

Alteración de la conectividad cerebral en pacientes con traumatismo cráneo-encefálico grave crónico. Un estudio mediante imágenes de tensor de difusión

Impairment of cerebral connectivity in patients with chronic and severe brain injury. A diffusion tensor imaging study

Junqué C¹, Palacios EM¹, Fernández-Espejo D¹, Tormos JM², Sánchez-Carrión R², Roig T²

¹ Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. ² Instituto Universitario de Neurorehabilitación Guttmann. Departamento de Neuropsicología. Badalona.

Resumen

Objetivo: Investigar las alteraciones de la conectividad estructural y sus relación clínica en pacientes con traumatismo cráneo-encefálico (TCE) de larga evolución.

Método: Se estudiaron 30 pacientes con TCE grave y una evolución de entre 2 y 7 años desde el accidente, estratificados según edad, sexo y educación con una muestra de 20 sujetos control. Ambas muestras fueron sometidas a una exploración neuropsicológica y de imágenes de tensor de difusión (ITD).

Resultados: Los pacientes mostraron una afectación generalizada de ambas medidas de ITD que correlacionó de forma significativa con la amnesia postraumática ($p \leq 0,001$) para la anisotropía fraccional (AF) y para la difusividad media (DM) ($p \leq 0,001$). Además, los valores de AF global correlacionaron con la velocidad de procesamiento de la información y con la retención a largo plazo de la lista de palabras de Rey. Los mapas de AF mostraron correlaciones de la velocidad del procesamiento con los fascículos asociativos y de la memoria declarativa con el cuerpo calloso y los fascículos longitudinales superiores.

Conclusión: La ITD puede evidenciar alteraciones de la conectividad cerebral tras largos periodos de evolución en los TCE graves que explican parte de las secuelas neuropsicológicas persistentes en memoria y velocidad de procesamiento.

Palabras clave:

Traumatismo cráneo encefálico, tensor de difusión, conectividad cerebral, secuelas cerebrales

Abstract

Objetivo: To investigate the structural connectivity alterations and their clinical and neuropsychological correlates in patients with chronic traumatic brain injury (TBI).

Method: 30 patients with chronic and severe TBI and 20 healthy controls matched by age and years of education were scanned. Patients' time post-injury ranged from 2 to 7 years. Neuropsychological assessment and diffusion tensor imaging (DTI) were performed

Results: Whole brain DTI analysis showed a global decrease in fractional anisotropy (FA) and a global increase in mean diffusivity (MD) in the patient group that correlated with post-traumatic amnesia ($r = 0,75$, $P = < 0.001$ for FA and $r = 0.69$ $P = < 0.001$ for MD). FA also correlated with information processing speed and long-term memory assessed by the Rey Auditory Verbal Learning Test. FA maps showed these correlations to be widespread in the case of information processing speed, and localized to the splenium of the corpus callosum and longitudinal fasciculi in the case of memory functions.

Conclusion: DTI is a technique that allows the detection of long-term white matter changes. These changes may explain the persistent memory and processing speed deficits.

Key words:

Traumatic brain injury, diffusion tensor imaging, cerebral connectivity, neuropsychological sequelae

Correspondencia

C. Junqué
Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica. Facultad de Medicina
Casanova 143. 08036 Barcelona
cjunque@ub.edu

Introducción

La resonancia magnética (RM) es la técnica de neuroimagen idónea para valorar la relación entre las secuelas neuropsicológicas del traumatismo cráneo-encefálico y las lesiones cerebrales subyacentes. Clínicamente, las secuencias potenciadas en T1 permiten detectar lesiones cerebrales focales y dar indicativos de daño cerebral difuso tales como el adelgazamiento del cuerpo calloso y el aumento del tamaño ventricular. Por su parte, las imágenes potenciadas en T2 y las FLAIR nos proporcionan información sobre las pequeñas lesiones vasculares y el daño difuso de sustancia blanca. La cuantificación de la RM ha supuesto un gran avance en la investigación de los sustratos anatómicos de las alteraciones cognitivas difusas tales como atención, memoria y velocidad de procesamiento [1][2]. No obstante, parte del daño microestructural producido por lesiones difusas no se ha podido evaluar hasta la llegada de las técnicas de imágenes de tensor de difusión (ITD) [3].

La ITD es una técnica de RM que informa sobre la integridad del tejido a través de la observación del movimiento de las moléculas de agua. En el sistema nervioso central (SNC) la difusión del agua tiende a ser anisotrópica debido a la alta organización lineal de las fibras que restringen el movimiento en otras direcciones. Las dos medidas más frecuentemente usadas en las técnicas de ITD son la anisotropía fraccional (AF) y la difusividad media (DM) [3] que permiten la cuantificación clínica de las alteraciones microestructurales de la sustancia blanca después de sufrir un TCE y ha demostrado ser muy superior a las técnicas anteriores para detectar el daño axonal difuso resultante de las lesiones primarias y secundarias presentes en los TCE.

En general, en los TCE se observa una disminución de los valores de la anisotropía fraccional y un incremento del coeficiente de difusividad media [4]. Los valores AF correlacionan con la gravedad del traumatismo valorada con la escala de coma de Glasgow (ECG) y con la amnesia post-traumática (APT) [5][6] mientras que las imágenes obtenidas por ITD se han relacionado con la histología de la lesión axonal difusa [7].

Estas reducciones de la AF se han observado no sólo en los TCE moderados y graves [5][8-11] sino también en los leves [12-15]. Además, la ITD ha demostrado ser una excelente herramienta para valorar los cambios estructurales que se observan durante la evolución [8][9][11].

