

Cecilia Parazzini

Parole chiave

Sviluppo normale • Misure lineari • Solcazione • Mielinizzazione • Organizzazione laminare

Le immagini di Risonanza Magnetica (RM) che otteniamo studiando l'encefalo di un neonato sono il risultato di un processo di sviluppo che si realizza nei 9 mesi di gravidanza. La RM cerebrale del feto non è sovrapponibile a quella neonatale e va pertanto valutata in modo differente. Innanzitutto la qualità delle immagini è inferiore rispetto a quella ottenibile in epoca post-natale e le strutture cerebrali fetali sono di dimensioni estremamente ridotte. Il feto è inoltre un soggetto che si muove e ciò è fonte di artefatti. La differenza sostanziale sta però nel fatto che l'encefalo fetale è fortemente diverso da quello neonatale e subisce variazioni importanti nelle diverse epoche gestazionali. La RM fetale può essere eseguita in un lasso di tempo piuttosto lungo, che va all'incirca dalla 17^a alla 35^a settimana di età gestazionale. Le modificazioni che avvengono in questo periodo sono notevoli e riguardano le dimensioni, la morfologia, il segnale del parenchima cerebrale e sono apprezzabili nella sequenza T2 dipendente, sequenza cardine per lo studio dell'encefalo fetale [1-3]. La conoscenza di queste modificazioni sta alla base di una corretta valutazione dello studio fetale.

C. Parazzini (✉)
UOC di Radiologia e Neuroradiologia Pediatrica
Ospedale dei Bambini V.Buzzi - ICP
Milano
e-mail: cecilia.parazzini@icp.mi.it

4.1 Dimensioni

Per quanto riguarda le dimensioni, si osserva ovviamente un complessivo aumento volumetrico delle strutture cerebrali con una variazione delle proporzioni tra le diverse componenti. Sono chiaramente apprezzabili un aumento di spessore del parenchima degli emisferi cerebrali e un incremento volumetrico della regione dei nuclei della base, mentre proporzionalmente si riducono le dimensioni dei ventricoli laterali; anche gli spazi subaracnoidei tendono a ridursi (Fig. 4.1). Durante tutta la vita fetale è importante la misurazione dei diametri cerebrali e cerebellari, perché una loro alterazione può sottendere una patologia sia di tipo malformativo che clastico. È bene utilizzare atlanti di riferimento, secondo i quali a ogni età gestazionale corrisponde una misurazione lineare per le principali strutture cerebrali [1-4]. In Figura 4.2 sono indicati i principali diametri da prendere in considerazione nella valutazione di un esame. Recentemente è stato pubblicato un lavoro in cui è stato misurato anche il diametro antero-posteriore del tronco encefalo in un periodo compreso tra le 26 e le 40 settimane di gestazione; inoltre, per quanto riguarda i diametri cerebrali e le dimensioni dei ventricoli laterali si segnalano differenze tra i sessi, tuttavia prive di significato clinico [5]. Da tali dati si evidenzia, ad esempio, come i diametri cere-

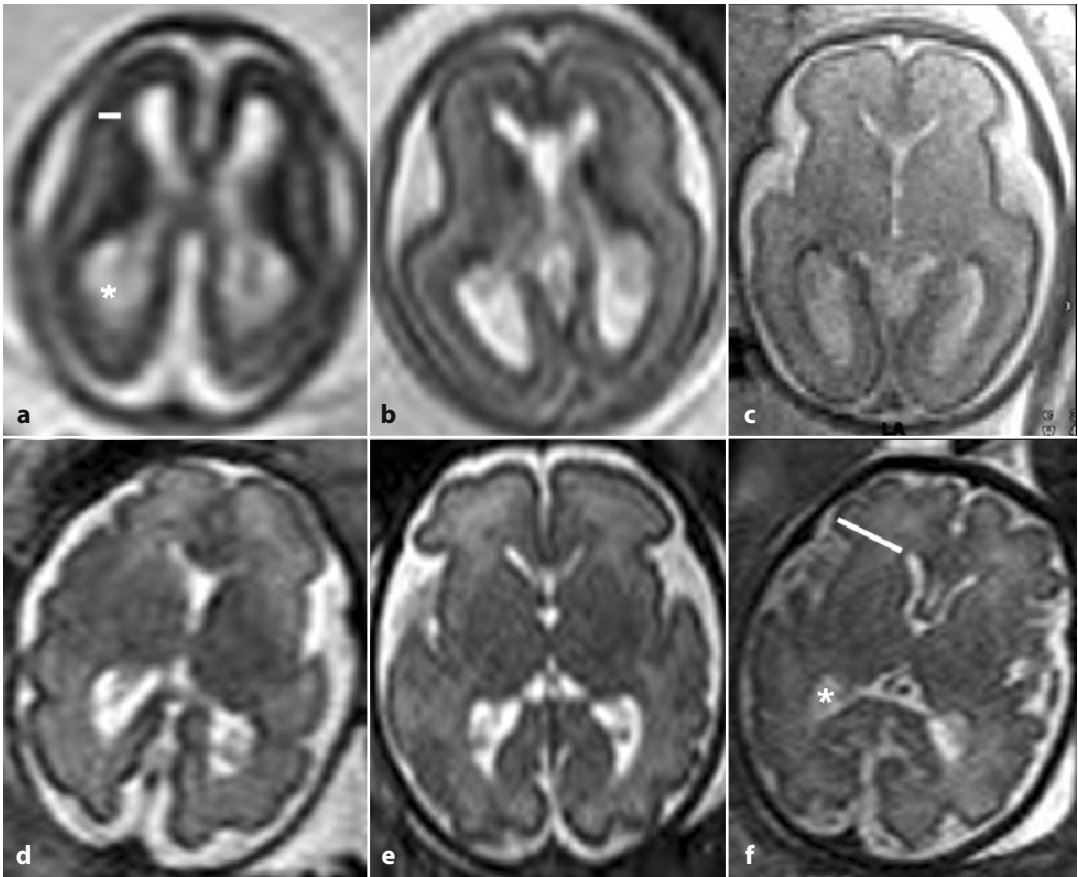


Fig. 4.1 Sequenze T2 dipendenti, sezioni assiali. **a** Età gestazionali (EG) 17 settimane; **b** EG 22 settimane; **c** EG 25 settimane; **d** EG 28 settimane; **e** EG 30 settimane; **f** EG 34 settimane. Si osserva un progressivo aumento di spessore del parenchima cerebrale (*linea bianca* in **a, f**), si riducono proporzionalmente le dimensioni dei ventricoli laterali (*asterisco* in **a, f**), si riduce l'ampiezza degli spazi subaracnoidei. Da notare anche la variazione di forma dei corni frontali

