

Studio di Risonanza Magnetica funzionale in bambini con dislessia evolutiva: dati preliminari

*Functional MRI study on children with developmental dyslexia:
preliminary data*

M. PUGLIATTI*, E. FORNARO**, S. FRANCIONE****, V. PARINI*****,
N. COLOMBO***, M. BRINCIOTTI*, E. BRUNATI**

* Dipartimento di Scienze Neurologiche, Psichiatriche e Riabilitative dell'Età Evolutiva, "La Sapienza" Università di Roma; ** Struttura Complessa di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, A.O. Niguarda "Cà Granda", Milano; *** Struttura Complessa di Neuroradiologia, A.O. Niguarda "Cà Granda", Milano; **** Centro "Claudio Munari" per la Chirurgia dell'Epilessia, A.O. Niguarda "Cà Granda", Milano; ***** Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria, Università di Milano, A.O. Niguarda "Cà Granda", Milano

PAROLE CHIAVE. – Risonanza Magnetica funzionale - Dislessia evolutiva - Valutazione neuropsicologica

KEY WORDS. – Functional MRI - Developmental dyslexia - Neuropsychological protocol

Summary

Objective. To evaluate feasibility, compliance, and reliability of a protocol for brain activation in children with developmental dyslexia.

Aim and Methods. Brain activation was studied by f-MRI during standardized neuropsychological items in 6 children (4 with developmental dyslexia and 2 healthy subjects; age at examination 9-11 years).

Results. Children with developmental dyslexia showed abnormal patterns of activation (controlateral hemispheric shift, reduced activation in frontal and parieto-temporal areas).

Conclusions. Good compliance and reliability suggest this approach may be a useful tool in evaluating children with developmental dyslexia.

Introduzione

La dislessia evolutiva (DE) consiste in un disturbo di automatizzazione delle procedure di transcodifica dei segni scritti in corrispondenti fonologici in soggetti che non presentano patologie di base o traumi a cui riferire il deficit, a differenza della dislessia acquisita in cui la difficoltà di transcodifica subentra come risultato di un trauma o di una lesione in soggetti che hanno già appreso la lettura³. L'analisi delle prestazioni di soggetti con DE ha permesso di elaborare un modello patogenetico a due vie: incapacità a leggere parole con pronuncia irregolare, riconosciute come unità lessicali (deficit della via lessicale), oppure a leggere parole nuove o non-parole, che impegnano il sistema di conversione grafema-fonema (deficit della via fonologica)⁴.

Indagini neurofisiologiche condotte in bambini con DE hanno evidenziato alterazioni nella distribuzione delle bande di frequenza, soprattutto nelle aree temporo-parietali, e dell'attività di base, oltre ad una relativa frequenza di anomalie epilettiche focali². Ricerche neurobiologiche sono state condotte con l'utilizzo di varie tecniche di neuroimmagini: studi di Risonanza Magnetica hanno dimostrato un'asimmetria interemisferica ed anomalie intraemisferiche con pattern atipico di girazione nel lobo temporale, bilateralmente, e soprattutto nella corteccia parietale perisilviana; la Magnetoencefalografia ha evidenziato un deficit di attivazione della regione temporo-occipitale inferiore di sinistra, normalmente attiva durante la lettura di parole; con la Tomografia ad Emissioni di Positroni è stata osservata una disfunzione temporo-parietale sinistra, associata a deficit dei circuiti neurali in regione fronto-temporale destra, con disconnessione tra le aree anteriori e posteriori deputate al linguaggio e tra il giro angolare dell'area di Wernicke e il giro frontale inferiore sinistro⁶. Recentemente, l'utilizzo di tecniche di immagine funzionale, come la Risonanza Magnetica funzionale (*functional Magnetic Resonance Imaging* – fMRI), ha fornito un significativo contributo allo studio dei processi neuropsicologici. Studi di fMRI in giovani adulti con DE hanno evidenziato, nel corso di prove di lettura o in compiti di riconoscimento fonetico, deficit in sede occipito-parietale sinistra, frontale posteriore sinistra o *shift* di attivazione anteriore o controlaterale emisferica^{10 11}. Questa metodica ha permesso di individuare regioni cerebrali che si attivano diversamente durante la lettura in adolescenti con DE ed è stata recentemente proposta per lo studio dei processi fonologici ed ortografici in bambini con DE¹⁴. Sono state rilevate differenze nell'attivazione delle regioni frontali, sebbene i dati riportati non siano sempre concordanti: alcune ricerche hanno riscontrato una maggiore attivazione delle regioni frontali nei dislessici, mentre altre hanno osservato una maggiore attivazione delle stesse regioni in soggetti non dislessici. Peraltro, gli studi di fMRI nella DE sono stati eseguiti prevalentemente in soggetti adulti, utilizzando poi i risultati per inferire ciò che potrebbe essere avvenuto nel bambino.

