

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

MÀSTER EN INVESTIGACIÓ CLÍNICA APLICADA EN CIÈNCIES DE LA SALUT

AUTORA:

Montserrat Bernabeu Guitart

DIRECTOR:

Josep Maria Tormos Muñoz

TÍTOL:

**ALTERACIONS DE L'EXCITABILITAT CORTICO-ESPINAL EN
PACIENTS AMB DANY AXONAL DIFÚS D'ORIGEN TRAUMÀTIC**

Treball de fi de Màster, per complementar els 15 crèdits ECTS com a “Complement de formació”

INDEX

RESUM	3
1.- INTRODUCCIÓ	4
2.- MÈTODES	6
2.1. Subjectes	6
2.2. Registres d'EMG i estimulació magnètica transcranial	8
2.3. Anàlisi de dades:	9
3.- RESULTATS:	9
3.1 llindars motors en repòs:	10
3.2 Àrea MEP:	10
3.3. Variabilitat dels MEPs:	10
3.4. Corbes d'estímul-resposta:	11
3.5. Període de Silenci:	13
4.- DISCUSIÓ	13
5.- BIBLIOGRAFIA	15

**Aquest treball constitueix la primera publicació del treball de tesi doctoral de la ponent
Ha estat publicat en:**

J Neurotrauma. 2009 Dec;26(12):2185-93.

Abnormal corticospinal excitability in traumatic diffuse axonal brain injury.

Bernabeu M, Demirtas-Tatlidede A, Opisso E, Lopez R, Tormos JM, Pascual-Leone A.

Guttmann University Institute for Neurorehabilitation-UAB , Badalona, Spain.

RESUM

Aquest treball ha estat dirigit a investigar les característiques de l'excitabilitat cortical del sistema motor en el dany axonal difús (DAD), conseqüència d'un Traumatisme Cranioencefàlic greu (TCE). Hem aplicat diversos paradigmes d'estimulació magnètica transcranial (TMS) de polsos simples, sobre l'escorça motora, per avaluar l'excitabilitat cortical i els mecanismes excitatoris i inhibitoris. Els paràmetres inclouen el llindar motor en repòs (MT), l'àrea sota la corba dels potencials motors evocats compostos (MEP), corbes d'estímul resposta, la variabilitat dels MEPs i la durada del període de silenci (SP). El grup de pacients en general va mostrar un MT més alt que els pacients, àrees dels MEPs més petites, i menor increment en les corbes en comparació amb els controls normals ($p < 0,05$). Les alteracions en l'excitabilitat van ser significativament més pronunciades amb l'augment de la gravetat del DAD ($p < 0,005$) i la presència de deteriorament motor ($p < 0,05$), mentre que la coexistència de lesions focals no va afectar el grau dels canvis dels MEPs. La variabilitat dels MEPs va ser significativament menor en el grup que presentava sols dèficit motor ($P < 0,05$). La inhibició cortical, segons mostrava la durada del SP, no va mostrar diferències significatives en cap dels grups de pacients. En conclusió, les nostres troballes reforcen el concepte de que l'alteració dels fenòmens excitatoris i inhibitoris en l'escorça motora no son processos paral·lels, i aporten informació sobre els diferents patrons d'alteració en el DAD. A més, aquestes dades suggereixen que les alteracions en els mecanismes excitatoris corticoespinals es determinen principalment per la gravetat del DAD i mostren una relació significativa amb l'afectació clínica en relació a la funció motora després d'un TCE greu que afecta difusament les connexions corticals del sistema motor. Des d'un punt de vista clínic, aquest estudi indica que la neurofisiologia hauria de ser considerada com una exploració complementaria a l'exploració neurològica en el TCE greu.

Paraules Clau: Traumatisme Cranioencefàlic, Dany Axonal Difús, Excitabilitat cortical, Estimulació Magnètica Transcranial, Neurofisiologia

1.- INTRODUCCIÓ

El Traumatisme Cranioencefàlic (TCE) és una causa comuna de lesió neurològica adquirida secundària a un traumatisme físic al cervell. Les causes més freqüents són els accidents de trànsit, les caigudes, les agressions i les lesions esportives (Maas et al, 2008; Buthcer et al, 2007). Afecta principalment a la població jove (Sorenson i Kraus, 1991), i té enormes conseqüències personals i socials (Mills et al., 1992). El perfil de discapacitat resultant de la lesió cerebral traumàtica es correlaciona amb la gravetat de la lesió, i les alteracions motores, cognitives i conductuals constitueixen un quadre clínic complex, de pronòstic inicialment incert i de repercussions devastadores (Willemsevan Són et al., 2007). El nombre de víctimes de TCE segueix augmentant cada any, i s'ha pronosticat que el TCE es convertirà en la tercera causa de mort i discapacitat en el món per a l'any 2020 (Murray i López, 1997). Per tant és imprescindible potenciar la investigació sobre els mecanismes fisiopatològics subjacents, que permeti orientar el desenvolupament de millors estratègies de rehabilitació en el TCE.

