

Tensor de difusión por Resonancia Magnética y Velocidad de procesamiento: Estudio de la Sustancia Blanca en pacientes con Traumatismo Craneoencefálico

Tensor diffusion by MRI and speed processing of the white matter after brain injuries

Ríos-Lago M^{1,2,3}, Alonso R⁴, Perriñez JA⁵, Paúl N², Oliva P², Álvarez-Linera J^{3,4}

¹ Dpto. Psicología Básica II. UNED. Madrid, ² Unidad de Daño Cerebral. Hospital Beata María Ana. Madrid, ³ Unidad de Investigación Proyecto Alzheimer (UIPA). Fundación CIEN-Fundación Reina Sofía, ⁴ Sección de Neurorradiología. Hospital Ruber Internacional. Madrid, ⁵ Dpto. Psicología. Universidad de las Islas Baleares. Palma de Mallorca

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE

Resumen

Objetivos: Estudiar la relación entre la sustancia blanca cerebral, la lentitud en el procesamiento de información y las alteraciones del control atencional, características tras un TCE grave.

Material y métodos: Se obtuvieron imágenes de tensor de difusión por resonancia magnética (DTI) en 15 pacientes con TCE y 15 controles. Todos fueron también evaluados con el Test de Stroop y el Trail Making Test, para estudiar la existencia de correlaciones entre medidas de conducta y neuroimagen.

Resultados: El análisis de la conducta reveló una alteración del rendimiento de los pacientes en las puntuaciones influidas por la velocidad de procesamiento, y en el TMT-B/A. El análisis de las imágenes mostró una correlación entre anisotropía y velocidad de procesamiento. En contraste, no se encontraron correlaciones significativas entre el estado axonal y las puntuaciones libres de la velocidad.

Conclusiones: Parte de las dificultades de los pacientes con TCE grave en tareas de control atencional se deben a un déficit en la velocidad de procesamiento. Los resultados del análisis DTI permiten afirmar por vez primera que dichas alteraciones están directamente relacionadas con las lesiones de la sustancia blanca cerebral.

Palabras clave:

Atención, tensor de difusión, traumatismo craneoencefálico, lesión axonal difusa.

Abstract

Objetivos: The present work studies the possible ties among white matter, slowness of information processing and the deficits on attentional control, frequently impaired after TBI.

Method: Fractional anisotropy (FA) values were measured in 15 TBI patients and 15 healthy controls. All subjects were also assessed using the Stroop Test and the Trail Making Test.

Results: The analyses revealed impairments in the scores influenced by the speed of processing, and in the TMT-B/A. The analyses of the images showed a correlation between anisotropy and speed of processing. On the other hand, there were no significant correlations between the axonal integrity and the scores free of information processing speed.

Conclusion: Part of the difficulties showed by TBI patients in attentional control tasks rely on a slowed information processing speed. The results DTI of analyses reveal for the first time that these deficits are directly related to the injuries caused in cerebral white matter.

Key words:

Attention, diffusion tensor, traumatic brain injury, diffuse axonal injury.

Correspondencia

M. Ríos Lago
Dpto. Psicología Básica II. UNED.
Juan del Rosal, 10. 28040 Madrid
mrios@psi.uned.es

Introducción

Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) son uno de los mayores problemas de salud en la sociedad actual. Muchos pacientes sobreviven al TCE convirtiéndolo en una de las primeras causas de discapacidad neurológica en diversos países [1-3]. Las consecuencias del TCE son múltiples y abarcan aspectos físicos, cognitivos, emocionales y conductuales a largo plazo.

Junto con las alteraciones en la memoria y en las funciones ejecutivas, los problemas atencionales son unos de los más frecuentes y discapacitantes asociados al TCE (en adelante, nos referiremos al daño cerebral cerrado con el término genérico de TCE, sin incluir a los traumatismos denominados abiertos) [4-6]. Sin embargo, la naturaleza y el substrato neuroanatómico de las dificultades atencionales son cuestiones aún no resueltas [7-9]. Desde un abordaje neuropsicológico diversos autores han tratado de esclarecer la causa principal por la que los pacientes con TCE muestran un rendimiento disminuido en diversos tests. Recientemente se ha demostrado que la disminución del rendimiento en test neuropsicológicos podría estar explicada casi totalmente por un problema de lentitud en el procesamiento de información [10]. Estos resultados fueron parcialmente confirmados en trabajos posteriores, si bien, no todas las alteraciones podían ser explicadas por la lentitud, y en ocasiones también se observan alteraciones en otros procesos cognitivos (flexibilidad y memoria operativa) [9,11,12]. En cualquier caso, la importancia de la lentitud en el procesamiento de información se hace evidente y buena parte de las dificultades de los pacientes puede describirse en términos de la alteración dos componentes: velocidad y control [9,13,14] (Figura 1). Así, el abordaje terapéutico de las dificultades cognitivas tras un TCE requiere la inclusión tanto de los componentes específicos de la atención, como de aspectos de la ejecución como la velocidad de procesamiento.

Existen algunas dificultades a la hora de estudiar la relación entre las dificultades cognitivas y las alteraciones fisiopatológicas de los pacientes con TCE. Sin embargo, parece existir acuerdo en que uno de los factores más relevantes en las alteraciones cognitivas es la lesión en la sustancia blanca cerebral. Diversos autores han demostrado que la implicación de la sustancia blanca es prototípica en los TCE [15-18]. Estas lesiones fueron descritas por vez primera por Strich [19, 20] mostrando que la degeneración difusa de la sustancia blanca se asociaba a los cortes y cizallamientos producidos por las fuerzas de aceleración y desaceleración súbitas propias de un TCE. Incluye también el daño secundario como consecuencia de las reacciones metabólicas que

siguen al impacto inicial. Así, en la actualidad el término «lesión axonal difusa» (en adelante LAD) es el más empleado, y hace referencia a una lesión en los axones extendida y generalizada, que se caracteriza por lesiones multifocales en la sustancia blanca, especialmente en el cuerpo caloso y la sustancia blanca subcortical [21].