Obiettivi

La presente ricerca si propone i seguenti obiettivi:

1. Studiare un campione di bambini con DE di età omogenea, compresa tra i nove e gli undici anni, mediante l'uso della fMRI, sia per valutare l'applicabilità della metodica a questa fascia d'età, che per fornire un contributo, anche se preliminare, di osservazioni dirette.
2. Realizzare un protocollo di stimolazione funzionale attendibile, associando task verbali e di lettura.
3. Confrontare le caratteristiche di attivazione delle aree cerebrali tra i bambini con DE e quelli senza DE della stessa età.

Materiali e metodi

Il campione esaminato è composto da 4 bambini (3 femmine e 1 maschio), tra i nove e gli undici anni (età media 10,4 anni), con diagnosi di DE, afferiti alla Struttura Complessa di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza dell'A. O. Niguarda "Cà Granda" di Milano. Tutti i soggetti sono di madrelingua italiana, due bambini destrimani e due con un mancinismo familiare. Come controlli sono stati studiati due bambini (1 femmina di 10,3 anni e 1 maschio di 11,1 anni) senza storia di DE o di pregresso disturbo di linguaggio nell'infanzia, entrambi destrimani e di madrelingua italiana. Nessun bambino presentava all'anamnesi personale patologie psichiatriche o neurologiche; tutti i soggetti avevano un $QI > 100$ (WISC-R). Previo consenso informato da parte dei genitori, tutti i bambini sono stati sottoposti alle seguenti procedure: colloquio anamnestico, esame neurologico secondo Townen, prove di lateralizzazione standardizzate, valutazione neuropsicologica e cognitiva (Tab. I), EEG di veglia con prove di attivazione (Hp, SLI, Finger Tapping), esame di fMRI.

Tab. I. Prospetto riassuntivo del protocollo neuropsicologico.

Protocollo neuropsicologico
WISC-R QIT – QIP – QIV
Lettura MT Correttezza e Rapidità
Comprensione brano MT
Lista 4 Correttezza e Rapidità
Lista 5 Correttezza e Rapidità
Dettato (brano, lista 10, lista 11, lista 12)
AC-MT Correttezza e Rapidità
Peabody
Naming (alta frequenza e bassa frequenza)
Fluenza Categoriale
CMF spoonerismi e FAS
Programmazione fonologica
VMI
TPV (FS, PS, COF)
PM47
TEMA (coppie di parole, oggetti, parole, brano)
Test di cancellazione
Torre di Londra

Strumentazione per fMRI

Il sistema di acquisizione impiegato è un tomografo a risonanza magnetica Infinion 1,5 Tesla, Philips-Marconi. Il dispositivo per le stimolazioni acustiche consiste in un sistema di cuffie “pneumatiche” e consolle Silent Scan. Il sistema per gli stimoli visivi è rappresentato da un dispositivo digitale Visual Stim XGA, del tutto simile ad un paio di occhiali, in grado di presentare immagini digitali con un campo visivo di 30° e matrice 1024 x 768, corredato da un set di lenti di varie diottrie. Questi apparecchi sono posti all'interno della sala di risonanza e sono tutti perfettamente diamagnetici, in modo tale da non creare artefatti nelle immagini raccolte. Tale strumentazione e la sequenza degli stimoli sono controllate dall'esterno attraverso il programma *Presentation*® versione 07⁹. L'analisi statistica delle immagini funzionali è stata fatta utilizzando il programma *Statistical Parametric Mapping* versione 2 - SPM2⁸.