bellare trasverso e cerebrale biparietale raddoppiano nella seconda metà della gravidanza e come si verifichi proporzionalmente un aumento maggiore del verme rispetto agli emisferi cerebellari [6-9]. Importante è anche la valutazione delle dimensioni del corpo calloso (CC). Il CC inizia a formarsi attorno alla 15^a settimana di gestazione. Verso la 18^a settimana non ha ancora assunto le giuste proporzioni rispetto alle altre strutture cerebrali, proporzioni che saranno invece rispettate a partire dalla 20^a settimana circa. Questo dato è estremamente utile da ricordare per differenziare un CC normale, semplicemente non ancora completamente formato, da un'agene-

sia parziale nelle fasi più precoci della gravidanza (Fig. 4.3).

4.2 Forma

Le modificazioni delle dimensioni e della forma vanno ovviamente di pari passo. Osserviamo pertanto un cambiamento della morfologia dei ventricoli laterali che inizialmente sono globosi, soprattutto a livello dei corni frontali, e poi si assottigliano contemporaneamente allo sviluppo dei nuclei della base. La modificazione morfologica più importante riguarda però la formazione dei

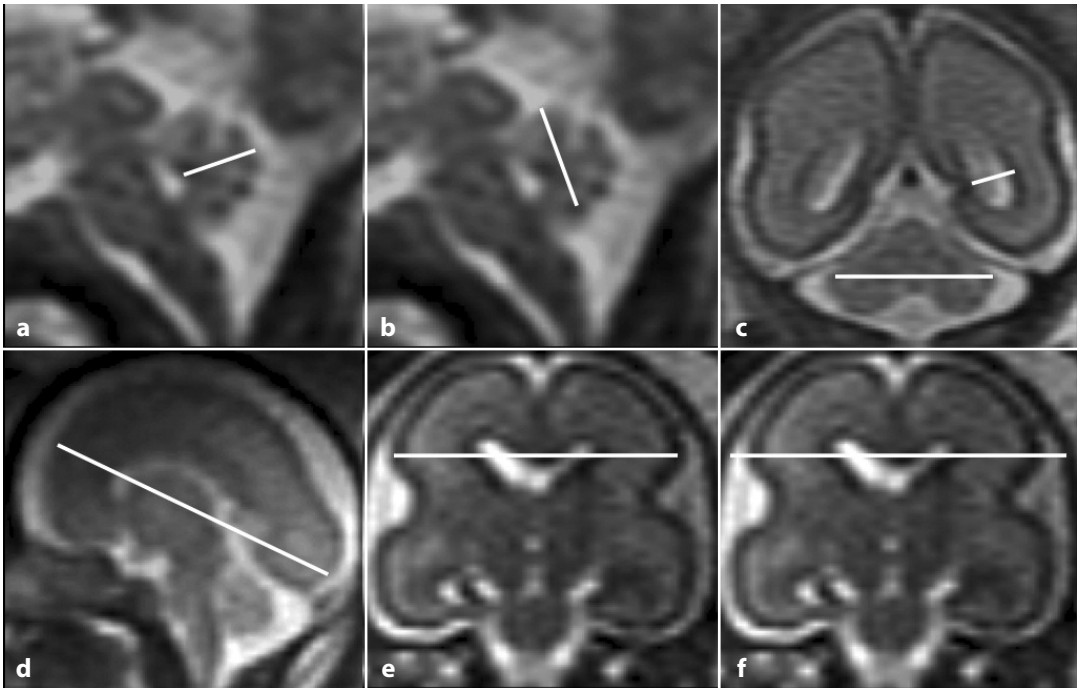


Fig. 4.2 Sequenze T2 dipendenti, sono indicate le principali misure lineari utili nella valutazione del normale sviluppo cerebrale (*linee bianche*). **a** Diametro antero-posteriore del verme cerebellare. **b** Diametro supero-inferiore del verme cerebellare. **c** Diametro trasverso del cervelletto e misura dell'ampiezza dei ventricoli laterali a livello trigonale. **d** Diametro fronto-occipitale degli emisferi cerebrali. **e** Diametro biparietale degli emisferi cerebrali. **f** Diametro biparietale della teca cranica

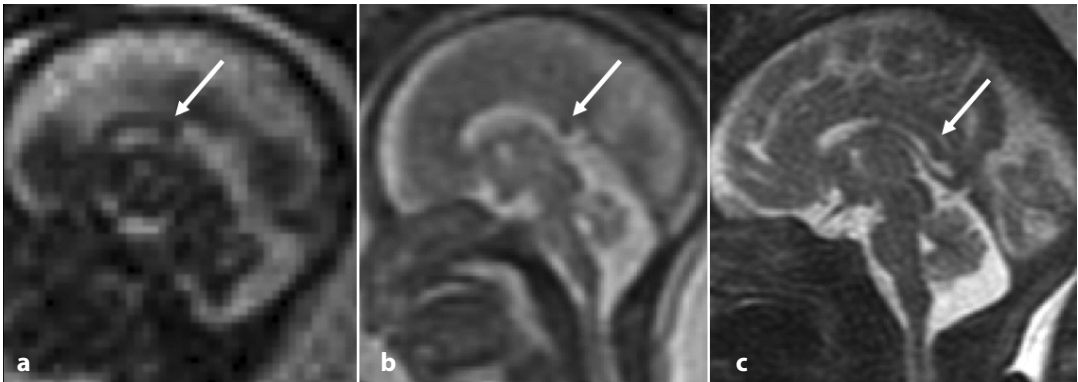


Fig. 4.3 Sequenze T2 dipendenti, sezioni sagittali. **a** EG 18 settimane; **b** EG 21 settimane; **c** EG 32 settimane. In **a** il corpo calloso (CC) non ha ancora raggiunto la sua lunghezza definitiva e appare corto (*freccia*); già alla 21^a settimana di gestazione (**b**) le proporzioni del CC rispetto alle altre strutture cerebrali sono molto simili a quelle definitive (*freccia*). In **c** il quadro è sovrapponibile a quello del neonato (*freccia*)

solchi corticali che compaiono a età gestazionali differenti e che rappresentano un marker di normalità dello sviluppo cerebrale. Rispetto ai dati istologici, alla RM il riconoscimento

delle diverse scissure avviene con un ritardo medio di 3 settimane, variabile da scissura a scissura. I solchi originano come focali depressioni del profilo corticale e si fanno via

