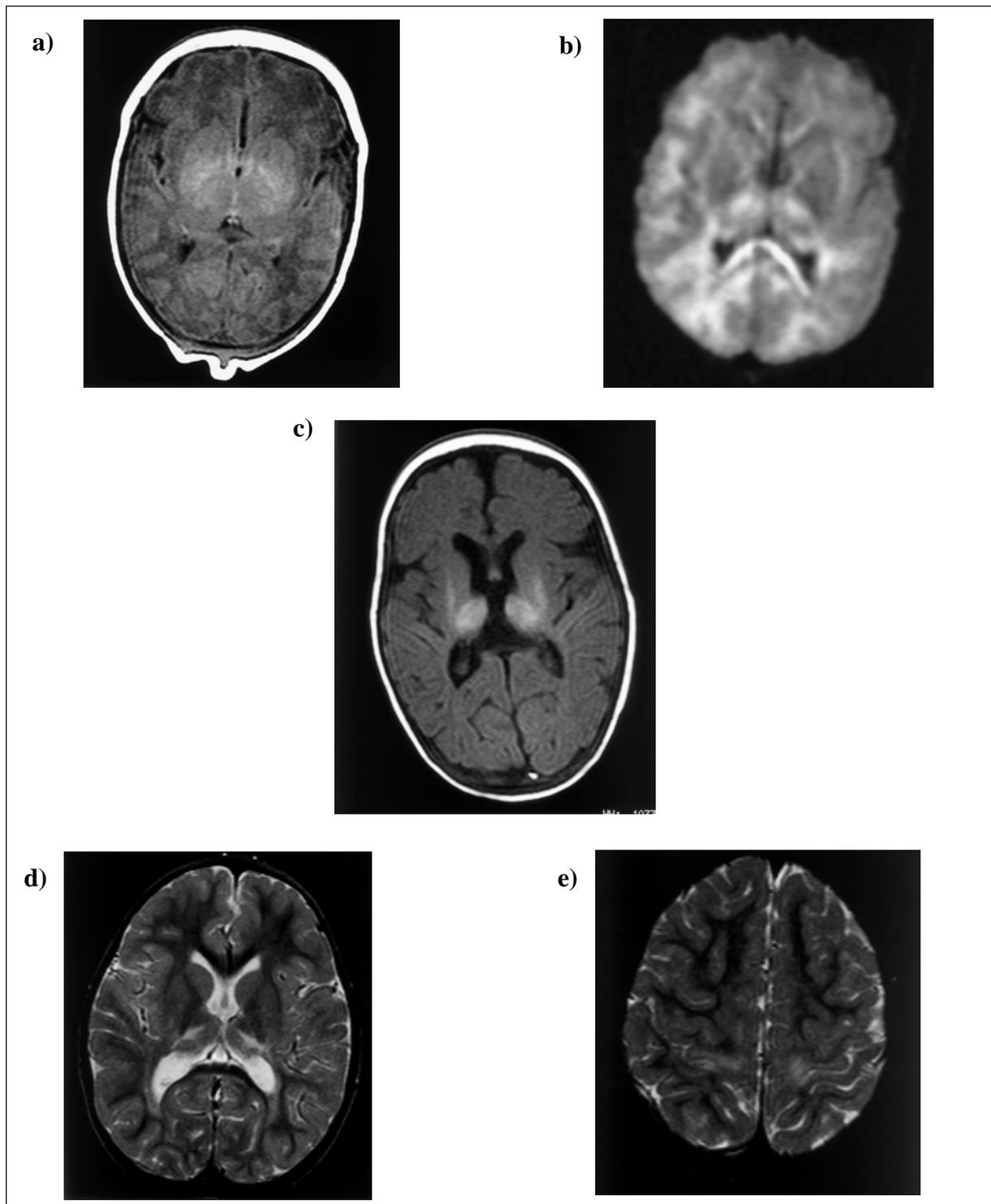


Fig. 2. - Anossia in nato a termine. *a, b) fase acuta (prime 72 ore):* a) sequenza T1 dipendente; b) sequenza dipendente dalla diffusione. Nella immagine T1 dipendente si osserva unicamente un diffuso edema senza evidenti alterazioni di segnale; nella immagine dipendente dalla diffusione le aree a segnale elevato (ad eccezione del corpo calloso per la presenza di gradiente unicamente in direzione z) rappresentano delle zone a restrizione della diffusione, in altri termini, delle aree di sofferenza parenchimale acuta secondaria al danno anossico. *c) fase subacuta cronica:* l'immagine T1 dipendente ben evidenzia le classiche alterazioni ipertense a carico dei nuclei della base bilateralmente. *d, e) fase cronica:* al termine del processo di mielinizzazione risultano evidenti nelle immagini T2 dipendenti gli esiti delle lesioni anossiche perinatali come alterazioni iperintense in corrispondenza di entrambi i talami (d) (che appaiono anche ipotrofici) ed in sede sottocorticale rolandica bilateralmente (e).