Respecto a la relación con las alteraciones neuropsicológicas, tanto en niños como en adultos se han encontrado correlaciones entre funciones cognitivas y valores de AF o de DM, tales como inteligencia general, funciones ejecutivas, comprensión lectora y velocidad del procesamiento de

la información [6][16-18] que se han relacionado con alteraciones en estructuras concretas del SNC [14][19][20].

En el presente trabajo hemos seleccionado un método de adquisición y análisis que optimiza los estudios de ITD [21]. Dado que los estudios longitudinales han demostrado que los valores de AF y DM se modifican en los dos primeros años de evolución [8][9][11], hemos seleccionado una muestra de lesionados cerebrales crónicos en los que consideramos que el proceso de reorganización cerebral está ya finalizado y se pueden considerar como secuela definitiva. Los objetivos del presente estudio son identificar las alteraciones microestructurales detectables mediante ITD persistentes en el tiempo, relacionar las alteraciones estructurales detectadas mediante ITD con los parámetros de gravedad clínica del TCE y relacionar las alteraciones microestructurales con las secuelas neuropsicológicas a largo plazo.

Pacientes y metodología

Reunimos 30 pacientes con antecedentes de TCE grave que habían sido evaluados y rehabilitados en el Instituto Guttmann de Barcelona, durante los años 2002-2006. Los criterios de inclusión fueron estar comprendidos entre 18 y 50 años de edad; con un TCE grave (escala de Glasgow, igual o inferior a 8), un tiempo de evolución desde el TCE mínimo de 2 años y un máximo de 7 años (media: 1.639 días; DE: 515 días). Los criterios de exclusión fueron: padecer afasia o disartria moderada o grave; historia de trastorno psiquiátrico, neurológico o enfermedades sistémicas que afectasen al SNC antes de sufrir el TCE, abuso de sustancias o ser portadores de prótesis o implantes metálicos que impedirían el estudio de RM.

El grupo control estuvo formado por 20 sujetos emparejados estadísticamente con los controles de acuerdo con las variables de edad, sexo y escolarización. El grupo control recibió compensación económica por participar en el estudio. Las características demográficas y clínicas están descritas en la tabla 1. El protocolo de investigación fue aprobado por los comités éticos de la Universidad de Barcelona y del Instituto Guttmann. Todos los sujetos firmaron consentimiento informado.

Exploración neuropsicológica

Seleccionamos una batería de pruebas según los siguientes criterios: a) alta sensibilidad para determinar secuelas a largo plazo en funciones cognitivas tras TCE graves. b) alto uso en neuropsicología clínica. c) alta sensibilidad a las funciones que pueden relacionarse con las alteraciones de la sustancia blanca.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la muestra

	Grupo TCE (n=30)		Grupo control (n=20)	
	Media	DE	Media	DE (Rango)
Edad (años)	27,33	6,21	27,25	
Educación (nivel)	1,80	0,664	2,05	06,00
Vocabulario (WAIS-III)	37,78	11,236	44,44	8
ECG	5,28	1,25		
APT	82,76	41,43		

TCE= traumatismo craneo-encefálico; ECG= escala de coma de Glasgow; APT= amnesia post traumática; DE= Desviación estándar.

Para valorar la capacidad de memoria y aprendizaje se seleccionaron dos tests de amplio uso en TCE, el auditivo-verbal de Rey (TAVR) y el subtest de retención de historietas de la batería de Rivermead. Las variables analizadas para el TAVR fueron el sumatorio de palabras evocadas durante las cinco repeticiones y la evocación de la lista tras interferencia de 20 minutos. Para la prueba de retención de historietas del Rivermead se recogieron las variables la evocación a corto plazo y la retención después de 10 minutos.

La memoria de trabajo fue valorada mediante la prueba de dígitos inversos de la batería WAIS III. La velocidad de procesamiento junto con las funciones visoespaciales, visuperceptivas y visoconstructivas fueron examinadas mediante el subtest claves de la batería WAIS III [22].

La adquisición de las imágenes de RM se efectuó mediante un escáner SIEMENS Magnetom Trio Tim (Erlangen, Alemania) de 3 Tesla. En todos los sujetos se adquirió una secuencia axial de ITD (Singleshot diffusion weighted EPI), b-value: 1000 mm²/s, 64 direcciones; TE : 94 ms, TR: 9300 ms, ángulo de inclinación 90, grosor del corte 2 mm, resolución 1,97 mm). Además, para ayudar a la localización de los datos de tensor de difusión se adquirió una secuencia 3D de alta resolución potenciada en T1 con la secuencia *magnetization-prepared rapid gradient-echo* (MPRAGE) adquirida en el plano sagital con los siguientes parámetros de adquisición: TR/TE: 2300/2.98 ms; TI: 900;FOV: 25 X 25; matriz: 256 X256.