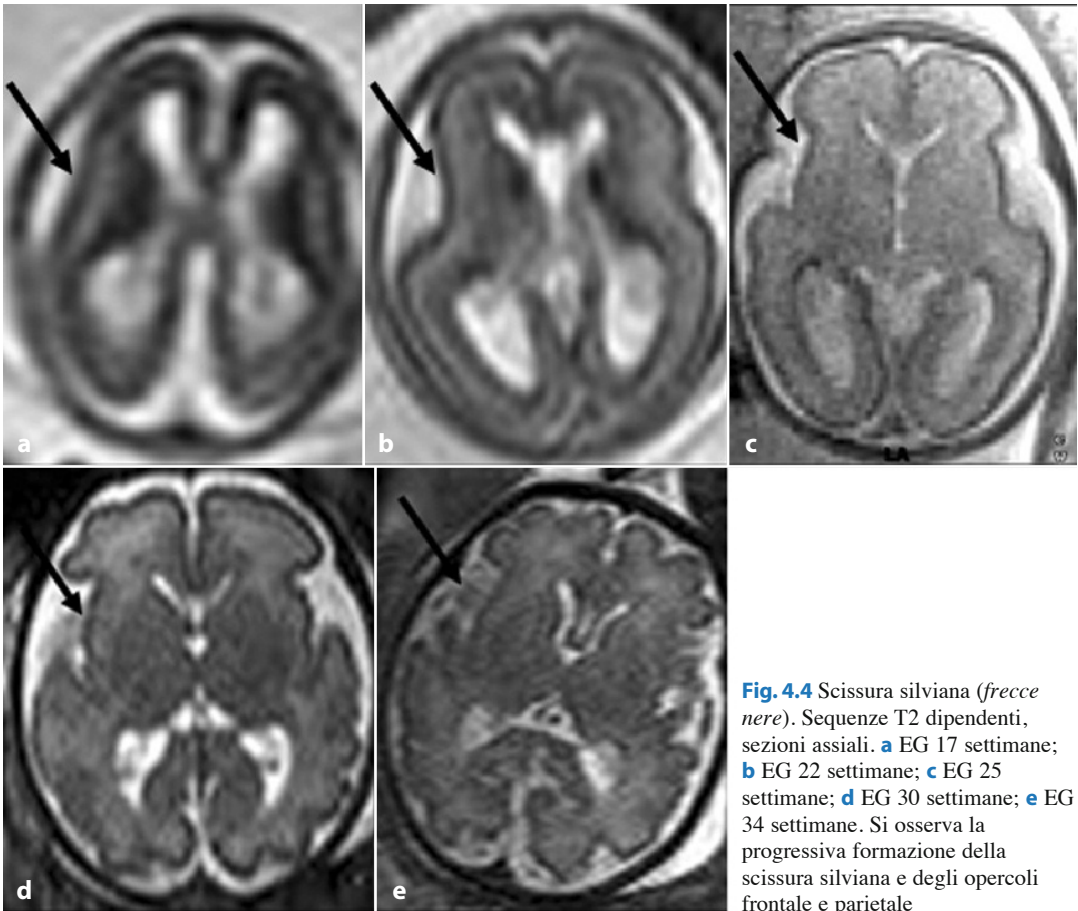


Fig. 4.4 Scissura silvana (*frecche nere*). Sequenze T2 dipendenti, sezioni assiali. **a** EG 17 settimane; **b** EG 22 settimane; **c** EG 25 settimane; **d** EG 30 settimane; **e** EG 34 settimane. Si osserva la progressiva formazione della scissura silvana e degli opercoli frontale e parietale

via più profondi. Si passa pertanto da un cervello fisiologicamente liscio a uno circonvoluto. L'atlante di riferimento è quello di Garel. La prima scissura a comparire, dopo quella interemisferica, è la *scissura Silviana* visibile attorno alla 21^a settimana; si ha successivamente la progressiva formazione e chiusura degli opercoli (Fig. 4.4). Precoce, attorno alla 22^a settimana, è anche la comparsa della *scissura parieto-occipitale* che va ricercata inizialmente nelle sezioni coronali, sulla superficie mesiale degli emisferi cerebrali (Fig. 4.5). Anche la *scissura ippocampale* compare attorno alla 21-22^a settimana di gestazione, mentre il *solco collaterale* (temporo-basale) è apprezzabile verso la 24^a settimana. I solchi temporali laterali compaiono più tardivamente: il *solco temporale superiore* verso la 28^a setti-

mana e il *solco temporale inferiore* verso la 32^a. Si osserva inoltre la progressiva rotazione dell'ippocampo (Fig. 4.6) [10]. Attorno alla 23^a settimana si individua il *solco centrale* e più tardi i *solchi precentrale e postcentrale* (27-28^a settimana) (Fig. 4.7). La *scissura calcarina* si osserva alla 25^a settimana sulla superficie mesiale degli emisferi cerebrali nelle sezioni sagittali (Fig. 4.8). Per quanto riguarda le strutture della fossa cranica posteriore, la morfologia è definita, seppure semplificata, alla 18^a settimana di età gestazionale. Il cervelletto è suddiviso in due emisferi e in una porzione mediana (verme cerebellare), le segmentazioni del tronco sono presenti, l'inserzione tentoriale è quella definitiva, il IV ventricolo presenta la sua forma caratteristica. La foliazione cerebellare si evidenzia a

