

## **Caratterizzazione del movimento del liquido cefalorachidiano indotto dalla respirazione e dal battito cardiaco sulla base della risonanza magnetica tomografica asincrona e a contrasto di fase in soggetti volontari**

Ken Takizawa, Mitsunori Matsumae, Saeko Sunohara, Satoshi Yatsushiro and Kagayaki Kuroda

*Fluids and Barriers of the CNS* 2017 14:25

[Articolo originale](#)

Sono stati studiati, mediante risonanza magnetica asincrona, bidimensionale e a contrasto di fase (*asynchronous 2-dimensional phase-contrast magnetic resonance imaging, 2D-PC 3-T MRI*), gli effetti della respirazione e del battito cardiaco sul movimento del CSF. La componente cardiaca e quella respiratoria nel forame magno e nell'acquedotto sono state studiate separatamente ed è stata eseguita una comparazione delle rispettive frazioni di velocità e della quantità di spostamento.

I risultati hanno dimostrato che la frazione di **velocità** nell'acquedotto di Silvio e nel forame magno attribuibile alla componente cardiaca è risultata notevolmente maggiore rispetto a quella respiratoria durante il ciclo respiratorio. Per quanto riguarda invece lo **spostamento** di liquor, la frazione della componente respiratoria è risultata maggiore rispetto a quella cardiaca nell'acquedotto - indifferentemente dal ciclo respiratorio - e nel forame magno nei cicli respiratori di 6 e 10 c/s. Non è stata riscontrata alcuna differenza rilevante tra le frazioni nel forame magno durante il ciclo respiratorio di 16 c/s.

### **Contesto**

Il movimento del liquido cefalorachidiano (*cerebrospinal fluid, CSF*) intracranico cambia in base ai ritmi cardiaco e respiratorio. Sulla base delle osservazioni cliniche durante gli interventi chirurgici o il drenaggio del CSF, la maggior parte dei medici riconosce che **il movimento del CSF è caratterizzato da due elementi: uno più veloce sincronizzato con il battito cardiaco e un altro più lento sincronizzato con i movimenti respiratori.**

Nella discussione sul ruolo fisiologico del CSF è utile analizzare il suo movimento separando la componente respiratoria da quella cardiaca. Questo al fine di chiarire l'aspetto patologico di malattie, come l'idrocefalo, che causano un'anomalia nel movimento del CSF.

L'imaging a risonanza magnetica (*magnetic resonance imaging*, MRI) fornisce un modo non invasivo di studiare la dinamica del CSF in soggetti umani. Numerosi ricercatori hanno esplorato la modulazione cardiaca del CSF utilizzando varie tecniche MRI ma sono pochi gli studi condotti sulla modulazione del movimento del CSF indotto dalla respirazione.

Per visualizzare separatamente il movimento del CSF indotto dal battito cardiaco e dalla respirazione, Yamada et al. ha utilizzato una tecnica *spin-labeling* denominata *time-spacial labeling inversion pulse* (Time-SLIP).

Chen invece ha scelto la sequenza, basata sulla MRI, di *echo planar imaging* (EPI) in modalità *simultaneous multi-slice* (SMS). Recentemente è entrato in uso un nuovo approccio che impiega l'analisi della frequenza. Yatsushiro et al. ha impiegato una tecnica bidimensionale a contrasto di fase (*2-dimensional phase-contrast*, 2D-PC) per il movimento del CSF intracranico classificandolo in componente cardiaca e respiratoria ed illustrandole attraverso una mappatura di correlazione.

Al fine di separare la componente cardiaca da quella respiratoria del movimento del CSF è stata utilizzata la tecnica asincrona in tempo reale 2D-PC su 7 volontari sani in condizioni di respirazione controllata. In seguito è stata quantificata la **velocità** e la **quantità** dello spostamento delle due componenti e comparati questi valori per ogni ciclo respiratorio. Inoltre è stata eseguita un'analisi quantitativa degli effetti della componente cardiaca e di quella respiratoria sul movimento del CSF.

## Metodi

La tecnica asincrona 2D-PC con respirazione controllata è stata eseguita su 7 volontari sani (6 uomini e 1 donna) con un'età compresa tra i 21 e i 31 anni. Il ciclo respiratorio è stato impostato a 6, 10 e 16 c/s per coprire il range del ciclo respiratorio normale. Ai volontari è stato richiesto di controllare la loro respirazione secondo tempi di inspirazione ed espirazione indicati da una guida audio.