Preparazione dei soggetti

Per ottenere una buona compliance da parte dei soggetti e per ridurre l'ansia anticipatoria, spesso presente, anche da parte dei genitori, l'esame di fMRI è stato illustrato accuratamente ad ogni bambino singolarmente, spiegando loro le prove per accertarsi che avessero capito il compito e che fossero in grado di eseguirlo. Durante l'esame, le istruzioni venivano ripetute dall'operatore prima di ciascuna task; al termine, veniva chiesto ai soggetti di riferire in quale prova avessero incontrato le difficoltà maggiori.

Acquisizione delle immagini

Il metodo prevede un'acquisizione iniziale di un'immagine morfologica di buona qualità sulla quale andranno poi visualizzate le attivazioni. Nei nostri soggetti, questa immagine strutturale è stata acquisita utilizzando i seguenti parametri: repetition time (TR) pari a 600 ms, echo time (TE) pari a 12,1 ms, flip angle (FA) pari a 90°, Feet first, allineamento alla commissura anteriore, field of view (FOV) di 24 cm, matrice 256 x 256 pixel, 26 strati il cui spessore è di 4 mm, sufficienti a coprire tutto il cervello (il gap tra gli strati è nullo). La dimensione voxel è pari a 0,94 x 0,94 x 4 mm³. Gli studi funzionali sono stati eseguiti acquisendo sequenze Echo Planar Imaging (EPI) con i seguenti parametri: TR pari a 3000 ms, TE pari a 60 ms, FA pari a 90°. Queste sequenze hanno lo stesso FOV, la stessa orientazione e lo stesso spessore (4 mm con gap nullo) della strutturale ma hanno una matrice 64 x 64. Quindi la dimensione del singolo voxel è di 3,75 x 3,75 x 4 mm³.

Protocollo funzionale

I soggetti sono stati sottoposti a cinque task somministrate in quattro blocchi: due task verbali, una di fluenza fonemica (FV), l'altra di fluenza categoriale (FS), al fine di esplorare la funzione linguistica e determinare la localizzazione emisferica di tale competenza; tre task di lettura, per esplorare funzioni neurop-

psicologiche attive o deficitarie con la relativa localizzazione emisferica: lettura in silenzio di parole (LP), processo fonologico stressato, in aggiunta a decodifica visiva e semantica; lettura in silenzio di non parole (LNP), decodifica grafema-fonema, analisi visuo-percettiva associata ad un processo fonologico; stringhe non lessicali (SV), analisi visuo-percettiva senza codifica ortografica, fonologica o semantica. Per le task verbali sono stati acquisiti 130 volumi ciascuno dei quali è costituito da 26 immagini per un totale di 3380 immagini. Ogni stato (on oppure off) è composto da dieci volumi, per una struttura del tipo: off-off-on-off-on-off-on-off-on-off-on-off-on per una durata totale di 6'30''. Per ogni task di lettura sono stati acquisiti 110 volumi. Anche in questo caso ogni volume è costituito da 26 strati per un totale di 2860 immagini, ciascuna della durata di 5'30''. Il paradigma del task è il seguente: off-off-on-off-on-off-on-off-on-off-on per una durata totale di 5'30''. Il carattere è Times New Roman 36 su sfondo bianco con tempo di fissazione pari a 2 secondi e l'intervallo tra due stimoli è di 1,06 secondi. Sia per il compito verbale che per quelli di lettura i primi 10 volumi sono acquisiti per far stabilizzare la macchina e per far rilassare il paziente. Queste immagini non sono utilizzate per l'analisi statistica. La durata totale dell'esame è di circa 40 minuti.

Risultati

In tutti i bambini è stato possibile eseguire un'analisi funzionale con buona compliance relativamente al template del protocollo proposto. I dati ottenuti nei singoli casi sono riportati con valenza prevalentemente descrittiva in Tabella II, dato che la ridotta numerosità del campione non consente confronti tra gruppi.