Análisis de ITD

Para el análisis de las imágenes de ITD se utilizó el *software* FSL version 4.1.2, del Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB), Gran Bretaña (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). Específicamente, se emplearon las herramientas FMRIB Diffusion Toolbox (FDT) para la reconstrucción del tensor de difusión y generación de los mapas de AF y DM y el *Tract-based spatial statistics* (TBSS) para

el análisis estadístico. Las imágenes de difusión fueron corregidas con la imagen b=0 para corregir los artefactos provocados por las corrientes de Eddy. A continuación, cráneo y tejido extracerebral fueron extraídos de la imagen b=0 mediante la herramienta *Brain extraction Tool* (BET). Después de calcular los mapas de AF y DM para cada sujeto, se utilizó el TBSS para preparar las imágenes para el análisis estadístico. Previamente, los mapas individuales de AF y MD fueron inspeccionados individualmente para identificar movimientos residuales significativos u otros artefactos. No se identificó ningún artefacto ni hubo que eliminar ningún volumen de las adquisiciones. Los mapas de AF y DM fueron alineados en un espacio común usando la herramienta de registro no lineal FNIRT. A continuación, la media de las imágenes de AF se usó para crear el esqueleto de AF representante de los tractos centrales que comunes al grupo. Se aplicó un umbral mínimo de AF=0,2 a dicho esqueleto para excluir aquellos tractos periféricos característicos de las diferencias interindividuales. Posteriormente, los datos de cada sujeto se proyectaron en el esqueleto común para finalmente realizar el análisis estadístico

Análisis estadístico

Se realizó un análisis TBSS de comparación entre los dos grupos a nivel de esqueleto de todo el cerebro usando pruebas t para medidas independientes. El nivel estadístico se ha establecido a $p < 0,05$ aplicando la corrección FWE. Para definir los *clusters* se ha usado el método Threshold-Free Cluster Enhancement (TFCE). Después, se obtuvieron los valores globales medios de AF y MD para cada sujeto. Los test estadísticos para los datos cuantificados de AF y MD y de las variables demográficas se efectuó con el programa SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Se realizaron comparaciones de media con la t de student para datos independientes y correlaciones mediante r de Pearson.

Tabla 2. Comparación del rendimiento neuropsicológica y de resultados de ITD entre pacientes y controles

	TCE		Grupo control		t (valores P)
	Media	DE	Media	DE	
Dígitos directos	8,66	1,7	10,18	2,1	2,762 (0.008)
Dígitos inversos	5,86	1,4	7,41	1,6	3,517 (0.001)
Test de Claves	61,29	17,2	86,47	13,9	5,118 (0.001)
TAVR (aprendizaje)	42,07	10,8	58,41	5,9	5,748 (<0.001)
TAVR (recuerdo diferido)	6,93	3,6	13,24	1,7	6,820 (<0.001)
RBMT (recuerdo inmediato)	6,46	3,2	9,11	1,9	3,086 (0.004)
RBMT (recuerdo diferido)	5,44	3,3	8,94	2,4	3,831 (<0.001)
Anisotropía fraccional	0,43	0,1	0,48	0,1	6,410 (<0.001)
Difusividad media	0,82	0,1	0,73	0,1	5,406 (<0.001)

TCE= *Traumatismo craneo-encefálico*; DE= *Desviación estándar*; TAVR: *Test auditivo verbal de Rey*; *Difusividad media (x1000)*.

I Resultados

Exploración neuropsicológica

En la Tabla 2 están descritos los valores obtenidos pacientes y controles. Los pacientes rindieron significativamente peor que los controles en todas las variables analizadas. Destacó la grave alteración de la retención a largo plazo medida mediante el TAVR.

La comparación de grupos de los mapas de los esqueletos mostró que los pacientes tenían una reducción generalizada respecto al grupo control de los valores de AF que afectaba prácticamente todos los fascículos analizados. Así mismo, se observó un incremento de los valores de DM de forma generalizada. En ningún caso se hallaron diferencias significativas en sentido inverso, es decir mayores valores de AF o menores valores de DM en controles