Al fine di monitorare la respirazione, sull'addome dei soggetti è stato posizionato un sensore di pressione a mantice mentre veniva monitorato un elettrocardiogramma (ECG) per identificare la distribuzione della frequenza del movimento cardiaco individuale. La tecnica asincrona 2D-PC è stata eseguita in modalità *steady-state-free-precession* (SSFP) con lo scanner 3-T MR .

Dopo aver ottenuto le immagini dei vettori di velocità codificate per colore è stata delineata la regione di interesse intorno all'acquedotto di Silvio e al forame di Monro.

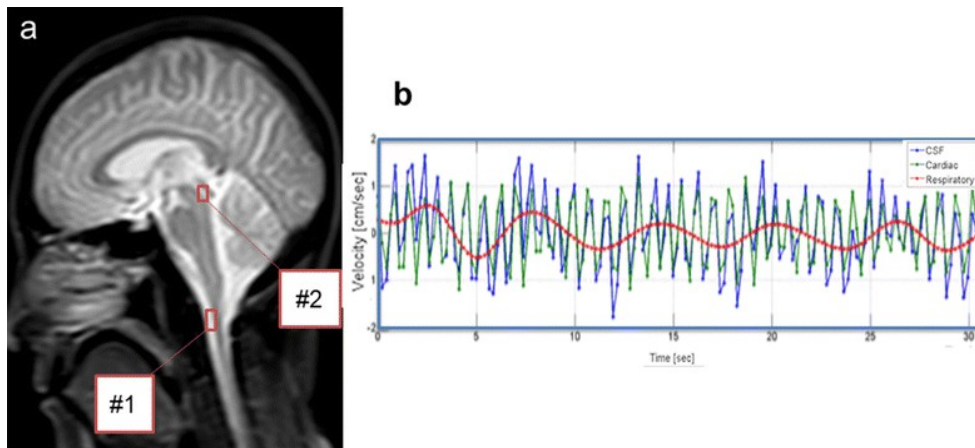
La forma d'onda nei voxel individuali è stata separata nella componente respiratoria e in quella cardiaca sulla base del range di frequenza ed è stata determinata la velocità massima delle rispettive componenti.

Il rapporto tra la velocità individuale della componente cardiaca o di quella respiratoria e la somma delle velocità delle due componenti è stato calcolato sia per la velocità che per lo spostamento. I risultati dei calcoli per l'acquedotto cerebrale e il forame magno sono stati comparati statisticamente.

Al fine di comparare le componenti cardiaca e respiratoria della velocità e la quantità dello spostamento sono stati utilizzati il test Kolmogorov-Smirnov e il test U di Mann-Whitney.

## Risultati

La Figura 1b illustra la forma d'onda della velocità del CSF ottenuta con un ciclo respiratorio di 6 c/s attraverso la tecnica asincrona risolta nel tempo 2D-PC eseguita nella regione del forame magno come illustrato nella Fig. 1a.



Nelle Tabelle 1 e 2 si può visionare il riepilogo delle **velocità** e dello **spostamento** della componente cardiaca e di quella respiratoria del CSF nell'acquedotto di Silvio e nel forame magno.

Table 1  
Summary of the cardiac- and respiratory-driven CSF velocities (cm/s) in the cranial and caudal directions for the three different respiratory periods

Respiratory period (s)	Cranial		Caudal	
	Cardiac	Respiratory	Cardiac	Respiratory
Sylvian aqueduct				
6	0.216 ± 0.049	0.109 ± 0.025	-0.219 ± 0.058	-0.121 ± 0.020
10	0.209 ± 0.061	0.119 ± 0.016	-0.212 ± 0.052	-0.137 ± 0.028
16	0.201 ± 0.041	0.110 ± 0.031	-0.205 ± 0.045	-0.131 ± 0.033
Foramen magnum				
6	0.948 ± 0.431	0.384 ± 0.194	-0.976 ± 0.466	-0.348 ± 0.232
10	1.003 ± 0.534	0.359 ± 0.178	-1.028 ± 0.511	-0.301 ± 0.095
16	1.008 ± 0.540	0.246 ± 0.095	-1.008 ± 0.489	-0.275 ± 0.117