Conclusioni

I dati emersi dal presente lavoro confermano la possibilità di eseguire uno studio fMRI nella fascia d'età da noi considerata, con una buona compliance da parte dei bambini, utilizzando un protocollo sperimentale, basato su compiti verbali e di lettura, pratico e sufficientemente attendibile. Dal confronto delle aree di attivazione cerebrale riscontrate nei bambini con DE e in soggetti senza DE, possono essere fatte alcune considerazioni, sebbene preliminari. Nei due bambini senza DE, entrambi destrimani, la FV-FS evidenzia una lateralizzazione delle competenze linguistiche nell'emisfero sinistro, con un'attivazione massima nell'area di Broca e nel lobo temporale medio, in accordo con studi presenti in letteratura. Analizzando le task verbali separatamente, la FS determina una risposta funzionale più individuale e maggiormente circuitale, come riportato anche in letteratura. La LP attiva un network neurale che comprende aree cerebrali associate al linguaggio, in particolare il lobo temporale posteriore dell'emisfero sinistro, in

Tab. II. Sintesi dei dati dell'attivazione funzionale riscontrata in ciascun soggetto.

Bambino	Task	Aree attivate
1. Selene (10,3 anni) non DE – destrimane	FV-FS	Area di Broca sinistra + lobo temporale medio
	LP	Lobo temporale posteriore sinistro
	LNP	Lobo occipitale mediale + giunzione occipito-temporale + giunzione occipito-parietale
	SV	Giunzione occipito-temporo-parietale destra + Giro frontale inferiore sinistro
2. Jacopo (11,1 anni) non DE – destrimane	FV-FS	Area di Broca sinistra
	LP	Lobo temporale posteriore sinistro
	LNP - SV	Circuito occipito-parietale + temporo-parietale sinistro + lobo frontale anteriore bilaterale
3. Sara (9,6 anni) DE media – destrimane	FV-FS	Lobo frontale posteriore sinistro
	LP	Aree fronto-temporali anteriori bilaterali
	LNP	Lobo occipitale sinistro + aree fronto-temporali bilaterali + lobo frontale destro
	SV	Lobo occipitale sinistro + lobo fronto-temporale destro
4. Paola (10,9 anni) DE gravissima – mancinismo familiare	FV-FS	Area di Broca destra
	LP	Area di Broca destra + lobo temporale bilaterale
	LNP	Lobo temporale e frontale destro + lobo occipito-parietale + lobo temporale sinistro (esclusa area di Wernicke)
	SV	Lobo occipitale + lobo temporale + lobo frontale bilaterale
5. Ernesto (11,1 anni) DE lieve – mancinismo familiare	FV-FS	Area di Broca destra + cervelletto sinistro
	LP	Lobo temporo-parietale destro
	LNP - SV	Aree frontali e posteriori bilaterali
6. Carlotta (10,1 anni) DE lieve – destrimane	FV-FS	Aree frontali e temporali a sinistra
	LP	Aree frontali bilaterali + cervelletto destro
	LNP	Aree occipitali e frontali bilaterali
	SV	Aree occipitali bilaterali + lobo frontale sinistro

FV: fluenza fonemica; FS: fluenza categoriale; LP: lettura di parole; LNP: lettura di non parole; SV: stringhe non lessicali.

accordo con uno studio di Pugh et al.¹² in cui la decodifica fonologica di parole e non-parole attivava regioni del lobo temporale (area di Wernicke); similamente, aree del lobo temporale sinistro sembrano essere importanti per accedere direttamente al codice lessicale-semantico, in aggiunta alle strategie di lettura fonologi-