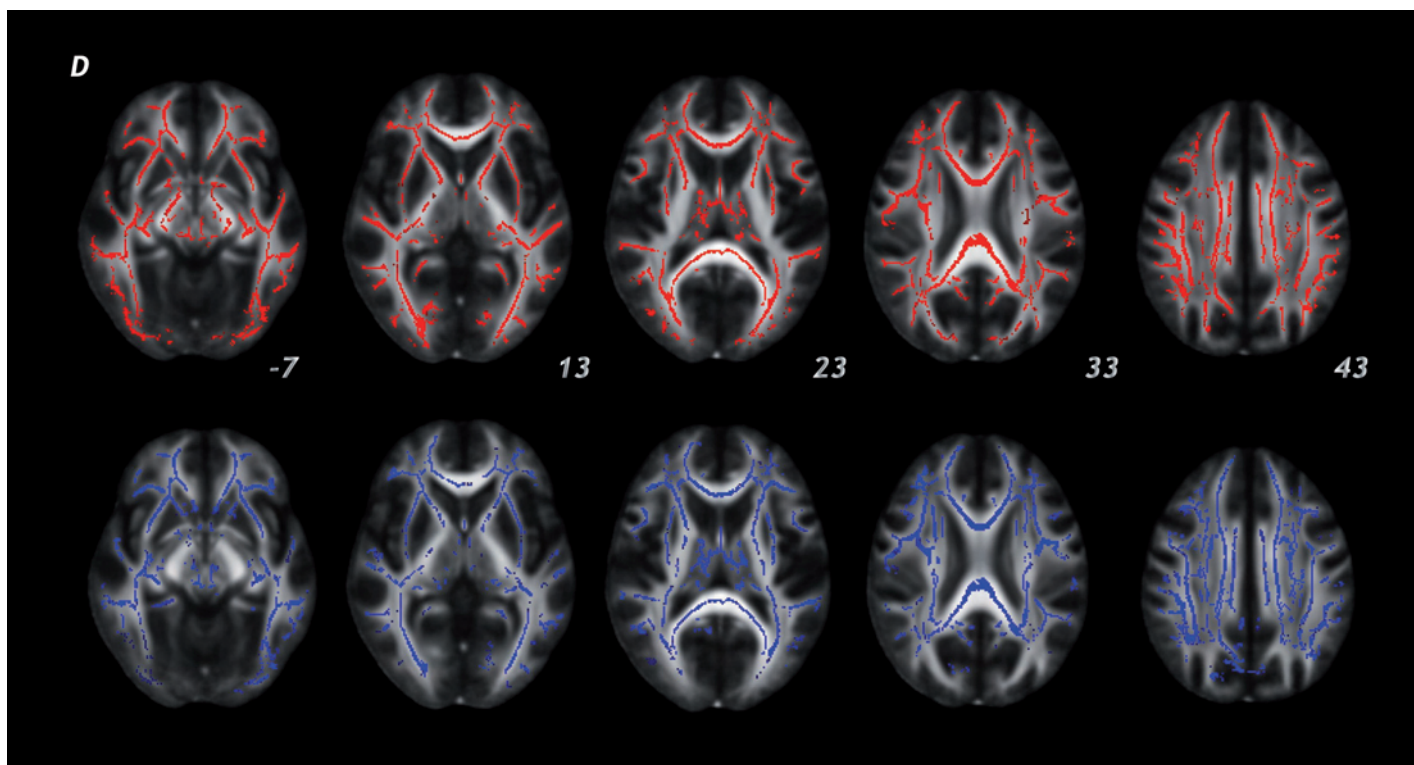


Fig. 1. Mapas de comparación entre pacientes y controles. Los pacientes mostraron valores de anisotropía fraccional disminuidos de forma difusa en todo el cerebro (imágenes en rojo) y valores de difusividad media incrementados en las mismas regiones (imágenes en azul).

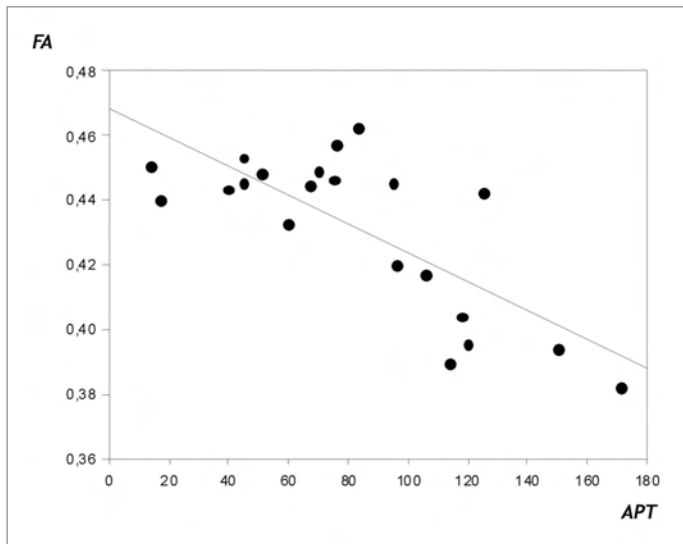
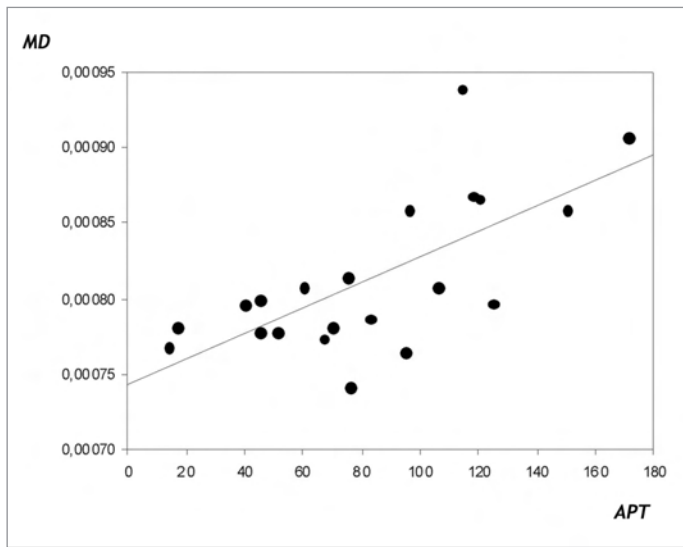


Fig. 2. Correlaciones entre la amnesia postraumática (APT) y los parámetros de difusividad media (MD) y anisotropía fraccional (FA).

(Figura 1). Los valores cuantificados de AF y DM también fueron significativamente distintos entre grupos; los pacientes tenían menores valores de AF y valores incrementados de DM (Tabla 2).

Los valores de AF y MD presentaron una correlación alta ($p < 0,0001$). Ambos parámetros correlacionaron con la duración de la amnesia postraumática (APT) (Figura 2). Por el contrario, la puntuación en la escala de Glasgow no alcanzó la significación estadística para la variable AF ($p = 0,156$) ni para la DM ($p = 0,178$).

La correlación más alta entre la AF y los déficits neuropsicológicos se observó en el subtest de Claves de Números del WAIS III ($p = 0,011$), seguida de la retención a largo plazo de la prueba de memoria TAVR ($p = 0,034$). Al introducir todas las variables neuropsicológicas en un modelo de regresión múltiple hallamos que únicamente la retención a largo plazo del TAVR alcanzó significación estadística para el modelo ($p = 0,0001$), explicando un 51 por ciento de la variancia. En el grupo control no se obtuvo ninguna correlación significativa.