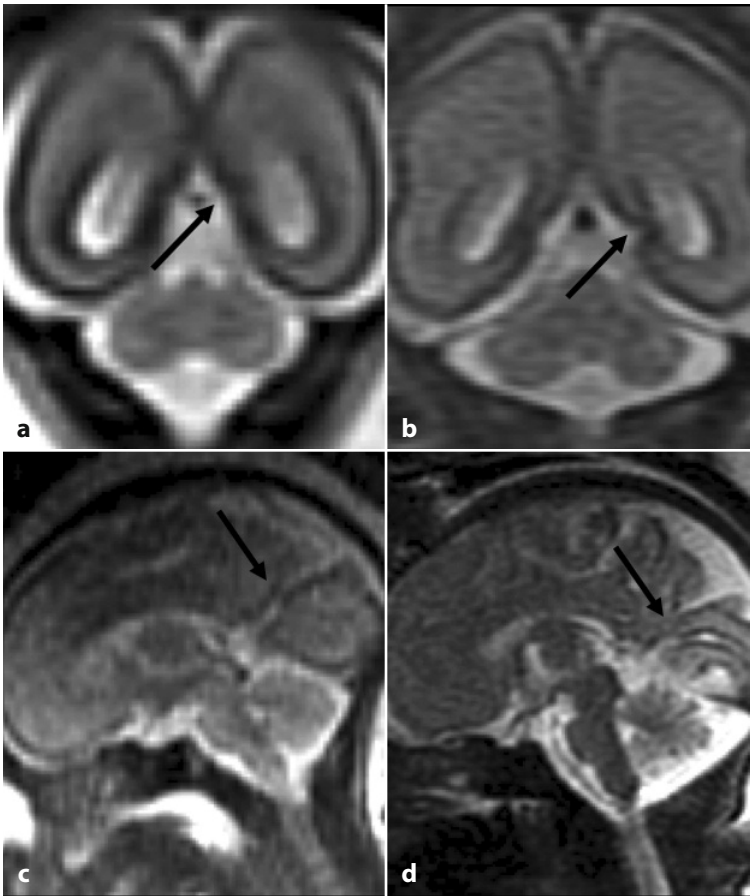


Fig. 4.5 Scissura parieto-occipitale (*frecche nere*). Sequenze T2 dipendenti, sezioni coronali (**a**: EG 22 settimane; **b**: EG 24 settimane) e sagittali (**c**: EG 28 settimane; **d**: EG 34 settimane). Si osserva la formazione della scissura parieto-occipitale sulla superficie mesiale degli emisferi cerebrali

partire dalla 21^a settimana di gestazione, epoca in cui si osserva la comparsa di un importante repere rappresentato dalla *fissura primaria*. Questa fessura si localizza postero-superiormente al verme cerebellare, suddividendolo in una parte anteriore, più piccola, e una posteriore, più grande. Un altro importante repere è il punto fastigiale, il recesso postero-superiore del IV ventricolo, che in condizioni di normalità presenta una morfologia ad angolo acuto. Nelle settimane successive si può riconoscere la comparsa degli altri folia vermiani e dalla 27^a settimana tutti i lobuli cerebellari sono riconoscibili (Fig. 4.9) [11, 12]. Lo sviluppo della fossa cranica posteriore è ritardato alla RM rispetto agli studi anatomici di circa 5 settimane. Importante è anche la valutazione dell'angolo tegmento-vermia-

no, che normalmente è molto chiuso, sotto i 10° (Fig. 4.10). Quando l'ampiezza di tale angolo è superiore ai 40°, l'associazione con un'ipoplasia vermiana risulta frequente. Ovviamente sono le situazioni intermedie (quelle tra gli 11 e i 39°) che pongono i maggiori problemi interpretativi, come si vedrà nei capitoli successivi. Nella nostra esperienza abbiamo osservato situazioni caratterizzate da aspetto solo lievemente ruotato del verme cerebellare, con angolo tegmento-vermiano di poco superiore ai 10°, ma con morfologia e biometria cerebellare entro i limiti di norma e senza altre anomalie cerebrali concomitanti; tali situazioni non sembrano essere associate a una prognosi sfavorevole. Si sono inoltre verificati casi in cui l'angolo tegmento-vermiano presentava un'iniziale modesta apertura, che

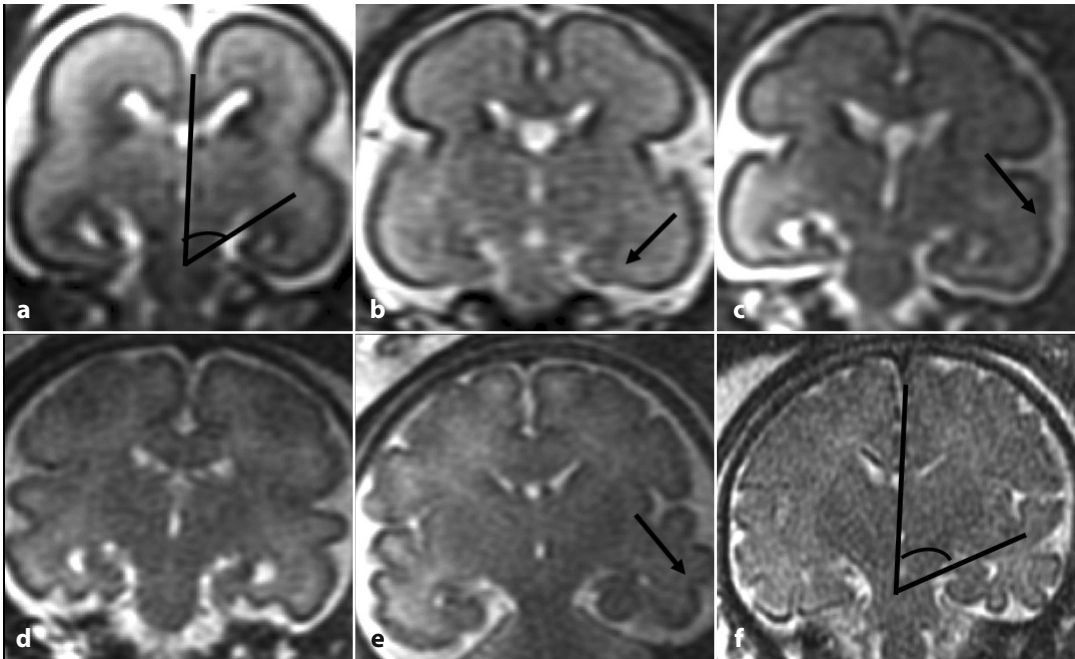


Fig. 4.6 Lobo temporale. Sequenze T2 dipendenti, sezioni coronali. **a**: EG 21 settimane; **b**: EG 24 settimane; **c**: EG 28 settimane; **d**: EG 30 settimane; **e**: EG 33 settimane; **f**: EG 36 settimane. Il solco temporo-basale incomincia a riconoscersi verso la 24^a settimana di gestazione (*freccia*) (**b**); il solco temporale superiore verso la 28^a settimana (*freccia*) (**c**) e il temporale inferiore verso la 32^a (**e**). Si osserva inoltre la progressiva rotazione dell'ippocampo valutata misurando sul piano coronale passante per il ponte, l'angolo compreso tra la linea che passa per il margine superiore dell'ippocampo e quella corrispondente alle strutture della linea mediana; questo angolo progressivamente aumenta (*angolo nero*) (**a, f**)

progressivamente si riduceva nel corso della gravidanza. Ciò ci porta a credere che una lieve rotazione del verme cerebellare con conseguente modesta apertura della porzione inferiore del IV ventricolo possa essere una variante della norma nel corso dello sviluppo fetale correlata a una buona prognosi.