che. Inoltre, è presente l'attivazione del giro fusiforme (*word recognition area*), descritta anche da Georgiewa et al.⁵ Nella LNP si è rilevata un'attivazione in regione occipitale mediale, nella giunzione occipito-temporale e occipito-parietale in entrambi i soggetti senza DE. Tale risposta funzionale, descritta anche in letteratura, supporta l'ipotesi che la differente lunghezza delle stringhe presentate visivamente sia, probabilmente, responsabile dell'attivazione nelle aree visive occipitali, precedentemente attribuita a stimoli visivi lessicali. Il potenziale lessicale delle non-parole e la loro complessità visiva, non possono essere scartati come elementi inizialmente correlati con l'attivazione nella regione occipitale mediale. Una risposta a stimoli visivi lessicali, localizzata in questa area, è associata al processamento della lunghezza delle stringhe. I risultati suggeriscono, quindi, che la corteccia occipitale mediale non contribuisce in maniera specifica al processo visivo lessicale. Un'altra area rilevante, attiva, è il giro angolare posteriore, all'interno di un sistema che circonda entrambe le regioni deputate alla vista, al linguaggio e la porzione di corteccia associativa. Il coinvolgimento di quest'area è considerato fondamentale nel mettere in atto integrazioni crociate necessarie per la lettura. In letteratura, questa porzione di corteccia associativa è descritta come componente del circuito temporo-parietale (circuito dorsale) di lettura, in soggetti senza DE. Tale sistema sembra essere associato a processi basati su analisi ed apprendimento della relazione tra caratteristiche ortografiche, morfologiche, fonologiche e lessicali-semantiche dello stimolo scritto. Pertanto, la decodifica di base e le capacità di analisi potrebbero dipendere dall'integrità funzionale del sistema temporo-parietale. Nei nostri soggetti, l'attivazione dell'area di Wernicke a sinistra concorda con i dati della letteratura che riportano in questa regione un'attivazione significativamente maggiore durante task fonologiche rispetto a quelle ortografiche, attribuendo a quest'area un compito di processamento delle informazioni, in una forma fonologica più astratta. Nei due soggetti senza DE, la SV attivava la giunzione occipito-temporo-parietale e frontale inferiore, nell'emisfero destro nel bambino e, nell'emisfero sinistro nella bambina.

Confronti con i dati della letteratura permettono di inferire alcune considerazioni: le regioni attivate dell'emisfero destro possono rappresentare il reclutamento di aree cerebrali che permettono di utilizzare processi percettivi di compenso alle scarse abilità fonologiche¹³; esisterebbe una ridotta attivazione delle regioni posteriori in compiti fonologici ed ortografici¹⁴; differenti circuiti cerebrali si attiverebbero in maniera simile a quelli che i soggetti senza DE utilizzano durante task ortografiche e tale strategia può essere associata ad un aumentato livello di processamento visuo-spaziale vicariante un deficit dei circuiti deputati al linguaggio¹. Il deficit di sviluppo del circuito occipito-temporale, risultato di una disfunzione del sistema temporo-parietale, sembra essere sottostante alla scarsa abilità di lettura, mentre lo shift ad un sistema ancillare supporterebbe una lettura marginale e poco fluente⁷. Secondo tale modello di sviluppo, alcuni ricercatori hanno scelto di focalizzare l'attenzione sul trattamento riabilitativo, come target per interventi volti al miglioramento della lettura di parole in bambini con DE.

I dati del presente studio incoraggiano a proseguire l'indagine su un campione più ampio, che permetta un confronto statistico tra gruppi e che renda possibile un'analisi delle differenze tra pazienti e popolazione normale in funzione dell'età, anche considerando altre possibili variabili, ad esempio, la lateralizzazione.

Riassunto

Obiettivo. Valutare la fattibilità e la validità di un protocollo di stimolazione per l'attivazione funzionale in bambini con dislessia evolutiva.

Materiale e metodi. L'attivazione funzionale è stata analizzata utilizzando un protocollo standardizzato basato su task verbali (prove preesistenti) e task di lettura (prove sperimentali) somministrate durante Risonanza Magnetica funzionale in 6 bambini (4 con dislessia evolutiva e 2 senza; età 9-11 anni).

Risultati. In tutti i soggetti è stato possibile effettuare un'analisi funzionale attendibile e con una buona compliance. I dati ottenuti mostrano una buona concordanza con quelli riportati in letteratura per altre fasce d'età, evidenziando la presenza di shift anteriori o controlaterali emisferici, una ridotta attivazione di aree temporo-parietali (processi di decodifica) e di aree frontali posteriori (processi di codifica).