Los mapas de correlaciones entre los esqueletos de AF y las variables neuropsicológicas mostraron un patrón de correlaciones de alta coherencia. Para todas las variables analizadas, encontramos correlaciones con el cuerpo calloso, en especial en sus regiones posteriores. Para la memoria de trabajo (dígitos inversos) observamos una clara asimetría en la implicación del fascículo longitudinal superior. La correlación para este fascículo se observó únicamente en el hemisferio izquierdo (Figura 3). En las cuatro medidas de memoria declarativa (Figura 4) hallamos, además de la mencionada correlación con el cuerpo calloso, una correlación significativa con ambos fascículos arqueados. Finalmente, para el subtest de Claves observamos un patrón de extensas correlaciones que implican todas las fi-

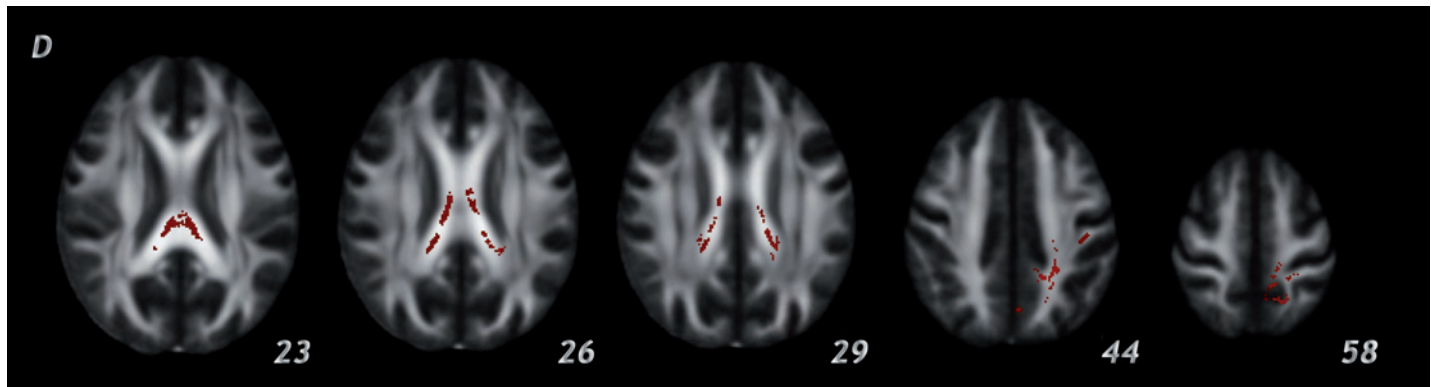


Fig. 3. Mapas de correlaciones entre los valores de AF y los dígitos inversos. Se pueden observar correlaciones bilaterales del esplenium y cuerpo del cuerpo calloso y correlaciones con el fascículo longitudinal superior del hemisferio izquierdo (parte derecha de la imagen).

