

IL PUNTO SU NEUROIMMAGINI E DOLORE

THE POINT ABOUT NEUROIMAGING AND PAIN

Maria Luisa Sotgiu

*Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare
CNR, Segrate, Milano*

RIASSUNTO

In questo articolo sono riportati i contributi forniti dall'avanzamento delle conoscenze nel campo del dolore e dall'utilizzo delle tecnologie che producono immagini (PET, SPECT, fMRI). In particolare, sono state identificate le aree cerebrali coinvolte nei vari tipi di dolore, i substrati neurali della modulazione della percezione del dolore, le aree in cui sono localizzati i recettori di sostanze importanti per il controllo del dolore. Sono descritte innovazioni tecnologiche promettenti per quanto riguarda il loro uso terapeutico e in prospettiva anche diagnostico.

Parole chiave

Dolore, neuroimmagini, aree cerebrali, innovazioni tecnologiche

SUMMARY

The contributions given by the use of imaging technology (PET, SPECT, fMRI), to the understanding of the brain role in pain state are reported. As this article indicates the cerebral structures involved in the various kinds of pain, the neural substrate of the pain perception modulation, the localization of the receptors of substances with analgesic functions have been identified.

Furthermore neuroimaging technology innovations that allow to consider possible their therapeutic use and open promising prospect for a diagnostic use are described.

Key Words

Pain, neuroimaging, cerebral structures, technology innovations

L'avvento delle tecnologie che producono immagini ha aperto nuove prospettive per studiare le funzioni del cervello. Tramite le neuroimmagini si ottiene la mappatura dell'attività funzionale del cervello umano in vivo, che permette di definire i substrati funzionali neuroanatomici degli eventi che si vogliono indagare.

Le tecniche usate per ottenere neuroimmagini sono la PET (tomografia ad emissione di positroni), la SPECT (tomografia computerizzata ad emissione di singoli fotoni), che rilevano la posizione di sorgenti di radiazioni legate a molecole marcate iniettate in circolo e distribuite nei diversi distretti del cervello in base all'entità locale del flusso e del metabolismo, la fMRI (risonanza magnetica funzionale per immagini), che non comporta l'uso di traccianti radioattivi e fornisce informazioni sull'attività del cervello mediante misure emodinamiche.

Con queste procedure si monitorizza l'attività metabolica del cervello, misurando localmente il flusso di sangue, l'utilizzo di glucosio, oppure il consumo di ossigeno, parametri che, come verificato sperimentalmente, danno un indice dell'attività neuronale.

I primi studi su neuroimmagini e dolore risalgono agli anni Novanta. Da allora si continuano a produrre nuovi dati grazie agli ininterrotti progressi nelle biotecnologie, che pur presentando ancora dei limiti sia di tipo tecnologico, sia di tipo interpretativo, forniscono risultati sempre più affidabili.

Negli studi sul dolore l'utilizzo delle neuroimmagini è facilitato sia dal rapporto interattivo che si stabilisce tra l'esaminatore e il soggetto esaminato che può dare una valutazione dello stimolo doloroso o dell'intensità di un

dolore cronico o di un'eventuale effetto analgesico, sia dal fatto che gli effetti di stimoli di diversa intensità o modalità possono essere valutati e confrontati nei soggetti sani e nei pazienti.

I risultati degli studi con le neuroimmagini, eseguiti su soggetti sani con dolore acuto fasico o tonico indotto sperimentalmente e su pazienti con dolori cronici di varia natura, hanno indicato che il dolore non è supportato dall'attività di una singola struttura cerebrale ma che, nei diversi tipi di dolore, vi è una attivazione diffusa a molte strutture con aree in comune e aree differenti e inoltre che le dinamiche di attivazione possono differire nei diversi stati di dolore (acuto versus cronico, cutaneo versus viscerale). Come confermato dai risultati dei numerosi studi le aree in comune attivate durante lo stato di dolore sono: la corteccia anteriore cingolata, la corteccia somatosensoriale SI e SII, la corteccia prefrontale, e a seconda del tipo di dolore, la corteccia insulare, l'ipotalamo, il talamo, il grigio periaqueductale, il cervelletto, i gangli della base.^{1,2}

Oltre che per definire le strutture coinvolte nel dolore gli studiosi hanno utilizzato le neuroimmagini per indagare gli aspetti comportamentali e percettivi del dolore.

E' un'osservazione comune ma empirica che eventi come l'attenzione o la distrazione, l'emozione, l'aspettativa possono interagire con la percezione del dolore modificandola. Questa interazione è stata analizzata usando la fMRI o correlando le immagini PET ed MRI in soggetti in cui la sensazione dolorosa indotta veniva valutata prima e durante l'esecuzione di un compito impegnativo o dopo avere creato l'aspettativa di uno stimolo

doloroso.

Con queste ricerche si sono dimostrati i substrati neurali della modulazione della percezione del dolore che risultava ridotta se si distraeva l'attenzione ed aumentata se interveniva l'aspettativa del dolore.^{3,4,5,6}

L'evoluzione nelle tecniche per produrre immagini ne ha esteso la potenzialità d'uso agli studi sul controllo del dolore. In questo ambito si stanno producendo risultati molto promettenti con le tecniche descritte di seguito.