Conclusioni. La buona compliance e l'attendibilità dei dati suggeriscono la possibilità di applicare il presente protocollo di attivazione funzionale nei pazienti con dislessia evolutiva di questa fascia d'età.

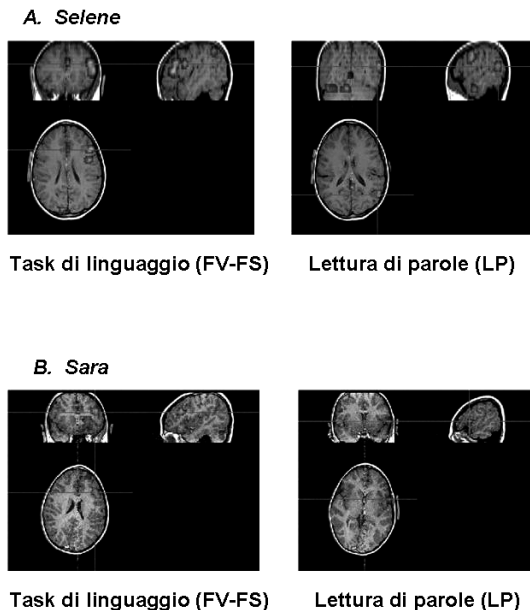


Fig. 1. Immagini esemplificative di fMRI ottenute durante le stesse prove in due bambine della stessa età (**A. Selene**, caso n. 1, destrimane, senza DE; **B. Sara**, caso n. 3, destrimane, con DE).

Bibliografia

- ¹ Backes W, Vuurman E, Wennekes R, Spronk P, Wuisman M, van Engelshoven J, Jolles J. *Atypical brain activation of reading processes in children with developmental dyslexia*. J Child Neurol 2002;17:867-71.
- ² Brinciotti M, Sechi E. *Anomalie EEG focali e disturbi specifici di lettura: dati preliminari di uno studio EEG computerizzato*. Psichiat Inf Adol 1994;61:423-33.
- ³ Brizzolara D, Stella G. *La dislessia evolutiva*. In: Sabbadini G. *Manuale di Neuropsicologia dell'età evolutiva*. Bologna: Zanichelli 1995.
- ⁴ Castles A, Coltheart M. *Varieties of developmental dyslexia*. In: Cognition 1993;47:149-80.
- ⁵ Georgiewa P, Rzanny R, Hopf JM, Knab R, Glauche V, Kaiser WA, et al. *fMRI during word processing in dyslexic and normal reading children*. Neuroreport 1999;10:3459-65
- ⁶ Habib M, Robichon F. *Parietal lobe morphology predicts phonological skills in developmental dyslexia*. B Cogn 1996;38:139-42.
- ⁷ Hoefft F, Hernandez A, McMillon G, Taylor-Hill H, Martindale JL, Meyler A. *Neural basis of dyslexia: a comparison between dyslexic and nondyslexic children equated for reading ability*. J Neurosci 2006;26:10700-8.
- ⁸ <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>.
- ⁹ <http://www.neurobs.com/>.
- ¹⁰ Paulesu E, Frith U, Snowling M, Gallagher A, Morton J, Frackowiak RS, et al. *Is developmental dyslexia a disconnection syndrome? Evidence from PET scanning*. Brain 1996;119:143-57.
- ¹¹ Paulesu E, Démonet JF, Fazio F, McCrory E, Chanoine V, Brunswick N, et al. *Dyslexia: cultural diversity and biological unity*. Science 2001;291:2064-5.
- ¹² Pugh KR, Mencl WE, Jenner AR, Katz L, Frost SJ, Lee JR, et al. *Functional neuroimaging studies of reading and reading disability (developmental dyslexia)*. Ment Ret Dev Dis Res Review 2000;6:207-13.
- ¹³ Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Mencl WE, Fulbright RK, Skudlarski P, et al. *Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia*. Biol Psych 2002;52:101-10.
- ¹⁴ Temple E, Poldrack RA, Salidis J, Deutsch GK, Tallal P, Merzenich MM, et al. *Disrupted neural responses to phonological and orthographic processing in dyslexic children: an fMRI study*. Neuroreport 2001;12:299-307.