Algunos trabajos han empleado medidas tales como el tamaño del cuerpo caloso o la dilatación ventricular para explorar la relación entre rendimiento neuropsicológico e integridad de sustancia blanca cerebral [22]. Sin embargo, es probable que dichas medidas subestimen la verdadera extensión de la lesión axonal difusa. Ello podría explicar la presencia de correlaciones moderadas o nulas en los estudios que han tratado de explorar la relación entre función cognitiva y LAD [23]. Por ejemplo el empleo de una medida indirecta de la lesión axonal, como son las microhemorragias visibles como hipointensidades en las imágenes T2* reveló una ausencia de correlación entre los datos neuropsicológicos y la LAD [24]. Sin embargo, podría señalarse que procedimientos como el descrito no aportan información sobre la integridad funcional o estructural de los tractos,

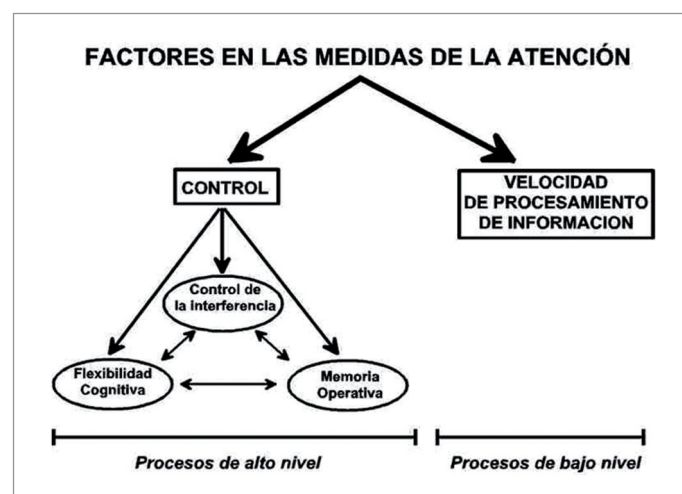


Fig. 1. Estructura factorial de las medidas de la atención. La mayoría de las tareas que realizan los pacientes en su vida cotidiana puede describirse en términos de dos componentes: velocidad y control. Éstas se reflejan a su vez en dos características de las tareas: presión del tiempo y estructura. En términos atencionales, la presión del tiempo requiere velocidad y la estructura de la tarea determina el nivel de control. Si la tarea es muy estructurada, la cantidad de control necesario es mínima y la velocidad de procesamiento es el factor principal, estando la ejecución del sujeto prácticamente dirigida por la estimulación (*Stimulus-driven*). Por el contrario, el control es máximo en tareas con escasa organización que no pueden ser resueltas con respuestas rutinarias. En ellas es necesaria la participación del control de la interferencia, la flexibilidad cognitiva y la memoria operativa [46].

por lo que pese a considerarse un procedimiento útil para diagnosticar LAD, no resultaría útil como parámetro de funcionalidad axonal.

El desarrollo de nuevas técnicas de análisis de la señal RM ha permitido establecer nuevos indicadores neurofisiológicos de deterioro axonal. Así se ha descrito la existencia de correlaciones más elevadas entre diferentes parámetros de función cognitiva y la gravedad de las LAD. Los resultados de Garnett et al. [25] mostraron una reducción del N-acetil-aspartato mediante espectroscopia por RM, que correlacionaba con la gravedad de la lesión. Otros, mediante Imagen por transferencia de campo magnético (magnetization transfer imaging, MTI), detectaron algunas alteraciones que correlacionaban con el rendimiento cognitivo [26]. Parece que existen algunos resultados que de forma indirecta apoyarían la relación entre la LAD y la patogénesis de las disfunciones cognitivas en los TCE.

Sin duda, una de las recientes aportaciones respecto del estudio de la integridad y funcionalidad de la sustancia blanca cerebral lo constituyen las imágenes de Tensor de difusión por resonancia magnética (en adelante DTI, del inglés Diffusion Tensor Imaging). Esta metodología permite crear imágenes de los tractos y fibras del sistema nervioso basadas en las características de la difusión del agua en las diferentes regiones [27], haciendo posible explorar la integridad celular o su patología [28].

El uso de DTI en TCE puede determinar con mayor precisión que la RM convencional la extensión de la lesión sobre el tejido cerebral [29]. El DTI ha sido empleado recientemente para investigar los cambios en la difusión producidos en la fase aguda tras el TCE, mostrando una disminución de la anisotropía así como un aumento y reducción de la difusión en áreas lesionadas, en imágenes de RM que mostraban un tejido normal [30-34]. Otros autores han centrado sus trabajos en el estudio de las relaciones entre diferentes índices obtenidos de imágenes de DTI con medidas de gravedad de la lesión o medidas de pronóstico. Por ejemplo, la extensión de la LAD correlaciona con diferentes medidas de gravedad, como la GCS, la duración del periodo de coma o la duración del periodo de amnesia postraumática (APT) [32, 35]. Sin embargo son muy pocos los trabajos realizados durante la fase crónica postraumática en TCE, y menos los que se han centrado en el estudio de las relaciones entre el estado axonal y el rendimiento cognitivo [36]. Los resultados obtenidos en estos casos son bastante modestos aunque prometedores. El trabajo de Salmond et al. [37] mostró una correlación significativa entre la difusión media y el rendimiento en índices de memoria. Así, una mayor difusión se asoció a un peor rendimiento en una tarea de pares asociados.