Velocity (cm/s) in the aqueduct and foramen magnum

Values are shown as mean ± standard deviation

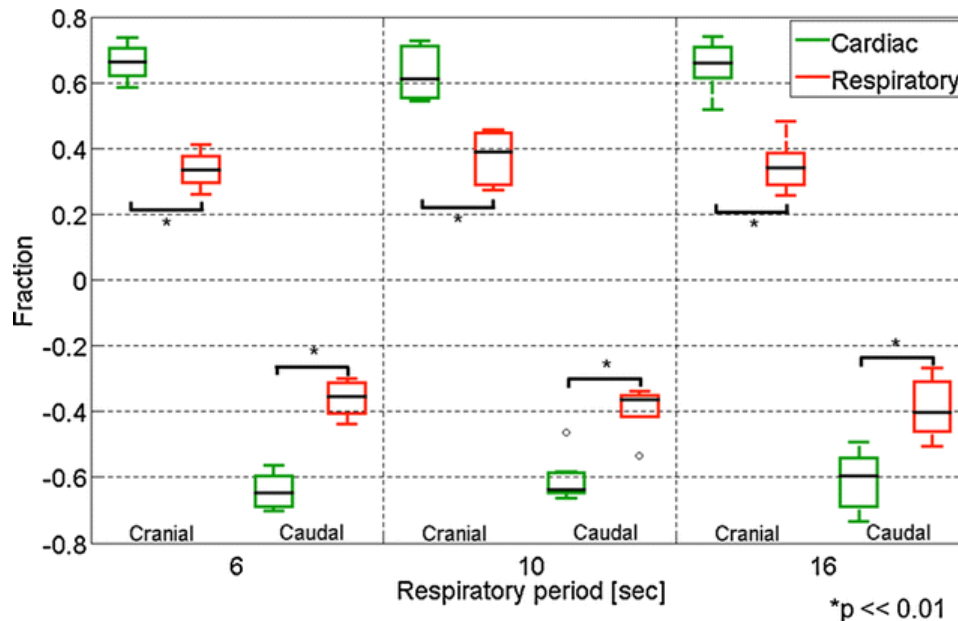
Table 2  
Summary of the cardiac- and respiratory-driven CSF displacements (cm) in the cranial and caudal directions for the three different respiratory periods

Respiratory period (s)	Cranial		Caudal	
	Cardiac	Respiratory	Cardiac	Respiratory
Sylvian aqueduct				
6	0.051 ± 0.022	0.124 ± 0.023	-0.049 ± 0.019	-0.121 ± 0.024
10	0.054 ± 0.027	0.138 ± 0.043	-0.052 ± 0.023	-0.140 ± 0.052
16	0.054 ± 0.025	0.147 ± 0.054	-0.053 ± 0.024	-0.156 ± 0.058
Foramen magnum				
6	0.319 ± 0.154	0.505 ± 0.314	-0.313 ± 0.147	-0.489 ± 0.325
10	0.334 ± 0.169	0.614 ± 0.355	-0.331 ± 0.169	-0.670 ± 0.362
16	0.308 ± 0.133	0.501 ± 0.281	-0.308 ± 0.132	-0.572 ± 0.424

Displacement (cm) in the aqueduct and foramen magnum

Le frazioni delle due componenti della **velocità** del CSF nell'**acquedotto di Silvio** sono presentate nella Fig.2