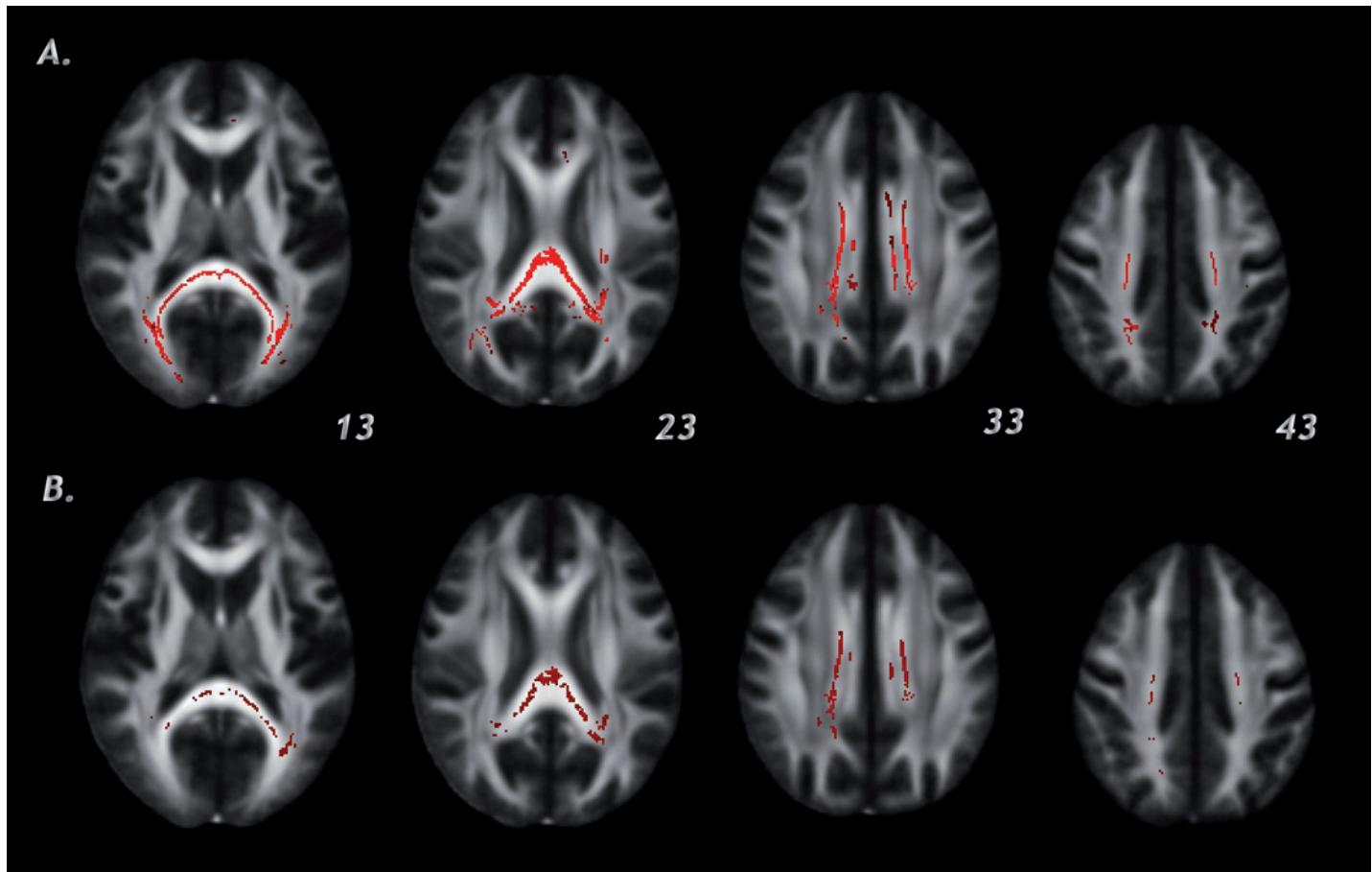


Fig. 4. Correlaciones de los valores de AF con el aprendizaje auditivo verbal de Rey (A) y la retención a largo plazo del mismo test (B). Ambas medidas muestra un patrón similar de correlaciones implicando el cuerpo y el esplenium del cuerpo calloso, así como el fascículo longitudinal superior.

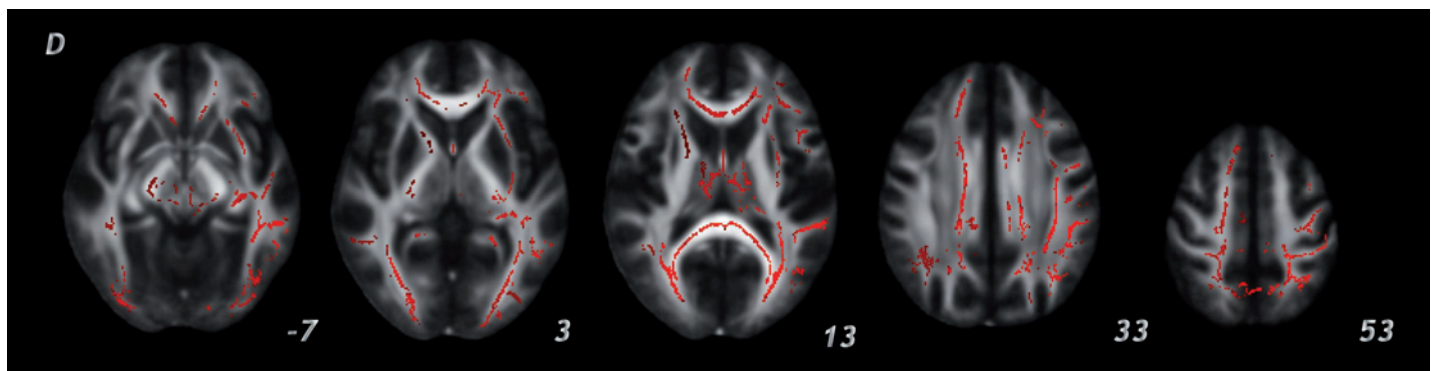


Fig. 5. Mapa de correlaciones del subtest de claves con los valores de AF. En rojo están representadas las fibras que alcanzaron significación estadística. Observamos correlaciones implicando prácticamente todas las fibras asociativas y en el lóbulo parietal observamos un predominio izquierdo (derecha de la imagen).

bras asociativas largas: cuerpo calloso, fascículos longitudinales superiores e inferiores y fascículos occipito-frontales. Así mismo observamos también correlaciones con diversas fibras tálamo-corticales (Figura 5).

Discusión

La comparación grupal de los datos de imágenes de tensor de difusión (ITD) mostró una reducción de FA y un aumento de DM en prácticamente todo el cerebro. Este resultado es congruente con el hecho de que todos los pacientes

de la muestra tenían un grado grave de TCE, es decir una puntuación de la escala de Glasgow igual o inferior a 8. El daño traumático difuso primario y el secundario (metabólico, vascular y excitotóxico) asociado al TCE grave contribuyen a una afectación difusa de la sustancia blanca [23] que es detectada por la técnica de ITD que hemos usado. Nuestro estudio pone en evidencia que tras un largo periodo de evolución del TCE, las alteraciones en la microestructura de sustancia blanca persisten y que se objetivan mediante esta técnica.

En nuestro análisis del mapa de afectación de los TCE graves y crónicos hemos podido observar que todas las fibras de asociación largas están alteradas tal y como lo indicaban los estudios neuropatológicos clásicos [24]. La afectación de las fibras largas posiblemente esté reflejando el daño cerebral primario producido por fenómenos de aceleración, desaceleración y rotación demostrados en el modelo animal [25]. No obstante, hemos encontrado también una afectación de fibras más generalizada que implica las fibras cortas y que quizás esté reflejando el daño traumático secundario [23]. La gran sensibilidad que hemos hallado de la ITD para evidenciar afectación cerebral difusa, obedece a características de la muestra tales como gravedad y cronicidad, pero también a la alta calidad de la adquisición y sistemas de análisis. En nuestro estudio hemos adquirido los datos de ITD con una resonancia magnética de 3 tesla, el número de direcciones usadas en este estudio es de 64 y el *software* FSL. Todo ello contribuye a mejorar las limitaciones de los iniciales estudios de ITD en TCE.