El objetivo del presente trabajo, se centra en la exploración de la relación entre el grado de integridad/deterioro de la sustancia blanca cerebral medida con DTI y los procesos de control atencional y la velocidad de procesamiento medidos mediante tareas neuropsicológicas convencionales (TMT y Stroop). Para ello se empleó una muestra de pacientes con TCE en fase crónica y otra de controles sanos. El análisis basado en voxel con una sensibilidad igual en todas las regiones cerebrales, permitirá identificar las áreas del cerebro relacionadas con la ejecución de las diferentes pruebas neuropsicológicas. Si las alteraciones en la velocidad de procesamiento de los pacientes con TCE en fase crónica son debidas a la magnitud del deterioro de la sustancia blanca cerebral, cabría esperar correlaciones significativas entre las medidas DTI de deterioro de la sustancia blanca cerebral (anisotropía) y aquellas puntuaciones neuropsicológicas que impliquen velocidad de procesamiento (positivas para los subtests Stroop palabra, Stroop color y Stroop palabra-color, dado que una mayor puntuación en el test implica un mejor rendimiento; y negativas para el TMT-A y TMT-B, donde las puntuaciones altas implican una ralentización de la ejecución). Por el contrario, aquellas puntuaciones libres de la influencia de la velocidad de procesamiento (Stroop interferencia y TMT-B/A, de acuerdo a lo establecido en trabajos previos [9] no mostrarán relación con el grado de deterioro de la sustancia blanca cerebral.

Material y Métodos

Participantes

La muestra estuvo formada por 15 pacientes con TCE (Unidad de Daño Cerebral del Hospital Beata María Ana de Madrid) y 15 voluntarios sin lesión cerebral. Para la selección de los participantes se emplearon los siguientes criterios de exclusión:

- Menores de 15 años y mayores de 50 años.
- Pacientes con alteraciones que podían interferir con la evaluación (dificultades visuales, afasia o apraxia).
- Pacientes dentro del periodo de amnesia postraumática (APT) en el momento de la evaluación.
- Participantes con historia previa de complicaciones médicas, problemas psiquiátricos, abuso de sustancias o alteraciones neurológicas que pudieran interferir con el proceso de evaluación o la interpretación de los resultados.

De acuerdo con estos datos, la muestra final estuvo formada por 15 pacientes con daño cerebral de los cuales sólo 12 conformaron la muestra final (tres pacientes con

TCE fueron excluidos del análisis por dificultades metodológicas en el tratamiento de las imágenes). Todos ellos habían sufrido un TCE grave de acuerdo a una puntuación en la escala de coma de Glasgow (GCS) menor o igual a 8 puntos (Media = 4.67; DT = 1.83). La duración media de la APT fue de 56 días (DT = 33.93). Para los pacientes cuya APT fue mayor a tres meses se registró una puntuación de 99 días. La media de edad para el grupo de pacientes fue de 26.13 años (DT = 10.46). El nivel educativo medio fue de 12 años (DT = 3.5). El tiempo medio desde la lesión hasta el momento de la evaluación fue de 23.17 meses (DT = 11.77).

El grupo control estuvo formado por 14 sujetos que fueron equiparados en edad, pero no en nivel educativo con el grupo de pacientes ($F[1, 24]=2.41$; $p=0.004$), por lo que esta variable fue introducida como covariable en el análisis de los datos. La media de edad fue 29.5 (DT = 2.1). El nivel educativo medio fue 15.5 años (DT = 2.41).

Instrumentos y Procedimiento

Cada participante completó una batería neuropsicológica como parte del protocolo de evaluación habitual de la Unidad de Daño Cerebral. Las instrucciones se presentaron verbalmente en todos los casos. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado una vez que les fue explicada la naturaleza y procedimiento del estudio. Fueron seleccionadas dos pruebas neuropsicológicas para evaluar diferentes aspectos de la atención: Trail Making Test (TMT) [38], y el Test de Stroop [39].

En el TMT se registró el tiempo de ejecución de cada parte (A y B). Además se calculó una puntuación derivada TMT B/A, libre del peso de la velocidad de procesamiento. La puntuación obtenida al dividir el tiempo de ejecución de la parte B entre el tiempo de la parte A proporciona un índice del componente ejecutivo de la prueba. La comparación entre ambas partes supone una medida del control ejecutivo implicado en la alternancia entre las dos secuencias que debe seguir el sujeto, de modo que puntuaciones superiores a tres puntos son indicativas de una alteración ejecutiva de cambio atencional [11, 40].

En el caso del Test de Stroop, se registró el número de respuestas correctas en 45 segundos para cada una de las tres condiciones de la prueba: Palabras (P), Colores (C) y Palabras-Colores (PC). También se calculó una puntuación derivada llamada Interferencia que informa sobre la capacidad del sujeto para inhibir la respuesta prepotente, eliminando el efecto de la velocidad de procesamiento. La fórmula para el cálculo de esta puntuación es: $PC-PC' = \text{Interferencia}$, donde $PC' = (CxP)/(C+P)$.

Las imágenes de tensor de difusión (Diffusion Tensor Imaging o DTI) por RM se obtuvieron mediante una secuencia echo-planar (EPI) en un equipo de 3.0 Teslas GE Signa Infinity Scanner (General Electric, Milwaukee, USA) con una antena de recepción estándar de cabeza. Se obtuvieron 20 cortes axiales DTI a lo largo de 15 direcciones independientes con un valor-b (b-value) de 1000 s/mm², utilizando los siguientes parámetros de adquisición: matriz = 128x128, TE = 76, TR = 5800, flip angle = 90°, FOV = 24x24, grosor del corte = 5 mm, sin espacio entre cortes. También fue adquirida una imagen de referencia T2 sin peso en difusión (b0).