Le uniche strutture preservate dal danno anossico sono il bulbo, il tegmento pontino e mesencefalico e parte del cervelletto.

Lesioni ischemiche focali

Nelle prime 24-72 ore di vita, nel nato a termine, non sono del tutto infrequenti *infarti cerebrali arteriosi*. Nella maggioranza dei casi la causa dell'occlusione arteriosa rimane ignota; fra le cause accertate quella di maggior rilievo è costituita da difetti della coagulazione [4].

Sempre in fase perinatale, ma con apparente uguale incidenza per prematuri e nati a termine, è relativamente elevato il rischio di trombosi venose endocraniche con conseguente possibilità di *infarti cerebrali venosi*.

Anche per questi infarti l'etiopatogenesi rimane per lo più ignota, ma quando viene accertata è quasi sempre da riferirsi a disturbi della coagulazione.

La RM è più sensibile della ecografia nella valutazione degli infarti arteriosi in fase acuta, in particolare per quanto riguarda quelli localizzati al vertice, dove per la contiguità con la fontanella anteriore risulta spesso impossibile una soddisfacente valutazione tramite ultrasuoni.

All'esame RM, nella lesione infartuale arteriosa acuta, a seguito del relativo edema corticale, si dimostra un caratteristico appiattimento dei solchi corticali interessati e la scomparsa del normale contrasto tra sostanza grigia e sostanza bianca dovuta ad una relativa iperintensità T2 dipendente (Fig. 3) ed ipointensità T1 dipendente della corteccia infartuata. In altri termini la possibilità di identificare la lesione infartuale in fase acuta è dovuta alla precoce modificazione di segnale della corteccia che la rende differenziabile dalla corteccia sana. Così come per le lesioni diffuse anche nel sospetto di lesioni ischemiche focali la tecnica di prima scelta nella fase acuta del danno è tuttavia rappresentata dalla diffusione [1]. Prima della positività delle tecniche di acquisizione tradizionale le immagini dipendenti dalla diffusione dimostrano una importante restrizione della diffusione nell'area infartuale corrispondente ad un aumento di segnale. L'area infartuale dimostra una netta riduzione del coefficiente apparente di diffusione con una corrispondente netta riduzione di segnale nella immagine rappresentativa dell'ADC.

Negli infarti arteriosi del neonato frequentemente si osservano delle componenti emorragiche, anche in fase acuta. Così come le alterazioni cerebrali anossiche diffuse, anche gli infarti arteriosi evolvono rapidamente in focolai malacici.

Gli infarti venosi sono caratterizzati, come nell'adulto, da una importante componente emorragica già evidente in fase acuta; molto spesso vengono confusi con emorragie cerebrali. La trombosi venosa più tipica è quella profonda delle vene cerebrali interne, con

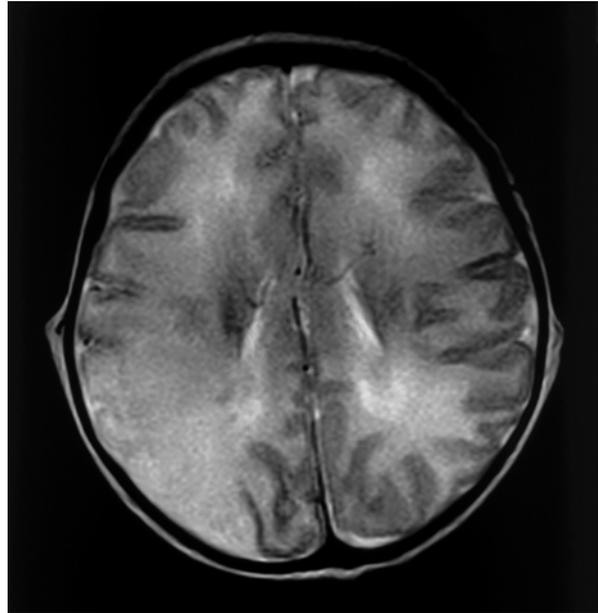


Fig. 3. - Infarto arterioso neonatale. Fase acuta (prime 48 ore). Nella immagine T2 si osserva in corrispondenza della regione rolandica e parietale sinistra (la destra nell'immagine) una sorta di "cancellazione" della normale immagine ipointensa della corteccia. Tale particolare aspetto è conseguente alla relativa transitoria iperintensità della corteccia infartuata.