4.3 Modificazione del segnale del parenchima cerebrale

L'ultimo aspetto da valutare è la modificazione del segnale del parenchima cerebrale che dipende essenzialmente da due fattori: mielinizzazione delle strutture cerebrali e transitoria organizzazione laminare dell'encefalo fetale. La *mielinizzazione* è riconoscibile attorno alla 23^a settimana come ipointensità di segnale

nella sequenza T2 dipendente, nella parte dorsale del ponte e a livello del lobulo flocculonodulare del cervelletto. Successivamente, verso la 28^a settimana, appaiono mielinizzati i peduncoli cerebellari inferiori e superiori. Un altro fattore che contribuisce alle modificazioni di segnale dell'encefalo fetale è la densità cellulare, soprattutto a livello delle strutture grigie profonde. Già verso la 21^a settimana è infatti evidente un'ipointensità T2 emisferica cerebellare profonda legata alla densità cellulare in corrispondenza dei nuclei dentati; dopo la 30^a settimana incominciano invece a delinearci i nuclei della base e i talami (Fig. 4.11). L'*organizzazione laminare* del parenchima cerebrale fetale si sviluppa tra la 15^a e la 22^a settimana di gestazione e dipende dalla disposizione tangenziale dei fasci di fibre e dall'organizzazione cellulare. In questa fase della gravi-

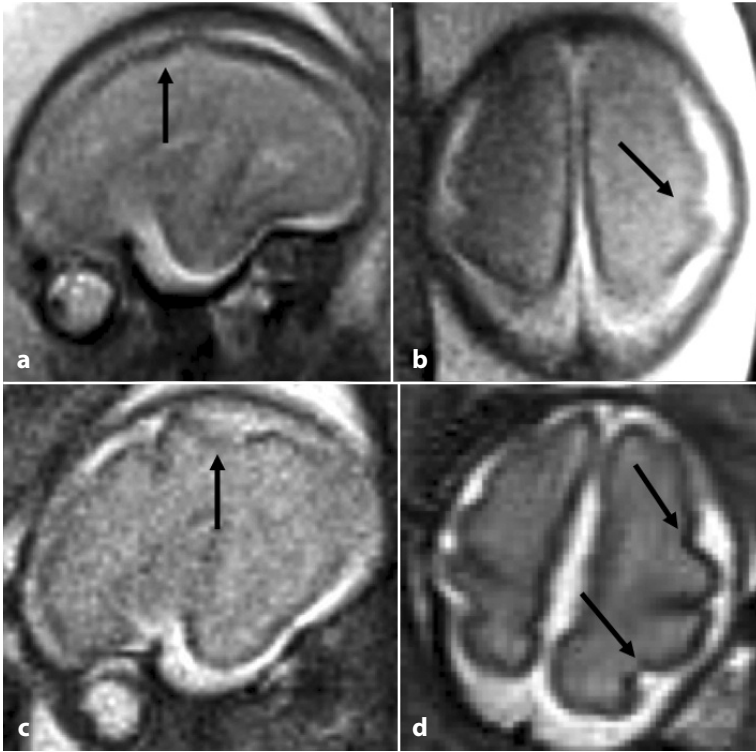


Fig. 4.7 Solco centrale.

Sequenze T2 dipendenti, sezioni sagittali e assiali a 23 settimane di EG (**a, b**) e 28 settimane di EG (**c, d**). Il solco centrale si riconosce verso la 23^a settimana (*freccie*) (**a, b**) più tardi, attorno alla 27^a compaiono i solchi pre-centrale e postcentrale (*freccie*) (**c, d**)

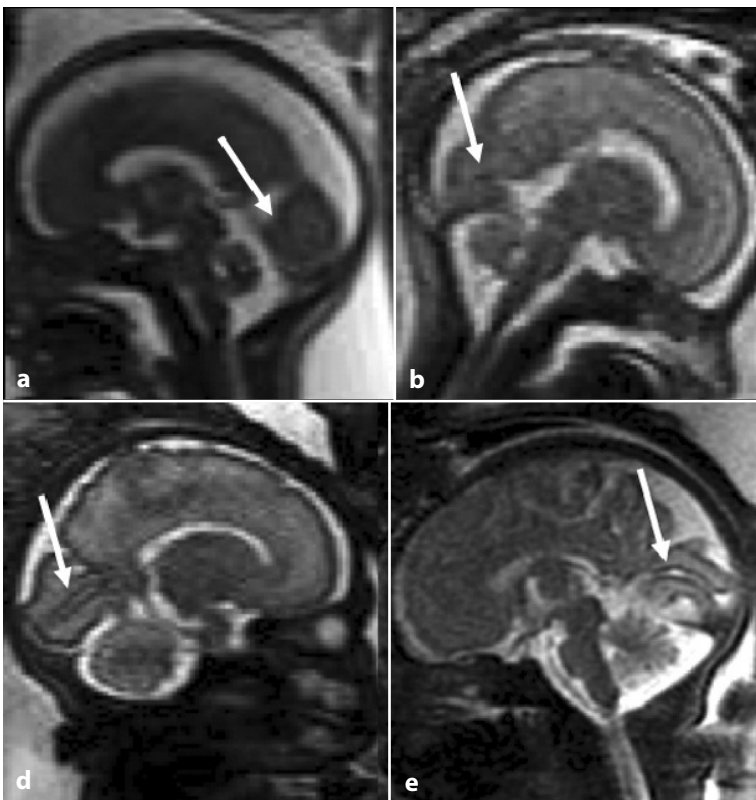


Fig. 4.8 Scissura calcarina.