Análisis de la conducta

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS) con el objetivo de analizar el ajuste a la distribución normal de los datos obtenidos. Comprobada la normalidad se utilizó un ANCOVA para estudiar las diferencias empleando el nivel educativo como covariable. También se realizaron análisis de covarianza con el objetivo de controlar la influencia de la velocidad de procesamiento sobre de las variables neuropsicológicas medidas. Todos los análisis fueron realizados mediante el SPSS v12.0 (2003; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Análisis de las imágenes

Los análisis de las imágenes de RM fueron realizados por un miembro del equipo ciego a los resultados de la evaluación neuropsicológica, siguiendo el procedimiento descrito a continuación. Las adquisiciones de difusión fueron tratadas para obtener las imágenes de anisotropía de tipo Fractional Anisotropy (FA), utilizando el software DTI Studio [41]. Se emplearon máscaras binarias para determinar el área cerebral a partir de las imágenes b0 utilizando el software BrainVisa 2.3.1. La normalización y los análisis estadísticos fueron realizados mediante *software ad hoc* que funciona bajo Matlab 6.5 (MathWorks, Natick, MA), utilizando algoritmos de SPM2 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm). Las imágenes de FA se normalizaron mediante los siguientes pasos. Las imágenes b0 de todos los participantes fueron normalizadas a la imagen (template) EPI incluida en SPM2 y definida dentro del espacio estereotáctico del estándar MNI. Todos los parámetros obtenidos de esta normalización fueron aplicados a las imágenes FA y posteriormente se obtuvo una imagen media de las FA normalizadas. Esta media constituye un template ad hoc para el protocolo que fue utilizado para normalizar las imágenes de FA de todos los participantes. La escritura de las imágenes normali-



Tabla 1. Diferencias entre los grupos clínico y control

Variable	Pacientes (N = 12) Media (D.T.)	Controles (N=14) Media (D.T.)	Sig.
STR P	80.17 (22.49)	116.64 (15.95)	**
STR C	59 (16.69)	83.86 (7.99)	***
STR PC	35.67 (13.18)	51.93 (9.69)	**
STR Int	1.69 (9.75)	3.39 (10.49)	n.s.
TMT A	63.42 (41.7)	23.79 (5.29)	*
TMT B	122.75 (47.46)	49.36 (11.17)	***
TMT B/A	2.27 (1.01)	2.11 (0.39)	n.s.

(*** $p < 0.001$ ** $p < 0.01$ * $p < 0.05$; n.s.: diferencias no significativas) (STR P: Stroop Palabra; STR C: Stroop Color; STR PC: Stroop Palabra-Color; STR Int: Puntuación derivada Stroop Interferencia; TMT A: Trail Making Test A; TMT B: Trail Making Test B; TMT B/A: Puntuación derivada Trail Making Test B/Trail Making Test A).

zadas se ha realizado conservando la luminosidad total de la imagen de partida. Se consideraron sólo los voxels con FA > 0.2. Finalmente, se suavizaron las imágenes con un filtro de tamaño doble del voxel a las FA normalizadas. Se realizaron test estadísticos de las imágenes FA normalizadas siguiendo el modelo lineal general basado en la teoría de campos gaussianos. Por último, se realizaron test de correlación entre las imágenes FA y los resultados de los distintos test neuropsicológicos descritos de acuerdo con el procedimiento establecido en el SPM2.

Resultados

Diferencias neuropsicológicas entre los grupos

Todas las variables mostraron una distribución normal de acuerdo con los análisis de Kolmogorov-Smirnov. La tabla I muestra las puntuaciones medias y las desviaciones típicas para ambos grupos (clínico y control), además del nivel de significación obtenido para los valores de F una vez controlado el efecto del nivel educativo.

El grupo clínico mostró una ejecución significativamente peor que el grupo control en casi todas las puntuaciones. A pesar de ello, no se encontraron diferencias significativas en las variables Stroop Interferencia y TMT B/A.

Análisis de covarianza

Se realizaron dos análisis adicionales con el objetivo de controlar la influencia de la velocidad de procesamiento en las diferencias en ejecución medidas entre los pacientes con TCE y los controles sanos. El objetivo de este análisis era clarificar si las diferencias encontradas entre el grupo clínico y el grupo control en puntuaciones de control atencional

se debían a la influencia de la lentitud en el procesamiento de información o por el contrario eran debidas a dificultades de control atencional específicas. Así, las variables que incluyen un componente de velocidad de procesamiento fueron tomadas como covariables en el análisis. Tanto la puntuación Stroop PC como TMT-B fueron seleccionadas como variables dependientes para el análisis. De este modo las puntuaciones Stroop P y Stroop C, fueron empleadas como covariables de la puntuación Stroop PC y el TMT-A fue la covariable empleada para el análisis de las diferencias entre grupos en el TMT-B.

El análisis mostró que el grupo clínico y el grupo control no diferían significativamente en Stroop PC una vez eliminada la influencia de la velocidad ($F(1, 24) = 1.18, p = 0.29$). Por el contrario, las diferencias permanecieron significativas en el caso del TMT B a pesar de haber eliminado el efecto del TMT A ($F(1, 24) = 9.73, p = 0.005$).

Correlación de variables neuropsicológicas y Mapas de Anisotropía fraccional (FA)

Los análisis de correlaciones entre las imágenes de FA normalizadas y los test neuropsicológicos Stroop P, Stroop C, Stroop PC, TMT-A y TMT-B señalaron la presencia de múltiples áreas de la sustancia cerebral que correlacionan significativamente con las puntuaciones obtenidas en los tests ($p < 0.005$; umbral: 20 voxels). Estas regiones se describen en las tablas 2 y 3 para cada una de las puntuaciones empleadas. La denominación anatómica se realizó de acuerdo con los mapas proporcionados por el programa MRICro (Chris Rorden, www.mricro.com) así como por los proporcionados por el atlas de sustancia blanca para RM (42).