Respecto a las variables clínicas, hemos obtenido correlaciones muy fuertes y altamente significativas entre la variable días de APT y los valores de integridad de la sustancia blanca. Los valores AF y de DM correlacionaron de forma similar con la APT y además mostraron estar muy altamente correlacionados entre ellos ($r=0,95$), lo cual indica que, de hecho, están midiendo de forma similar y complementaria la afectación difusa de sustancia blanca. Estos resultados sugieren que la duración de la amnesia (APT) está clínicamente indicando la gravedad de alteración de la sustancia blanca, incluso en una muestra en la que todos los pacientes sufrieron un traumatismo craneoencefálico grave. No obstante, aunque ambas medidas de ITD correlacionaron con la APT, la correlación es más fuerte para la variable AF que para la variable DM. De aquí, y de acuerdo también con otros estudios previos de la literatura, que solamente analizáramos las correlaciones neuropsicológicas para AF.

Respecto a la variable clínica de gravedad más usada, la escala de coma de Glasgow, a diferencia de otros estudios

previos [4][6][8]. En nuestro trabajo las correlaciones no alcanzaron significación estadística. Esto puede ser debido al hecho de que todos los pacientes de la presente muestra eran graves, con lo cual compartían un alto grado de afectación difusa de la sustancia blanca. Neuropsicológicamente, nuestros pacientes crónicos mostraron alteraciones de la memoria de trabajo, de la memoria declarativa a corto y largo plazo y de la velocidad de procesamiento. Todos estos déficits eran esperados dada la gravedad de TCE y el carácter difuso de las lesiones en sustancia blanca [26]. Las diferencias más marcadas se observaron en la retención a largo plazo.

Nuestro resultado más interesante es el demostrar que a pesar de todos los mecanismos de reorganización cerebral espontánea y el tratamiento neuropsicológico recibido, continúa habiendo una relación entre el grado de afectación cerebral y el grado de alteración cognitiva. Y esta relación no es igual para todos los tests neuropsicológicos usados ni es tampoco un efecto indiferenciado ya que los patrones de correlaciones se comportan de forma distinta según la función analizada. Por un lado, hemos visto que los valores de AF globales que reflejan una media de todas las fibras analizadas, no correlacionan con todas las funciones cognitivas que hemos hallado alteradas. La AF global correlaciona de forma significativa con el subtest de claves del WAIS y la retención a largo plazo del TAVR. La correlación con el subtest de Claves es un resultado lógico ya que este subtest mide velocidad de procesamiento de la información compleja que supone el integrar funciones visu-espaciales y visoperceptivas que requieren los fascículos longitudinales superiores e inferiores. Este subtest supone además habilidades numéricas y visuo-espaciales que implican la integración interhemisférica proporcionada por el cuerpo calloso. Finalmente, a todo ello hay que unirle la integración de circuitos motores y oculomotores mediatizados por circuitaría fronto-estriatal. No es de extrañar en consecuencia, que se relacione con prácticamente todas las fibras en las que hemos encontrado un decremento de AF y un aumento de DM.

Por lo que respecta al test auditivo-verbal de Rey, se trata de un test conocido por su alta sensibilidad a lesiones cerebrales focales y difusas y sensible a las secuelas tras TCE [22]. Las correlaciones halladas son parecidas para el subtest que mide aprendizaje por repeticiones sucesivas y el subtest que mide retención a largo plazo. Es de remarcar el hecho de que en el análisis de regresión múltiple, en el que se ha contemplado simultáneamente la relación de todos los tests usados con la integridad de la sustancia blanca global, la retención a largo plazo es la única variable que al-

canza significación, explicando más de 50% de la varianza de la AF.

La parte posterior del cuerpo calloso es la región cerebral que correlaciona con las cuatro medidas de memoria declarativa usadas. Los estudios clásicos de medidas de superficie del cuerpo calloso demostraron que era la región cerebral más sensible a los TCE, y que el predominio de afectación es de la parte posterior [27]. Los estudios de ITD han corroborado abundantemente la alteración del cuerpo calloso. En algunos estudios se ha encontrado alterado de forma generalizada [19][28], y en otros se ha destacado el predominio de la parte posterior y del genu [5][18]. Recientemente en una amplia muestra pediátrica se encontró una reducción de AF en esplenium, istmo, cuerpo posterior y genu, pero no en la parte rostral y la anterior del cuerpo [17]. En nuestro caso, la comparación de medias nos indica que todo el CC tiene la AF reducida y dicha reducción correlaciona con la velocidad de procesamiento, pero solamente la parte posterior muestra correlaciones con la memoria. En los estudios previos de correlatos neuropsicológicos se ha descrito una correlación del esplenium del CC con el rendimiento en el mini-mental [19] y de las medidas globales del CC con medidas de atención, memoria y funciones perceptivas [11]. La correlación entre velocidad de procesamiento de la información y el CC ha sido descrita en TCE leves [12] y en muestras pediátricas [5][28].

Respecto a la memoria de trabajo, el mapa de correlaciones muestra que, además de la implicación de la parte posterior del CC vista para el resto de los tests, se observa una clara asimetría cerebral. En efecto, la correlación se obtiene para el fascículo longitudinal superior izquierdo pero no el derecho. Esta asimetría es acorde con la función verbal implicada en los dígitos inversos. En este test, la información codificada auditivamente se transforma en información visuo-espacial y finalmente se decodifica fonéticamente. La función de repetir dígitos inversos requiere pues de la unión de regiones temporales parietales y frontales del hemisferio izquierdo que están unidas por largos fascículos [29].