Sequenze T2 dipendenti, sezioni sagittali **a** EG 26 settimane; **b** EG 27 settimane; **c** EG 30 settimane; **d** EG 34 settimane. La scissura calcarina deve essere apprezzabile dalla 26^a settimana circa: origina dalla scissura parieto-occipitale e si sviluppa obliquamente verso il basso (*freccie*)

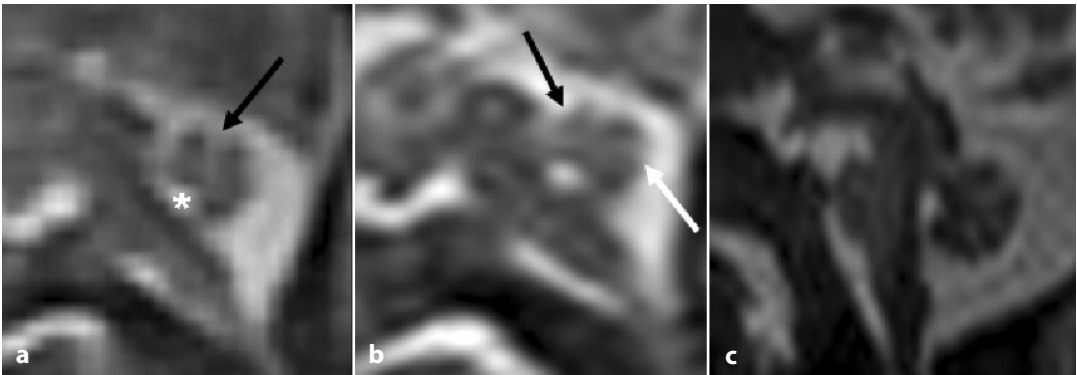


Fig. 4.9 a-c Cervelletto. Sequenze T2 dipendenti, sezioni sagittali. **a** EG 21 settimane; **b** EG 22 settimane; **c** EG 27 settimane. Alla 21^a settimana di EG si osserva la fissura primaria (*freccia nera*) (**a**). Un altro importante repere è il punto fastigiale ad angolo acuto (*asterisco* in **a**). Nella settimana successiva vi è la comparsa della scissura prepiramidale (*freccia bianca* in **b**) e preculinar (*freccia nera* in **b**). Dalla 27^a settimana tutti i lobuli cerebellari sono riconoscibili

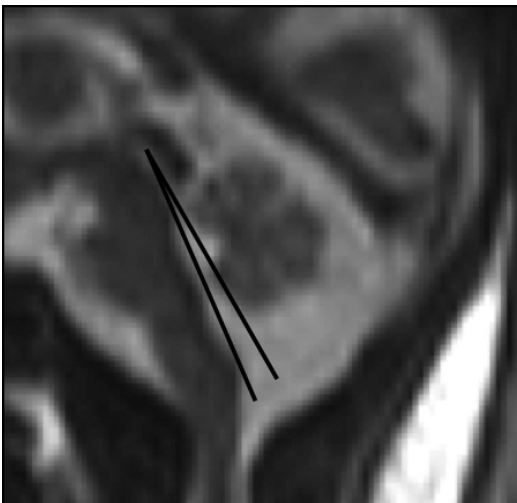


Fig. 4.10 Sequenza T2 dipendente, sezione sagittale. L'angolo tegmento-vermiano (*angolo nero*) si misura sulla sezione sagittale mediana; è l'angolo compreso tra la linea passante per la superficie dorsale del tronco dal mesencefalo all'obex e la linea passante per la superficie ventrale del verme cerebellare

danza, partendo dal margine ventricolare verso la superficie cerebrale, si differenziano 4 strati: zona germinale, zona intermedia, *subplate*, *cortical plate*. La zona germinale è la fonte principale delle cellule gliali e neuronali (a sua volta è ulteriormente suddivisa dall'interno

verso l'esterno in: zona ventricolare, ad alta densità cellulare, zona periventricolare, con meno cellule ma più fibre strettamente impacchettate e orientate in bande tangenziali, zona subventricolare, dove la densità cellulare aumenta nuovamente). La zona intermedia è costituita da una densità intermedia di cellule e fasci di fibre disposte tangenzialmente; è la futura sostanza bianca fetale. Il *subplate* è composto da cellule circondate da abbondante matrice extracellulare che ne rappresenta l'elemento distintivo; è una riserva di neuroni che danno origine a circuiti temporanei, che forniscono connessioni talamo-corticali cruciali per il normale sviluppo della corteccia. Infine il *cortical plate* è caratterizzato da un'alta densità di cellule disposte in colonne a decorso radiale, e sarà la futura corteccia matura (Fig. 4.12). La zona germinale e il *subplate* sono strati transitori, che presentano il massimo sviluppo attorno alla 22^a settimana; in questo periodo il *subplate* è lo strato a spessore maggiore. Lo sviluppo cerebrale comporta poi una regressione di questi strati e una successiva scomparsa della suddivisione laminare che non è più apprezzabile dopo la 30^a settimana. Prima della 25^a settimana la stratificazione cerebrale è invece ben rappresentata; gli strati cerebrali infatti, per la loro differente densità sia di