Tabla 2. Regiones anatómicas que muestran correlación con el Test de Stroop-Palabra (Stroop-P), Stroop-Color (Stroop-C) y Stroop Palabra-Color (Stroop PC)

Regiones	Coordenadas MNI			puntuación z
	x	y	z	
STROOP P				
Cíngulo anterior	10	24	32	4,46
Cíngulo medio	14	14	34	5,83
Cíngulo posterior	2	-40	12	4,88
Cíngulo posterior	-6	-42	12	4,63
Circunvolución occipital media	-34	-90	22	3,7
Corona radiada superior	-10	12	56	5,5
Corona radiada/forceps menor	-14	38	2	3,83
Cuerpo Calloso	0	2	22	3,9
Fascículo fronto-occipital inferior	-24	-82	-6	3,62
Fascículo longitudinal superior	-30	-4	44	4,89
Fascículo talámico superior	-30	-22	24	3,94
Fornix	-2	-6	14	3,83
Región retrolenticular de la cápsula interna	40	-34	8	4,2
Tracto corticoespinal	12	-20	-20	3,86
STROOP C				
Cíngulo anterior	-10	46	-10	3,96
Cíngulo posterior	8	28	-12	3,62
Tapetum	28	-42	22	4,61
Tracto cortico-espinal	-12	-22	-18	5,62
Corona radiada anterior	-14	38	2	3,64
Fascículo fronto-occipital inferior	30	10	2	4,41
Fascículo longitudinal superior	-30	-6	40	4,29
Fascículo longitudinal inferior	-32	0	-30	3,58
Fascículo longitudinal superior	30	2	44	3,86
Fornix	0	-2	10	4,61
Cuerpo calloso	16	-16	36	3,59
STROOP PC				
Cíngulo	12	20	28	3,97
Cíngulo anterior	-6	20	26	3,42
Fascículo fronto-occipital inferior	-32	-42	0	3,99
Corona radiada anterior	18	12	46	4,29
Cuerpo calloso	16	-16	36	3,59
Fascículo longitudinal inferior	-48	-18	-10	3,75
Fascículo longitudinal superior	38	-10	28	4,61
Fornix/stria terminalis	-26	-20	-4	4,14
Tracto corticopontino	-6	-18	-24	3,63

Otras regiones en la misma localización anatómica no se han incluido en la lista.
Coordenadas MNI: Coordenadas Montreal Neurological Institute.
($p < 0.005$ en todos los casos).

Los mapas de FA mostraron una correlación positiva (directa) con las puntuaciones Stroop P, Stroop C y Stroop PC, de forma que a mayor FA, mayor número de ítems conseguidos mayor velocidad (ver Figura 2). Asimismo, los ma-

pas de FA mostraron una correlación negativa (inversa) con las puntuaciones TMT-A y TMT-B, de forma que a mayor FA, menor tiempo en completar la prueba (mayor velocidad; ver Figura 3).

Tabla 3. Regiones anatómicas que muestran correlación con el Trail Making Test A (TMT-A) y el Trail Making Test B (TMT-B).

Regiones	Coordenadas MNI			puntuación z
	x	y	z	
TMT-A				
Corona radiada anterior	32	10	38	3,79
Cuerpo calloso	-22	-60	24	4,32
Fascículo longitudinal superior	-28	6	24	5,6
Fascículo uncinado	34	30	0	3,93
Pedúnculo cerebeloso superior	8	-32	-14	3,31
Tracto corticoespinal	22	-50	44	3,83
Tracto corticopontino	-28	-32	10	5,21
TMT-B				
cuerpo calloso	16	-16	36	3,59
circunvolución occipital media izquierda	-32	-72	24	3,75
Fascículo fronto-occipital inferior	30	4	10	3,75
Fascículo longitudinal inferior	46	-34	10	4,3
Fascículo longitudinal superior	28	10	40	3,85
Fornix	-1	-5	11	4,63
cíngulo medio derecho	16	-22	-12	3,17
cíngulo posterior	12	-40	28	3,97

Otras regiones en la misma localización anatómica no se han incluido en la lista. ($p < 0.005$ en todos los casos).

Coordenadas MNI: Coordenadas Montreal Neurological Institute.

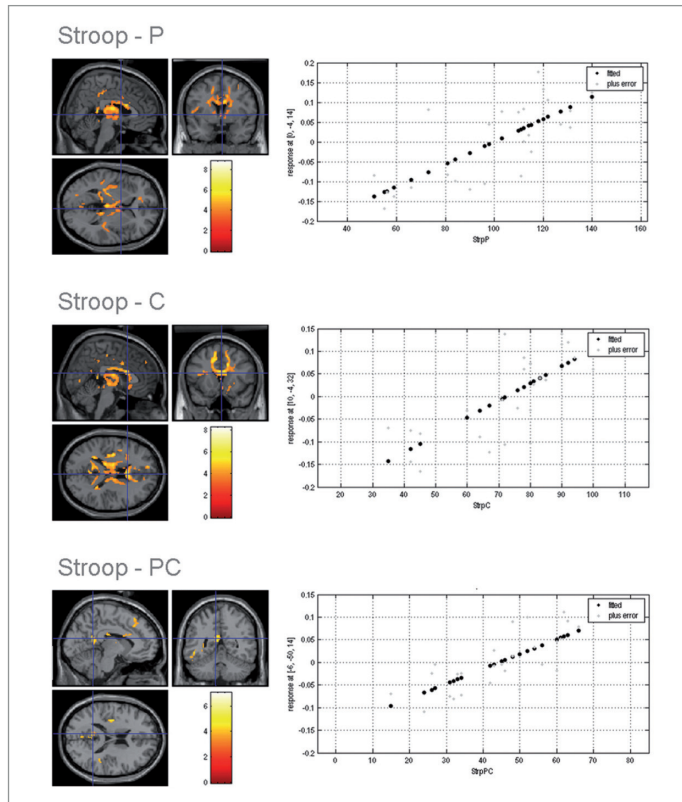


Fig. 2. Áreas de correlación estadísticamente significativa entre los mapas de FA y el test de Stroop ($p < 0.005$).