En conclusión, hemos demostrado la sensibilidad de la ITD para evidenciar alteraciones de la conectividad cerebral que persisten tras largos periodos de evolución en los TCE graves y que explican parte de las secuelas neuropsicológicas persistentes en memoria y velocidad de procesamiento. Así mismo, hemos podido constatar una vez más que el cuerpo calloso es la estructura que mejor refleja las alteraciones neuropsicológicas persistentes, pero que los fascículos longitudinales y el cíngulo también se relacionan con las alteraciones de memoria. Finalmente, desde el pun-

to de vista asistencial, cabe comentar que la retención a largo plazo del TAVR y el subtest de claves del WAIS III son instrumentos capaces de reflejar el daño cerebral difuso en los TCE graves. ■

Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado por las ayudas de investigación FUNDACIÓN MAPFRE convocatoria 2008. Eva María Palacios-Martínez goza de una beca del Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS) (89000313) y Davinia Fernández-Espejo del Ministerio de Educación (AP2006-00862).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Junqué, C. Aplicaciones de la Neuroradiología a la Neuropsicología. En: JM. Mercader (ed). Neuroradiología diagnóstica y terapéutica. Barcelona: Masson, 2004;522-33.
2. Levine B, Fujiwara E, O'Connor, Richard N, Kovacevic N, Mandic M, et al. In vivo characterization of traumatic brain injury. Neuropathology with structural and functional neuroimaging. *J Neurotrauma* 2006; 23:1396-411.
3. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:469-80.
4. Huisman TA, 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.
5. Wilde EA, Chu Z, Bigler ED, Hunter JV, Fearing MA, Hanten G, et al. Diffusion tensor imaging in the corpus callosum in children after moderate to severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2006;14;12-26.
6. 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.
7. Mac Donald CL, Dikranian K, Song SK, Bayly PV, Holtzman DM, Brody DL. Detection of traumatic axonal injury with diffusion tensor imaging in a mouse model of traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2007; 205:116-31.
8. Bendlin BB, Ries ML, Lazar M, Alexander AL, Dempsey RJ, Rowley HA, et al. Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging. *Neuroimage* 2008; 42:503-14.
9. Sidaros A, Engberg AW, Sidaros K, Liptrot MG, Herning M, Petersen P, et al. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain* 2008;131:559-72.

10. Rutgers DR, Fillard P, Paradot G, Tadié M, Lasjaunias P, Ducreux D. Diffusion Tensor Imaging characteristics of the corpus callosum in mild, moderate, and severe traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29: 1730-5.
11. Kumar R, Husain M, Gupta RK, Hasan KM, Haris M, Agarwal AK, et al. Serial changes in the white matter diffusion tensor imaging metrics in moderate traumatic brain injury and correlation with neuro-cognitive function. *J Neurotrauma* 2009; 26:481-95.
12. Bazarian JJ, Zhong J, Blyth B, Zhu T, Kavcic V, Peterson D. Diffusion tensor imaging detects clinically important axonal damage after mild traumatic brain injury: a pilot study. *J Neurotrauma* 2007; 24:1447-59.
13. Rutgers DR, Toulgoat F, Cazejust J, Fillard P, Lasjaunias P, Ducreux D. White matter abnormalities in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008 29:514-9.
14. Niogi SN, Mukherjee P, Ghajar J, Johnson CE, Kolster R, Lee H, et al. Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury. *Brain* 2008;131:3209-21.
15. Wilde EA, McCauley SR, Hunter SR, Bigler ED, Chu Z, Wang ZJ, et al. Diffusion tensor imaging of acute mild traumatic brain injury in adolescents. *Neurology* 2008; 70:948-55.
16. Wozniak JR, Krach L, Ward E, Mueller BA, Muetzel R, Schnoebelen S, et al. Neurocognitive and neuroimaging correlates of pediatric traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging (DTI) study. *Arch Clin Neuropsychol* 2007; 22:555-68.
17. Ewing-Cobbs L, Prasad MR, Swank P, Kramer L, Cox CS Jr, Fletcher JM, et al. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain* 2007; 130:2508-19.
18. Levin HS, Wilde EA, Chu Z, Yallampalli R, Hanten GR, Li X, et al. Diffusion tensor imaging in relation to cognitive and functional outcome of traumatic brain injury in children. *J Head Trauma Rehabil*; 2008;23:197-208.
19. Nakayama N, Okumura A, Shinoda J, Yasokawa YT, Miwa K, Yoshimura SI, et al. Evidence for white matter disruption in traumatic brain injury without macroscopic lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:850-5.
20. 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.
21. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localization in cluster inference. *Neuroimage* 2009; 44: 83-98.
22. Lezak MD, Howieson DB, Loring DD, Hannay HJ, Fisher JS. *Neuropsychological Assessment.* New York: Oxford University Press, 2004.
23. Buki A, Povlishock JT. All roads lead to disconnection?-traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochir* , 2006; 148:181-94.
24. Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: An analysis of 45 cases. *Ann Neurol* 1982; 12:557-63.
25. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol* 1982; 12:564-74.
26. Scheid R, Walther K, Guthke T, Preul C, Cramon Y. Cognitive sequelae of diffuse axonal injury. *Arch Neurol* 2006; 63:418-24.
27. Levin HS, Benavidez DA, Verger-Maestre K, Perachio N, Song J, Mendelsohn DB, et al. Reduction of corpus callosum growth after severe traumatic brain injury in children. *Neurology* 2000; 54:647- 53.
28. Kumar R, Gupta RK, Husain M, Chaudhry C, Srivastava A, Saksena S, et al. Comparative evaluation of corpus callosum DTI metrics in acute mild and moderate traumatic brain injury: its correlation with neuropsychometric tests. *Brain Inj* 2009; 23:675-85.
29. Gong G, He Y, Concha L, Lebel C, Gross DW, Evans AC, et al. Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography. *Cerebral Cortex* 2009; 19:524-36.

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.