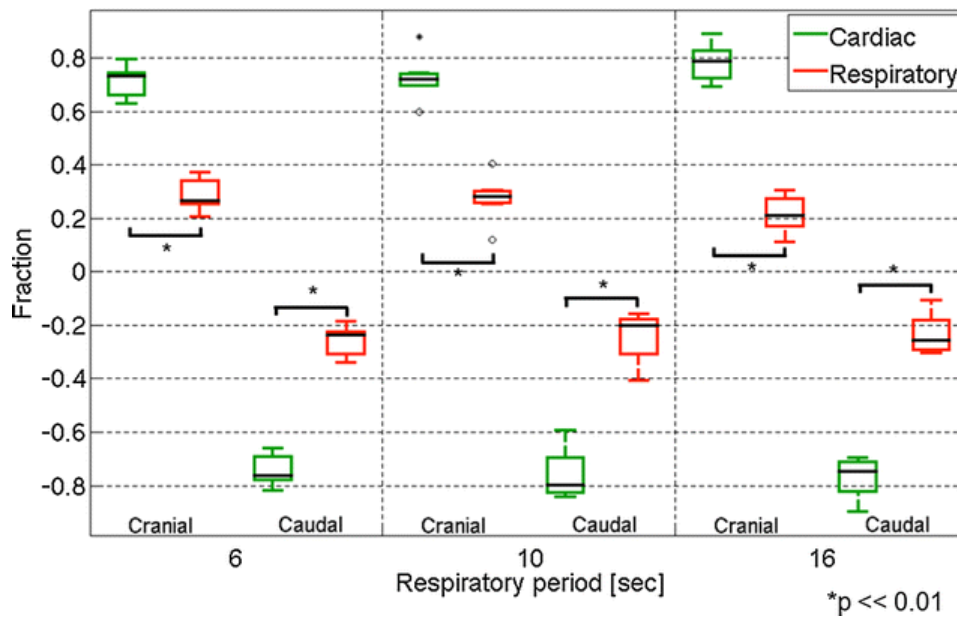
Fig 2



La componente cardiaca è risultata maggiore rispetto a quella respiratoria ( $p = 0,002$ ) indifferentemente dal periodo respiratorio.

Un grafico simile per le frazioni nel **forame magno** è illustrato nella Fig. 3.

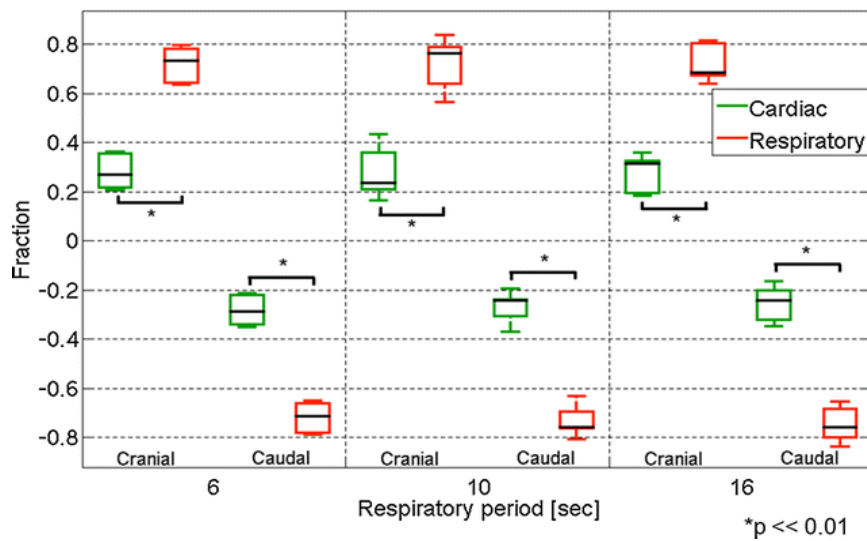
Fig 3



In generale, la componente cardiaca è risultata significativamente maggiore rispetto a quella respiratoria sia per l'acquedotto di Silvio che per il forame magno ( $p = 0,002$ ) durante i tre differenti cicli respiratori. Non è stata individuata alcuna differenza rilevante tra le frazioni dei diversi periodi respiratori per entrambe le componenti.

La frazione dello **spostamento** del CSF per la respirazione e il battito cardiaco **nell'acquedotto di Silvio** è illustrata nella Fig. 4.

Fig.4



Durante il ciclo respiratorio la componente respiratoria è risultata maggiore rispetto a quella cardiaca ( $p = 0,002$ ). Non è stata individuata alcuna differenza rilevante tra le frazioni dei diversi periodi respiratori.

Nella Fig. 5 è presentato un grafico simile per la frazione di spostamento nel **forame magno**.