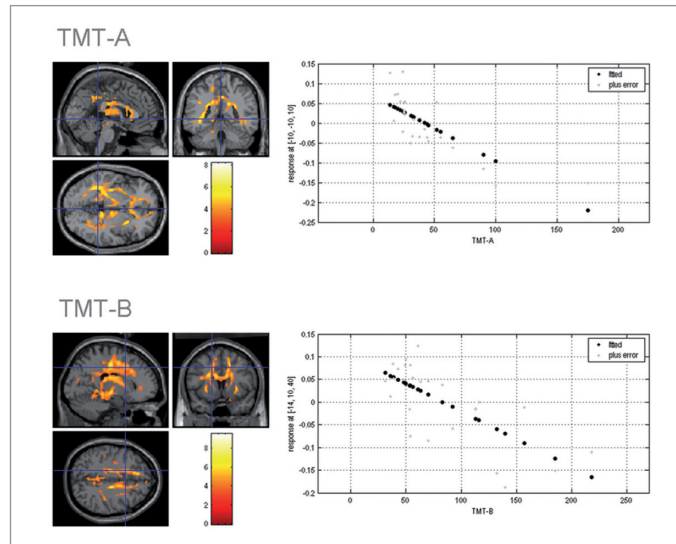


Fig. 3. Áreas de correlación estadísticamente significativa entre los mapas de FA y el Trail Making Test (TMT) ($p < 0.005$).

No se obtuvieron correlaciones significativas entre las imágenes de FA normalizadas y las puntuaciones libres de la influencia del tiempo de ejecución (Stroop Interferencia y TMT-B/A).

I Discusión

Los resultados en los test neuropsicológicos mostraron la existencia de diferencias significativas entre el grupo clínico y el grupo control en casi todas las puntuaciones medidas. Estos datos suponen una buena evidencia de la alta sensibilidad de las pruebas empleadas para detectar las disfunciones cerebrales tras un TCE grave [43]. El grupo de pacientes mostró un patrón de ejecución significativamente lento en todas aquellas puntuaciones en que se empleó el tiempo de ejecución como variable dependiente (Stroop P, Stroop C, Stroop PC, TMT A y TMT B). Estos datos, confirman los resultados previos con relación a la existencia de lentitud en el procesamiento de la información como consecuencia de un TCE [7,9,44]. Sin embargo, las pruebas de diferencia de medias no permitieron establecer si la ralentización de la velocidad de procesamiento puede explicar por sí sola la dificultad de ejecución. El análisis de covarianza permitió controlar el posible efecto de la velocidad sobre la ejecución en los tests, observándose una disociación en los resultados del test de Stroop y el TMT. Por una parte, los pacientes con TCE grave no mostraron una mayor propensión a la distractibilidad cuando el efecto de la variable velocidad fue eliminado de la condición Stroop PC en comparación con el grupo control. Por tanto, el rendimiento de los pacientes en esta prueba parece relacionarse en mayor medida con la lentitud que con la existencia de una alteración atencional específica en la capacidad de gestionar el conflicto entre respuestas competitivas. Estos resultados concuerdan con los expuestos en otros trabajos previos y confirman la ausencia de diferencias entre los grupos, puesta ya de manifiesto por la puntuación Stroop Interferencia [12,9,8].

Por otra parte, los resultados del análisis de covarianza realizado para el TMT, mostraron que la lentitud en el procesamiento de información no fue suficiente para explicar las diferencias entre los grupos, y apunta la existencia de un déficit específico de los procesos implicados en la ejecución del TMT-B. En consonancia con otros trabajos previos, la presencia de diferencias entre los grupos una vez controlado la influencia de la velocidad supone una evidencia contraria a la explicación de las dificultades de los pacientes con TCE exclusivamente en términos de lentitud de procesamiento [9,8]. Por tanto podría indicarse que existe un déficit atencional específico y disociable en aquellas habilidades atencionales relacionadas con las demandas de flexibilidad cognitiva, necesaria cuando la tarea exige cambios continuos entre diferentes esquemas de acción y requiera de la participación de la memoria operativa para su correcta ejecución.

Confirmada la existencia de diferencias entre grupos en los test neuropsicológicos, y delimitado el alcance y naturaleza de las dificultades, se procedió a analizar su relación con la integridad de la sustancia blanca cerebral. Así, el análisis basado en voxel (*voxel-based analysis*) mostró una correlación significativa entre diversas áreas de la sustancia blanca cerebral (imágenes de anisotropía, FA) y el rendimiento en todas las tareas neuropsicológicas que incluyen un componente de velocidad de procesamiento (Stroop P, Stroop C, Stroop PC, TMT-A y TMT-B). Tal y como se ha descrito, esta relación afecta a diversos tractos distribuidos a lo largo de todo el cerebro, incluyendo tanto comisuras interhemisféricas como fibras de asociación de diferente longitud (frontales, temporales, parietales y occipitales). Así, en nuestros datos, una disminución de la anisotropía se asoció a una disminución en el rendimiento en tareas que implican velocidad durante la ejecución.

El número de áreas de correlación entre la FA y el Test de Stroop disminuye a medida que aumenta el número de procesos cognitivos implicados en la ejecución de cada una de sus partes (Stroop P, Stroop C y Stroop PC). Tanto las correlaciones del Stroop P como del Stroop C se observan numerosas regiones de correlación. Estos dos subtest se basan fundamentalmente en la velocidad de procesamiento de información, especialmente afectada en pacientes con TCE [9], por lo que se encuentra una elevada correlación con el estado de los axones. Por otra parte, el Stroop PC es un subtest que incluye componentes de control atencional y el peso de la velocidad de procesamiento en la ejecución de la tarea disminuye, mostrando así una menor cantidad de regiones en sustancia blanca cerebral con las que correlaciona. Así, a medida que aumenta la implicación del control atencional, disminuye la relación con la integridad de los axones. En cuanto al *Trail Making Test* (TMT), se trata de una prueba basada en la participación de componentes perceptivos y motores, pero basada también en la velocidad de procesamiento. La parte A del test muestra numerosas áreas de correlación con las imágenes de FA, lo cual es compatible con la importancia de la integridad axonal para la realización rápida del test. En la parte B, también se observan diversas regiones implicadas en la realización del test. Este hecho pone de manifiesto que la integridad axonal es necesaria para la realización de la parte B, y no sólo por la afectación directa sobre la velocidad de procesamiento, sino también de modo indirecto por cómo esta afecta a la funcionalidad de los componentes de control atencional que incluye el test [9].