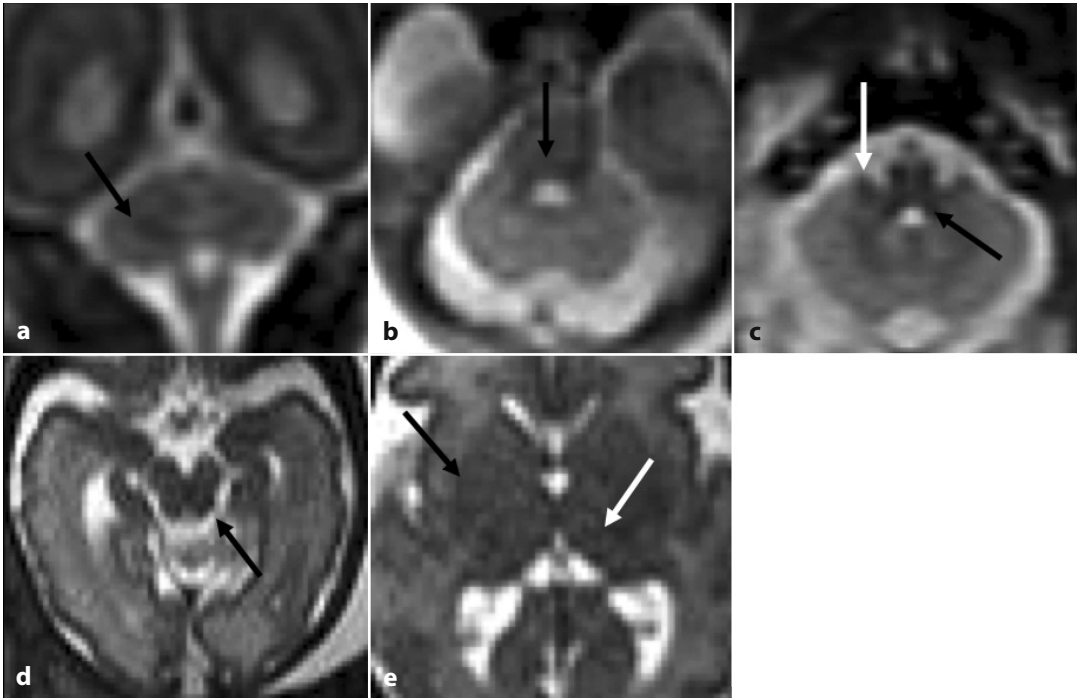


Fig. 4.11 a-e Sequenze T2 dipendenti sezioni assiali. **a** EG 21 settimane; **b** EG 23 settimane; **c** EG 29 settimane; **d**, **e** EG 30 settimane. Sin dalla 21^a settimana è evidente un'ipointensità di segnale emisferica cerebellare profonda legata all'elevata densità cellulare in corrispondenza dei nuclei dentati (*freccia nera*, **a**). La mielinizzazione è riconoscibile attorno alla 23^a settimana a sede dorsale nel ponte (*freccia nera*, **b**) e a livello del lobulo flocculo-nodulare del cervelletto (*freccia bianca*, **c**). Verso la 28^a settimana si mielinizzano i peduncoli cerebellari inferiori (*freccia nera*, **c**) e superiori (*freccia bianca*, **d**). Dopo la 30^a settimana si delineano i nuclei della base (*freccia nera*, **e**) e i talami (*freccia bianca*, **e**)

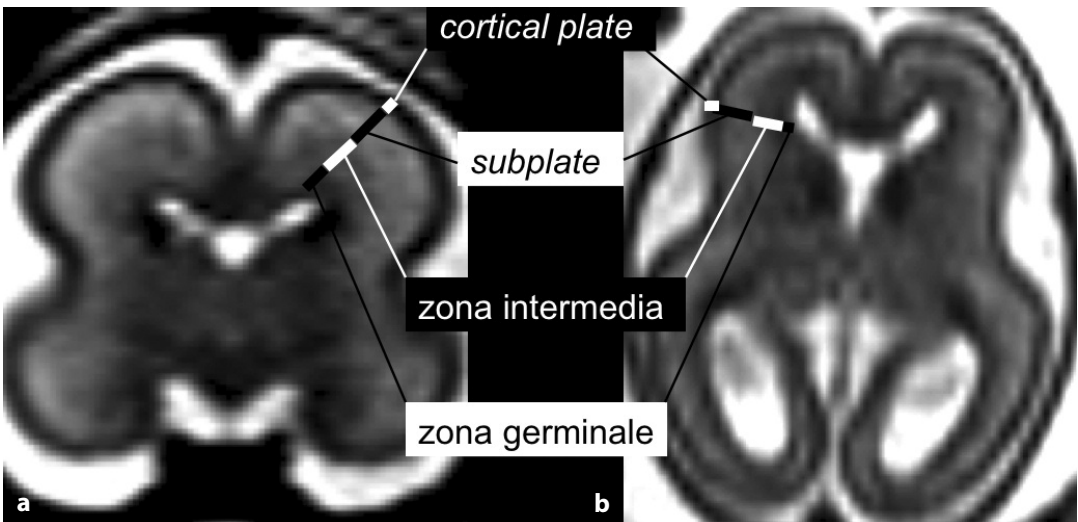


Fig. 4.12 a, b Sequenze T2 dipendenti sezione coronale (**a**) e assiale (**b**) a 22 settimane di EG. Dal margine ventricolare verso la superficie cerebrale riconosciamo: la *zona germinale* caratterizzata da un segnale molto basso dovuto all'alta densità di cellule e di microvasi, la *zona intermedia*, il *subplate*, il *cortical plate*

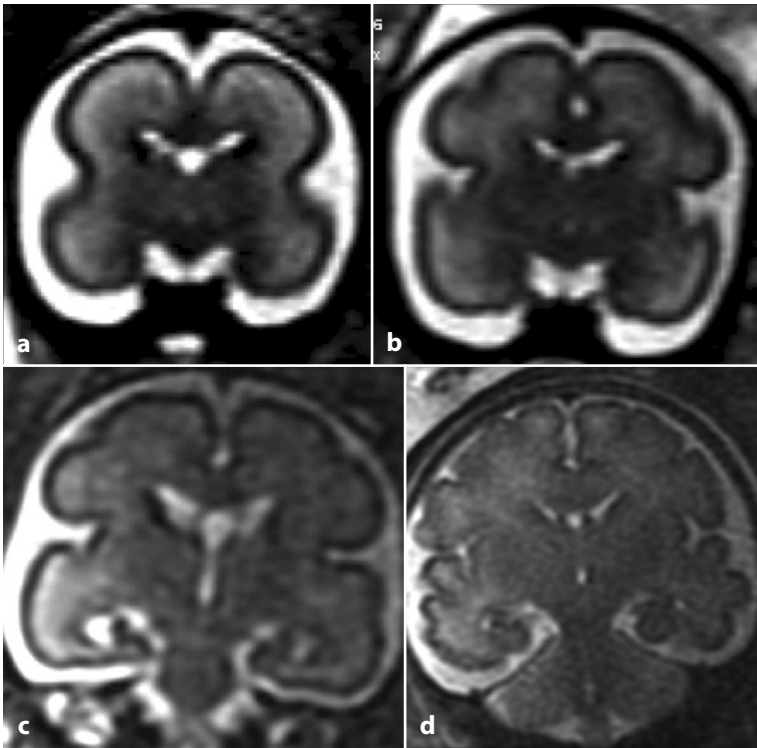


Fig. 4.13 Sequenze T2 dipendenti sezioni coronali. **a** EG 22 settimane; **b** EG 26 settimane; **c** EG 28 settimane; **d** EG 33 settimane.