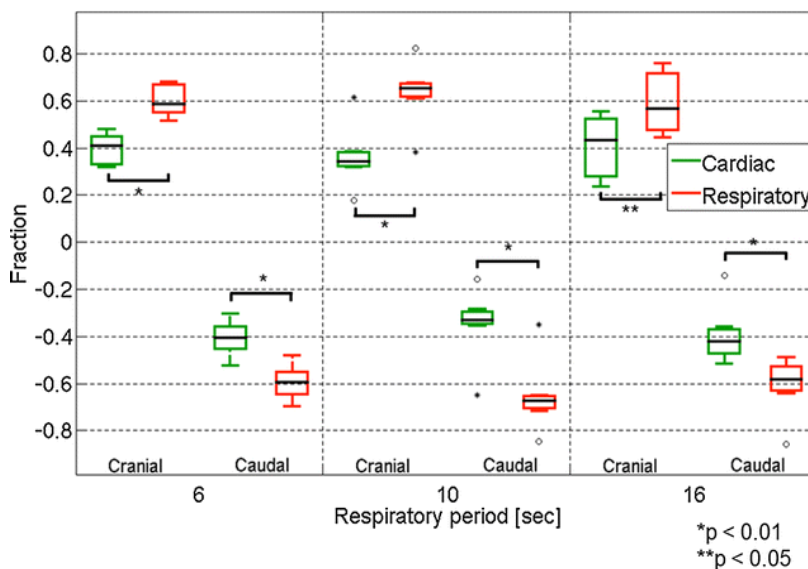


Fig 5

Grafico riguardante le frazioni dello spostamento nel forame magno, simile a quello della Fig. 4. I valori anomali (*outlying values*) sono indicati con lo "0" mentre i valori molto anomali (*far-outlying values*) sono contrassegnati da un asterisco."

In questa regione la frazione di spostamento della componente respiratoria si è rivelata maggiore rispetto a quella cardiaca nei cicli respiratori di 6 e 10 c/s ( $p = 0,02$ ). Non è stata individuata alcuna differenza importante nel ciclo respiratorio di 16 c/s ( $p = 0,85$ ). Sono state osservate difformità significative tra i cicli respiratori di 6 e 16 c/s sia per la componente respiratoria che per quella cardiaca ( $p = 0,004$ ). Non è stata accertata alcuna differenza negli altri cicli respiratori.

## Discussione

Per comprendere la forza trainante del movimento del CSF i ricercatori hanno studiato soggetti animali e umani utilizzando tecniche diverse: molti di loro sono arrivati alla conclusione che le pulsazioni del CSF siano soprattutto di origine arteriosa. Poche ricerche basate sulla MRI hanno avuto come oggetto di studio i cambiamenti nel flusso del CSF causati dalla respirazione. Alcuni ricercatori hanno indagato gli effetti del movimento respiratorio sul flusso del CSF attraverso le tecniche MRI. *Beckett et al.* ha utilizzato le tecniche di imaging di velocità in modalità *simultaneous multi-slice* (SMS) per studiare il movimento spinale e cerebrale del CSF ed è arrivato alla conclusione che il movimento spinale e cerebrale del CSF è modulato non soltanto dal movimento cardiaco ma anche da quello respiratorio. *Chen et al.* ha impiegato la tecnica di imaging echo planare (EPI) in modalità SMS, in condizioni di respirazione guidata, per misurare la velocità e la direzione del CSF modulate dalla respirazione e dall'attività cardiaca. Secondo questo studio durante la fase di inspirazione si verifica un movimento verso l'alto (infero-superiore) del CSF nella cavità craniale e nei ventricoli laterali con un'inversione della direzione nella fase di espirazione. *Yamada et al.* ha studiato l'effetto della respirazione sul movimento del CSF attraverso la tecnica Time-SLIP senza contrasto in modalità *balanced steady-state-free-precession* e ha dimostrato che durante una respirazione profonda si verifica una quantità di movimento del CSF maggiore rispetto alle pulsazioni cardiache.



In seguito *Dreha-Kulaczewski* et al. è arrivato alla conclusione che l'inspirazione è il maggior regolatore del movimento del CSF.

La modulazione dell'intensità del segnale, causata dall'effetto *inflow*, utilizzata nel suo lavoro non ha permesso però la separazione e la diretta quantificazione delle velocità del CSF determinate dal battito cardiaco e dalla respirazione.

In una recente pubblicazione *Yildiz* et al. ha impiegato una tecnica simile a quella usata nella nostra ricerca per quantificare e caratterizzare i movimenti del CSF indotti dalla respirazione e dal battito cardiaco nel forame magno, tuttavia nel loro studio non è stata eseguita la valutazione dei movimenti del CSF intracranico.

Pertanto riteniamo che la presente ricerca aggiunga nuove informazioni sui movimenti del CSF, indotti dalla respirazione e dalla componente cardiaca, nello spazio intracranico.

In questa ricerca abbiamo differenziato la componente cardiaca da quella respiratoria per valutare il movimento del CSF. Uno dei modi più semplici per separare queste due componenti è la comprensione dell'analisi di frequenza.

*Sunohara* et al., attraverso la tecnica 2D-PC, è riuscito ad analizzare con successo la componente cardiaca e quella respiratoria del movimento del CSF ottenendo le immagini da volontari in respirazione controllata.