Por el contrario, tal y como se había pronosticado, aquellas puntuaciones libres de la influencia de la velocidad



(Stroop Interferencia y TMT-B/A) no mostraron correlación alguna con las imágenes de FA. Este resultado es consistente con los aportados por investigaciones de otros autores [37,45].

Por lo tanto, sólo la velocidad correlaciona con las medidas de anisotropía, lo que pone de manifiesto la relación entre la sustancia blanca cerebral y la velocidad de procesamiento de información, pero no se encuentra una relación entre medidas de anisotropía y las puntuaciones neuropsicológicas libres de la influencia de la velocidad de procesamiento (Figuras 2 y 3). Los resultados muestran por vez primera la existencia de una relación entre la microestructura de los axones y la lentitud en el procesamiento de información en pacientes con TCE, que si bien ya había sido apuntada por diversos autores, sólo había podido ser estudiada mediante medidas indirectas con técnicas de neuroimagen convencionales y en otras patologías [22,46,47]. Este dato es consistente con aquellos hallazgos que muestran que la integridad de la sustancia blanca cerebral es necesaria para una correcta velocidad de conducción axonal, y basan ésta en la mielinización del axón [48]. En este sentido, en cuanto a la utilidad de las medidas de anisotropía, nuestros resultados sí muestra la utilidad de las imágenes de FA como parámetro funcional de la sustancia blanca cerebral. Por tanto, parece que la capacidad de las imágenes FA para detectar cambios en el rendimiento cognitivo se limita a aquellas medidas que incorporan un componente de velocidad de procesamiento.

Los resultados neuropsicológicos presentados confirmaron la importancia de la lentitud en la explicación de los déficit atencionales observados en pacientes con TCE grave. Pese a ello, y en línea con trabajos anteriores [9,12], los datos señalaron que las dificultades de velocidad de procesamiento no son suficientes por sí solas para explicar el conjunto de alteraciones de los pacientes con TCE grave en las distintas pruebas de control atencional [7,10]. El uso del tensor de difusión por RM en neuropsicología implica un avance en el conocimiento de la patología subyacente a las alteraciones cognitivas prototípicas tras sufrir un TCE. Los resultados presentados contribuyen a esclarecer cuales de las puntuaciones de los tests empleados están relacionadas con el estado de la sustancia blanca cerebral (velocidad de procesamiento), y cuáles no parecen tener una clara relación con el estado axonal (los diferentes mecanismos de control atencional). En particular, las puntuaciones Stroop P, Stroop C Stroop PC, TMT-A y TMT-B, mediadas por la velocidad de ejecución de la tarea, mostraron una clara correlación con el estado de la sustancia blanca cerebral. Por el contrario, las puntuaciones libres de la influencia de la

velocidad (Stroop Interferencia y TMT-B/A) no mostraron relación alguna con la microestructura de los axones medida con las imágenes de anisotropía. Esta disociación tanto en el nivel de la conducta, como en el nivel del sustrato neuroanatómico supone una evidencia convergente que avala la disociación entre los componentes del control atencional y la velocidad de procesamiento de información. Ambos han de ser tenidos en cuenta durante los procesos de evaluación y rehabilitación del daño cerebral traumático ya que influyen de manera determinante en el correcto desempeño de diferentes actividades de la vida diaria. Por otro lado, desde un punto de vista teórico, tiene implicaciones para los modelos de control atencional, afianzando la validez de aquellos que incluyen un componente de velocidad de procesamiento de información que pueda explicar tanto la ejecución normal como alterada de tareas de atención. ■

Agradecimientos

A Juan Manuel Muñoz Céspedes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil* 2006; 21:375-8.
2. Jennett B, Millan R. The epidemiology of head injury. *Br Med J* 1981; 282:101-4.
3. Vazquez-Barquero A, Vazquez-Barquero JL, Austin O, Pascual J, Gaité L, Herrera S. The epidemiology of head injury in Cantabria. *Eur J Epidemiol* 1992; 8:832-7.
4. Cappa SF, Benke T, Clarke S, Rossi B, Stemmer B, Van Heugten CM. EFNS guidelines on cognitive rehabilitation: report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2005; 12:665-80.
5. Levin HS. Memory deficit after closed head injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 12:129-53.
6. Kinsella GJ. Assessment of attention following traumatic brain injury: A review. *Neuropsychological Rehabilitation* 1998; 8:351-75.
7. Spikman JM, van Zomeren AH, Deelman BG. Deficits of attention after closed-head injury: slowness only? *J Clin Exp Neuropsychol* 1996; 18:755-67.
8. Ríos-Lago M, Muñoz-Céspedes JM. La Atención y el control ejecutivo después de un traumatismo craneoencefálico. Madrid: Fundación Mapfre Medicina; 2004.
9. Ríos-Lago M, Perianez JA, Muñoz-Céspedes JM. Attentional control and slowness of information processing after severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2004; 18:257-72.