conseguenti infarcimenti emorragici talamici e capsulo-lenticolari. In questi casi può essere utile eseguire un angio-RM, meglio con tecnica in contrasto di fase per la presenza di metemoglobina intraparenchimale, per documentare l'occlusione venosa.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 19 luglio 2001.

BIBLIOGRAFIA

1. Triulzi F, Baldoli C, Parazzini C. Neonatal MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001;9(1):57-82.
2. Nowell MA, Hackney DB, Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Grossman RI, Goldberg HI. Immature brain: spin-echo pulse sequence parameters for high-contrast MR imaging. *Radiology* 1987;162:272-3.
3. Barkovich AJ. MR of the normal neonatal brain: assessment of deep structures. *AJNR* 1998;19:1397-403.
4. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1995.
5. Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987;22:487-97.
6. Banker BQ, Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy: a form of neonatal anoxic encephalopathy. *Arch Neurol* 1962;7:386-410.

7. Kuban KCK, Gilles FH. Human telencephalic angiogenesis. *Ann Neurol* 1985;17:539-48.
8. Nelson MDJr, Gonzalez-Gomez I, Gilles FH. The search for human telencephalic ventriculofugal arteries. *AJNR* 1991;12:215-22.
9. Kennedy C, Grave GD, Jehle JW, Sokoloff L. Blood flow to white matter during maturation of the brain. *Neurology* 1970;20:613-8.
10. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant. *Clin Perinatol* 1997;24:567-87.
11. Hope PL, Gould SJ, Howard S, Hamilton PA, Costello AM, Reynolds EO. Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesions in brain of very preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:457-71.
12. Grant EG, Schellinger D, Richardson JD, Coffey ML, Smirniotopoulos JG. Echogenic periventricular halo: normal sonographic finding or neonatal cerebral hemorrhage? *AJNR* 1983;4:43-6.
13. Laub MC, Ingrisch H. Increased periventricular echogenicity (periventricular halos) in neonatal brain; a sonographic study. *Neuropediatrics* 1986;17:39-43.
14. Dubowitz LMS, Bydder GM, Mushin J. Developmental sequence of periventricular leukomalacia: correlation of ultrasound, clinical, and nuclear magnetic resonance functions. *Arch Dis Child* 1985;60:349-55.
15. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LMS. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992;49:1-6.
16. Inder T, Huppi PS, Zientara GP, Maier SE, Jolesz FA, di Salvo D, Robertson R, Barnes PD, Volpe JJ. Early detection of periventricular leukomalacia by diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques. *J Pediatr* 1999;134:631-4.
17. Aida N, Nishimura G, Hachiya Y, Matsui K, Takeuchi M, Itani Y. MR imaging of perinatal brain damage: comparison of clinical outcome with initial and follow-up MR findings. *AJNR* 1998;19:1909-21.
18. Schouman-Clays E, Henry-Feugeas M-C, Roset F, Larroche JC, Hassine D, Sadik JC, Frija G, Gabilan JC. Periventricular leukomalacia: correlation between MR imaging and autopsy findings during the first 2 months of life. *Radiology* 1993;189:59-64.
19. Flodmark O, Roland EH, Hill A, Whitfield MF. Periventricular leukomalacia: radiologic diagnosis. *Radiology* 1987;162:119-24.
20. Barkovich AJ. *Pediatric neuroimaging*. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 3rd edition; 2000.
21. Barkovich AJ, Westmark K, Partridge C, Sola A, Ferriero DM. Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days. *AJNR* 1995;16:427-38.
22. Robertson RL, Ben-Sira L, Barnes PD, Mulkern RV, Robson CD, Maier SE, Rivkin MJ, du Plessis A. MR line-scan diffusion-weighted imaging of term neonates with perinatal brain ischemia. *AJNR* 1999;20:1658-70.