In questo studio il movimento del CSF è stato diviso nella componente respiratoria e in quella cardiaca. **La quantità di spostamento del CSF è risultata maggiore per la respirazione rispetto al battito cardiaco sia in direzione craniale che caudale. Allo stesso tempo, mentre la componente cardiaca mostrava uno spostamento minore, la sua velocità era più alta paragonata a quella della respirazione. In altre parole il movimento del CSF causato dalla componente cardiaca era rapido e piccolo mentre quello causato dalla respirazione era lento e grande.** Tali risultati dimostrano che **l'influenza della respirazione sulla quantità di spostamento per unità di tempo è maggiore rispetto a quella della componente cardiaca.**

Questi esiti forniscono valori quantitativi facilmente comprensibili per i medici ospedalieri che nella pratica clinica hanno potuto osservare il movimento rapido, breve e potente del CSF sincronizzato col battito cardiaco e quello lento, pulsante e di lunga durata correlato alla respirazione.

Tale differenza è risultata rilevante e chiara per lo spostamento nell'acquedotto di Silvio ( $p < 0,001$ ) per tutti i periodi respiratori, ma è diventata più incerta nel forame magno, soprattutto per i periodi respiratori più lunghi ( $p < 0,05$  per il ciclo da 16 c/s). Questo può essere dovuto all'instabilità che il processo respiratorio ha dimostrato sul lungo periodo (16 c/s) determinando quindi variazioni individuali maggiori rispetto al breve periodo.

La tecnica Time-SLIP permette di visualizzare i cambiamenti nello *spin*. Questo rende approssimativi i risultati sullo spostamento illustrati in questo studio dimostrando quindi che il CSF si muove su lunghe distanze in conformità con le variazioni respiratorie. Nei risultati riportati la velocità indicava un movimento rapido del CSF nel breve periodo e associato al battito cardiaco.

**Riassumendo: sulla base di questi esiti possiamo affermare che sebbene il CSF si muova velocemente diffondendosi intorno ai vasi insieme al battito cardiaco, si muove anche su distanze relativamente lunghe assecondando i movimenti più lenti della respirazione. Il movimento veloce e quello sulle lunghe distanze possono essere responsabili degli scambi fisici che avvengono nel cervello e nel midollo spinale.**

## Conclusioni

Nel presente studio è stato utilizzato il metodo asincrono 2D-PC con la respirazione guidata e questo ha permesso la valutazione dell'elemento respiratorio. La valutazione è stata condotta eseguendo una scannerizzazione 2D-PC continua senza alcun *trigger* al fine di valutare il movimento lento e sul lungo periodo del CSF e, successivamente, eseguire un'analisi quantitativa. La caratteristica del metodo a contrasto di fase (*phase-contrast*, PC) di combinare l'elemento tempo con quello della velocità e della direzione ci permette di osservare il complesso movimento del CSF e quindi di progredire nella comprensione delle funzioni fisiologiche del CSF *in vivo*.

**Il movimento del CSF indotto dal battito cardiaco predomina su quello indotto dalla respirazione mantenendo così la pressione del CSF nella cavità cranica.** Il CSF è in grado quindi di muoversi su lunghe distanze, come dimostrato dalla nostra analisi

dello spostamento. **Lo spostamento del CSF in differenti cavità è importante per lo scambio di sostanze tra il parenchima e il CSF.** Durante gli interventi i neurochirurghi osservano frequentemente onde CSF potenti e a corto raggio, indotte dal battito cardiaco, e ampie pulsazioni ritmiche a lungo raggio correlate alla ventilazione. Inoltre sull'apice del drenaggio ventricolare esterno i medici osservano pulsazioni CSF a corto raggio e breve distanza e pulsazioni a lungo raggio e lunga distanza. Tali pulsazioni CSF alternate possono essere identificate utilizzando la tecnica non invasiva presentata in questo studio.

Il nostro obiettivo finale era quello di identificare la patogenesi dei disturbi circolatori del CSF, come nel caso dell'idrocefalo e della malattia di Alzheimer. Impiegando l'analisi quantitativa siamo stati in grado di differenziare il sottogruppo della malattia o di eseguire un'analisi pre o post trattamento. Una delle limitazioni è la suscettibilità della presente tecnica MR al cambiamento della posizione del corpo umano. Tale cambiamento di posizione rende il movimento del CSF più complesso e causa l'impossibilità di valutare l'associazione tra i movimenti umani e il movimento del CSF nella vita quotidiana.

□