10. Spikman JM, Deelman BG, van Zomeren AH. Executive functioning, attention and frontal lesions in patients with chronic CHI. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2000; 22:325-38.
11. Perianez JA, Rios-Lago M, Rodriguez-Sanchez JM, Adrover-Roig D, Sanchez-Cubillo I, Crespo-Facorro B, et al. Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: Sample comparisons and normative data. *Arch Clin Neuropsychol* 2007.
12. Ríos M, Yubero R, Periañez JA, Paul N, Gil P. Attentional Control and Speed of Information processing: differences in TBI and normal ageing. *International Neuropsychological Society SVNP/GNP Meeting; 2006 July 26th - 30th; Zurich; 2006.* p. 64.
13. Spikman JM, Kiers HA, Deelman BG, van Zomeren AH. Construct Validity of Concepts of Attention in Healthy Controls and Patients with CHI. *Brain Cogn* 2001; 47:446-60.
14. van Zomeren AH, Spikman JM. Testing speed and control: The assessment of attentional impairments. In: Halligan PW, Wade DT, editors. *Effectiveness of rehabilitation for cognitive deficits.* Oxford Oxford University Press; 2006. p. 71-80.
15. Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA, Maxwell WL. Diffuse axonal injury in non-missile head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:481-3.
16. Adams JH, Graham DJ, Scott G. Brain damage in fatal non-missile head injury. *Journal of Clinical Pathology* 1980; 33:1132-45.
17. Gennarelli TA, Adams JH, Graham DI. Acceleration induced head injury in the monkey. I. The model, its mechanical and physiological correlates. *Acta Neuropathol Suppl (Berl)* 1981; 7:23-5.
18. Gennarelli TA, Graham DI. Neuropathology of the Head Injuries. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1998; 3:160-75.
19. Strich SJ. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1956; 19:163-85.
20. Strich SJ. Shearing of nerve fibres as a cause of brain damage due to head injury. A pathological study of twenty cases. *Lancet* 1961:443-8.
21. Staines WR, Black SE, Graham SJ, McIlroy WE. Somatosensory gating and recovery from stroke involving the thalamus. *Stroke* 2002; 33:2642-51.
22. Levin HS. Neuroplasticity following non-penetrating traumatic brain injury. *Brain Inj* 2003; 17:665-74.
23. Levin H, Williams D, Eisenberg H. Serial magnetic resonance imaging and neurobehavioral findings after mild to moderate closed head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:255-62.
24. Scheid R, Preul C, Gruber O, Wiggins C, Von Cramon DY. Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: evidence from T2* -weighted gradient echo imaging at 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1049-56.
25. Garnett MR, Cadoux-Hudson TA, Styles P. How useful is magnetic resonance imaging in predicting severity and outcome in traumatic brain injury? *PG - 753-7. Curr Opin Neurol.* 2001; 14.
26. Bagley LJ, McGowan JC, Grossman RI, Umile EM, Cecil KM, Bagley LJ. Magnetization transfer imaging of traumatic brain injury. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11:1-8.
27. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994; 66:259-67.
28. Rugg-Gunn FJ, Symms MR, Barker GJ, Greenwood R, Duncan JS. Diffusion imaging shows abnormalities after blunt head trauma when conventional magnetic resonance imaging is normal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:530-3.
29. Assaf Y, Beit-Yannai E, Shohami E, Berman E, Cohen Y. Diffusion- and T2-weighted MRI of closed-head injury in rats: a time course study and correlation with histology. *J Magn Reson Imaging* 1997; 15:77-85.
30. Arfanakis K, Haughton VM, Carew JD, Rogers BP, Dempsey RJ, Meyerand ME. Diffusion Tensor MR Imaging in Diffuse Axonal Injury. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23:794-802.
31. Chan JH, Tsui EY, Peh WC, Fong D, Fok KF, Leung KM, et al. Diffuse axonal injury: detection of changes in anisotropy of water diffusion by diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* 2003; 45:34-8.
32. Huisman T, Schwamm LH, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Shetty-Alva N, Ozsunar Y, et al. Diffusion Tensor Imaging as Potential Biomarker of White Matter Injury in Diffuse Axonal Injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25:370-6.
33. Liptak GS. The pediatrician's role in caring for the developmentally disabled child. *Pediatr Rev* 1996; 17:203-10.
34. Nakahara M, Ericson K, Bellander BM. Diffusion-weighted MR and apparent diffusion coefficient in the evaluation of severe brain injury. *Acta Radiol* 2001; 42:365-9.
35. Benson RR, Meda SA, Vasudevan S, Kou Z, Govindarajan KA, Hanks RA, et al. Global white matter analysis of diffusion tensor images is predictive of injury severity in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; 24:446-59.
36. Moseley M, Bammer R, Illes J. Diffusion-tensor imaging of cognitive performance. *Brain and Cognition* 2002; 50:396-413.
37. Salmond CH, Menon DK, Chatfield DA, Williams GB, Pena A, Sahakian BJ, et al. Diffusion tensor imaging in chronic head injury survivors: correlations with learning and memory indices. *Neuroimage* 2006; 29:117-24.



38. Reitan RM. Validity of the Trailmaking Test as an indication of organic brain damage. *Percep Motor Skills* 1958; 8:271-6.
39. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18:643-62.
40. Arbuthnott K, Frank J. Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22:518-28.
41. Jiang H, van Zijl PC, Kim J, Pearlson GD, Mori S. DtiStudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking. *Comput Methods Programs Biomed* 2006; 81:106-16.
42. Mori S, Wakana S, Nagae-Poetscher LM, Van Zijl PC. *MRI Atlas of Human White Matter*. Amsterdam: Elsevier; 2005.
43. Stuss DT, Floden D, Alexander MP, Levine B, Katz D. Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia* 2001; 39:771-86.
44. Ferraro FR. Cognitive slowing in closed-head injury. *Brain Cogn* 1996; 32:429-40.
45. O'Sullivan MO, Morris RG, Huckstep B, Jones DK, Williams SC, Markus HS. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:441-7.
46. Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82:1461-71.
47. Felmingham KL, Baguley IJ, Green AM. Effects of Diffuse Axonal Injury on Speed of Information Processing Following Severe Traumatic Brain Injury. *Neuropsychology* 2004; 18:564-71.
48. Felts PA, Baker TA, Smith KJ. Conduction in segmentally demyelinated mammalian central axons. *J Neurosci* 1997; 17:7267-77.

Conflicto de intereses

Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Ninguna entidad comercial ha pagado, ni pagará, a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.