L'organizzazione laminare progressivamente scompare e il segnale del parenchima cerebrale si fa più omogeneo. In particolare, il *subplate*, che in **a** è una continua banda iperintensa immediatamente al di sotto del manto corticale, non è più apprezzabile alle età gestazionali più avanzate. Si osservi anche la comparsa delle circonvoluzioni cerebrali

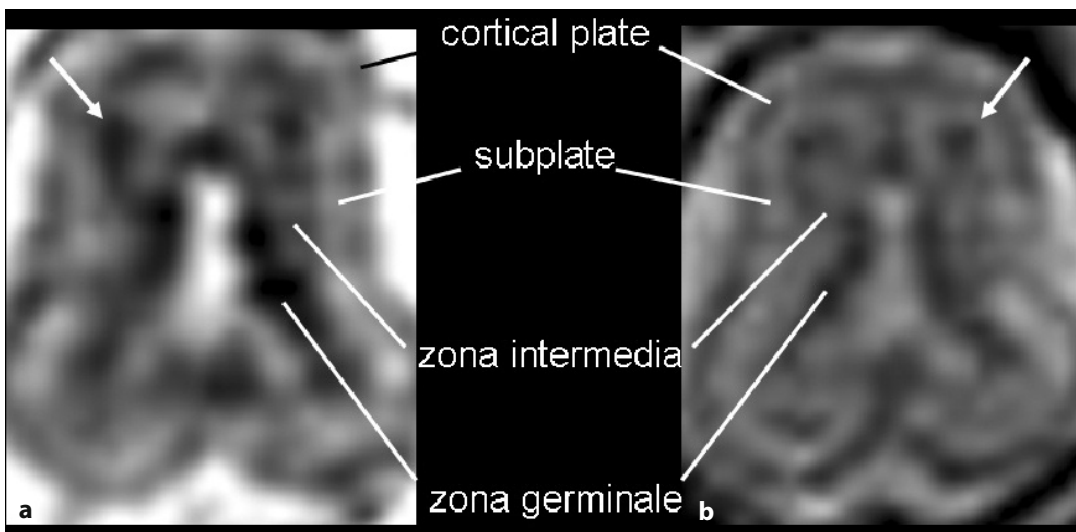


Fig. 4.14 a, b Sequenza in diffusione. Immagine ADC (**a**) e T2 $b = 0$ (**b**) a 22 settimane di EG. La stratificazione parenchimale è riconoscibile anche in tecnica di diffusione. Sono inoltre apprezzabili ipointensità focali che rappresentano le bande di migrazione delle cellule gliali. Questi elementi sono un marker del normale sviluppo della sostanza bianca (*freccie*)

cellule che di fibre e matrice extracellulare, sono caratterizzati da segnale diverso e quindi ben distinguibili a un esame RM (Fig. 4.12). Come detto, la disposizione laminare dipende anche dal processo di sviluppo corticale e soprattutto dalle fasi di proliferazione e migrazione cellulare, che avvengono in massima parte tra la 4^a e la 20^a settimana di gestazione. I neuroni dalla zona germinativa migrano lungo le cellule gliali radiali verso il *cortical plate*; la zona germinale pertanto si depaupera, riducendo il proprio spessore. Con il progredire della gravidanza si assiste inoltre alla morte dei neuroni del *subplate* e alla progressiva riduzione della matrice extracellulare (responsabile dell'elevato segnale nella sequenza T2 dipendente). Inoltre si riorganizzano i maggiori sistemi di fibre, che da tangenziali assumono una disposizione radiale con la formazione delle strutture del centro semiovale e della corona radiata. Attorno alla 28-30^a settimana, il segnale del *subplate* tende perciò a confondersi con la sottostante zona intermedia e la matrice germinale scompare rimanendo riconoscibile solo a livello del solco talamo-caudato anche in epoca post-natale. Il parenchima cerebrale assume un segnale più omogeneo (Fig. 4.13). Tali modificazioni sono apprezzabili anche in tecnica di diffusione (Fig. 4.14) [13-17].

Bibliografia

- Garel C, Chantrel E, Elmaleh M et al (2003) Fetal MRI: normal gestational landmarks for cerebral biometry, gyration and myelination. *Childs Nerv Syst* 19:422-425
- Garel C (2005) Fetal cerebral biometry: normal parenchymal findings and ventricular size. *Eur Radiol* 15:809-813
- Garel C (ed) (2004) *MRI of the fetal brain*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
- Parazzini C, Righini A, Rustico M et al (2008) Prenatal magnetic resonance imaging: brain normal linear biometric values below 24 gestational weeks. *Neuroradiology* 50:877-883
- Tilea B, Alberti C, Adamsbaum C et al (2009) Cerebral biometry in fetal magnetic resonance imaging: new reference data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33:173-181
- Claude I, Daire JL, Sebag G (2004) Fetal brain MRI: segmentation and biometric analysis of the posterior fossa. *IEEE Trans Biomed Eng* 51:617-626
- Zalel Y, Seidman DS, Brandt N et al (2002) The development of the fetal vermis: an in-utero sonographic evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19:136-139
- Triulzi F, Parazzini C, Righini A (2005) MRI of fetal and neonatal cerebellar development. *Semin Fetal Neonatal Med* 10:411-420
- Chong BW, Babcock CJ, Pang D, Ellis WG (1997) A magnetic resonance template for normal cerebellar development in the human fetus. *Neurosurgery* 41:924-928
- Righini A, Zirpoli S, Parazzini C et al (2006) Hippocampal infolding angle changes during brain development assessed by prenatal MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:2093-2097
- Guibaud L (2004) Practical approach to prenatal posterior fossa abnormalities using MRI. *Pediatr Radiol* 34:700-711
- Robinson AJ, Blaser S, Toi A et al (2007) The fetal cerebellar vermis. Assessment for abnormal development by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Q* 23:211-223
- Kostovic I, Judas M, Rados M, Hrabac P (2002) Laminar organization of the human fetal cerebrum revealed by histochemical markers and magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 12:536-544
- Rados M, Judas M, Kostovic I (2006) In vitro MRI of brain development. *Eur J Radiol* 57:187-198
- Prayer D, Kasprian G, Krampl E et al (2006) MRI of normal fetal brain development. *Eur J Radiol* 57:199-216
- Perkins L, Hughes E, Srinivasan L et al (2008) Exploring cortical subplate evolution using MRI of the fetal brain. *Dev Neurosci* 30:211-220
- Huang H, Xue R, Zhang J et al (2009) Anatomical characterization of human fetal brain development with diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 29:4263-4273