Ligand-PET

Oltre alle misure del metabolismo e del flusso sanguigno, la PET, utilizzando come molecole marcate gli agonisti e gli antagonisti dei recettori permette di determinare la loro distribuzione nei soggetti umani coscienti.⁷ Nel campo del dolore gli studi si sono focalizzati soprattutto sulla distribuzione dei recettori μ -oppioidi per la loro importanza nei meccanismi dell'analgesia. I risultati hanno indicato che essi sono presenti in numero consistente nella corteccia prefrontale e cingolata, nel talamo, nei gangli della base, nel mesencefalo.

L'utilizzo di questa tecnica può fornire importanti informazioni sui cambiamenti nella disponibilità dei recettori durante le terapie antidolorifiche o per effetto di stati emozionali in condizioni di dolore.

"Immagini molecolari"-PET.

Questa tecnica il cui impiego nei soggetti umani è solo all'inizio, permette di monitorare quasi simultaneamente molti eventi a livello molecolare.⁸ Il suo utilizzo dovrebbe portare all'identificazione di specifici eventi molecolari associati ai vari tipi di dolore e quindi a

un significativo avanzamento nella conoscenza dei meccanismi basali; inoltre potrebbe fornire l'immagine degli effetti di farmaci a livello molecolare e cellulare con una ricaduta anche sulla ricerca farmacologica di terapie antidolorifiche.

Utilizzando questa tecnica in uno studio recente è stata fornita la dimostrazione diretta dell'ipotesi, finora basata su dati indiretti, che l'effetto placebo è mediato dall'attività del sistema oppioide endogeno.⁹ La tecnica ha infatti permesso di esaminare direttamente l'attività del sistema oppioide endogeno sui recettori μ -oppioidi nell'uomo con dolore sostenuto. Si è dimostrato che alla somministrazione di placebo segue la liberazione di endorfine che si posizionano sui recettori μ -oppioidi bloccandone l'attività e impedendo la trasmissione dei segnali dolorosi.⁹

FRMItr o "Risonanza Magnetica Funzionale per Immagini in tempo reale"

È una tecnica molto innovativa in cui l'analisi e la presentazione dei dati rilevati avvengono durante l'acquisizione delle immagini o entro 1-2 secondi. Questo rende possibile vedere in diretta le aree del proprio cervello che vengono attivate durante la percezione del dolore. In una ricerca molto recente questa tecnica è stata usata per addestrare, con una serie di istruzioni, soggetti sani o soggetti con dolore cronico a modificare il segnale che vedevano nelle immagini e quindi a controllare l'attivazione di una determinata area cerebrale coinvolta nella percezione del dolore. Si è dimostrato che, nei soggetti che avevano imparato questo controllo, la riduzione dell'attivazione

dell'area controllata, era associata a una ridotta percezione del dolore indotto da una stimolazione termica dolorosa. Con la stessa procedura sperimentale si è dimostrata una riduzione del dolore anche in pazienti con dolore cronico.¹⁰

Da questo breve *excursus* si può evincere che grazie ai progressi della tecnologia e all'avanzamento nelle conoscenze è più vicino l'obiettivo di dare anche una valenza terapeutica all'utilizzo delle neuroimmagini nel campo del dolore. Inoltre, secondo un recente lavoro¹¹ l'evoluzione delle neuroimmagini dal punto di vista tecnologico e analitico fa prevedere, seppure in tempi più lunghi, una possibile utilità anche di tipo diagnostico.

In questo ambito si può ipotizzare un uso della fMRI come procedura standard per valutare o diagnosticare clinicamente nei pazienti un certo tipo di dolore, mediante misure delle alterazioni che si verificano nel cervello in molte condizioni di dolore cronico. Immagini che mostrano perdita di materia grigia nel talamo e nella corteccia frontale in pazienti con dolore lombare cronico, assottigliamento corticale in pazienti con emicrania cronica, e altri dati¹¹ supportano questa prospettiva.

In conclusione sembra realizzabile la prospettiva che, in tempi più o meno lunghi, le ricerche di base su immagini funzionali e dolore abbiano una utilità terapeutica e diagnostica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Talbot GD et al. Multiple representation of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991; 251:1355-1358.
- 2) Treede RD et al. The cortical representation of pain. *Pain* 1999; 79:105-111.
- 3) Valet et al. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain- an fMRI analysis. *Pain* 2004; 109: 399-408.
- 4) Davis KD et al. Functional MRI of pain - and attention - related activations in the human cingulate cortex. *J. Neurophysiol.* 1997; 77: 3370-3380.
- 5) Petrovic P et al. Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain* 2000; 85: 19-30.
- 6) Porro CA et al. Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *J. Neurosci.* 2002; 22:3206-3214.
- 7) Sprenger T et al. What to learn from in vivo opioidergic brain imaging? *Eur.J.Pain* 2005; 9:117-121.
- 8) Massoud TE, and Gambhir SS. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light. *Genes & Development* 2003; 17: 545-580.
- 9) Zubieta JK et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on-opioid receptors. *J.Neurosci.* 2005; 24: 7754-7762.
- 10) DeCharms RC et al. Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *PNAS* 2005; 102: 18626-18631.
- 11) Borsook D and Becerra L. Functional imaging of pain and analgesia - A valid diagnostic tool? *Pain* 2005; 17: 247-250.