El dany axonal difús (DAD) es produeix a causa de l'acceleració angular, per la desacceleració brusca en els moviments del cap, després d'un impacte, el que condueix, sovint, a estiraments i a una dilaceració difusa de fibres axonals, amb petites lesions hemorràgiques, activant una cascada bioquímica de substàncies tòxiques (Gennarelli et al. , 1998). Aquest mecanisme lesional apareix, fonamentalment, en el TCE greu i causa una degeneració generalitzada de la substància blanca, incloent els principals tractes de connexió intra-hemisfèrics i inter-hemisfèrics, a nivell del Cos Callós i les comissures anterior i posterior (Adams et al., 1982). El DAD és el component més important per a determinar el grau de deteriorament motor i el pronòstic funcional, després d'un TCE greu (Katz et al., 2004).

En les dues últimes dècades, l'estimulació magnètica transcranial (TMS) ha estat àmpliament utilitzada per a l'avaluació neurofisiològica no invasiva del cervell humà, i proporciona informació detallada sobre l'excitabilitat i la integritat funcional en el sistema corticoespinal en una sèrie de trastorns neurològics i patologies cerebrals (Kobayashi i Pascual-Leone, 2003). Els nivells d'excitabilitat del sistema nerviós, com a resultat de l'equilibri entre els mecanismes excitadors i inhibidors, es pot estudiar mitjançant la determinació del llindar motor (MT), potencials evocats motors (MEP), i la durada del període de silenci (SP), en la seva porció cortical i espinal. Aquests paradigmes d'estimulació han servit per estudiar les alteracions d'excitabilitat en diverses condicions, com el TCE lleu i moderat (Chistyakov et al, 1998, 1999,2001). Els estudis anteriors, centrats principalment en pacients amb TCE lleu i moderat (Chistyakov et al., 1998, 1999, 2001), han detectat canvis en l'excitabilitat cortical motora, principalment, durant la segona setmana post-trauma, amb una tendència a tornar als nivells normals després de 3 mesos de seguiment. La normalització dels canvis en els paràmetres del MT i dels MEPs es relacionava de manera significativa amb la recuperació clínica (Chistyakov et al., 1998). Pel que fa a la inhibició cortical, De Beaumont i els seus col·legues trobaren que els TCE lleus de repetició generen una alteració sostinguda dels mecanismes inhibitoris intra-corticals, que varen avaluar

mitjançant l'estudi del SP electromiogràfic induït per TMS. De manera interessant, les anomalies es varen correlacionar directament amb la intensitat dels traumatismes (De Beaumont et al., 2007).

Existeixen poques dades en l'actualitat que permetin identificar els canvis en l'excitabilitat cortical com a conseqüència del DAD. També es escàs el coneixement sobre el grau de reorganització cortical de la funció motora, consecutiva a un TCE. En dos estudis en pacients crònics amb DAD, sens afectació clínica, no es varen trobar diferències significatives en el MT (Fujiki et al., 2006) o en l'amplitud dels MEPs (Jang et al., 2005). Fins a la data, l'únic estudi que va avaluar l'excitabilitat corticoespinal en TCE greus incloïa pacients post-coma amb lesió cerebral per anòxia o TCE (Moosavi et al., 1999), i reportaren diferències significatives en el MT en el grup de pacients que no responien a ordres verbals simples ni a estímuls multimodals.

La comprensió dels canvis adaptatius funcionalment rellevants i els mecanismes neurofisiològics aberrants després d'una lesió cerebral, constitueix un pas fonamental per millorar la predicció pronòstica i la promoció d'una òptima recuperació de la funció motora, en pacients amb lesió cerebral traumàtica. En el present estudi, hem utilitzat diversos paradigmes de TMS de pols simple, per avaluar l'excitabilitat cortical i la integritat dels fenòmens excitatoris i inhibitoris corticals motors en el DAD com a conseqüència d'un TCE greu.

La nostra hipòtesi de treball sustenta que l'estudi de la reorganització cortical del sistema motor podria revelar canvis neurofisiològics objectius, que estiguin relacionats amb el deteriorament motor i la gravetat de la lesió axonal després d'un TCE greu. Per tal d'avaluar l'excitabilitat de l'escorça motora, hem estudiat (1) el MT, com una mesura de l'excitabilitat de la membrana i les característiques anatòmiques relacionades amb la funció del tracte corticoespinal (Reid et al., 2002), (2) l'àrea sota la corba dels MEPs, que ofereix informació sobre l'excitabilitat de l'escorça motora, trastorns de la conducció al llarg de la via corticoespinal, i la consistència de les velocitats de conducció de les fibres axonals involucrades (Kiers et al, 1995; Weber, 1997), (3) la variabilitat dels MEP, que reflecteix oscil·lacions intrínseques i fluctuacions en l'excitabilitat de l'escorça motora i la funció de les neurones de llindar d'activació intermedi (Steriade et al, 1990; Kiers et al, 1993), i (4) les corbes d'estímul/resposta, que indica la funcionalitat i la integritat de les vies corticoespinal i l'àrea dels MEPs com una funció de la intensitat de l'estímul (Abbruzzese i Trompetto, 2002). Finalment, (5) es va estudiar el PS per a l'avaluació de la inhibició cortical. El període de silenci es defineix com la interrupció de l'activitat de fons EMG durant una contracció voluntària en resposta a un pols únic de TMS, i l'última part del període està relacional amb mecanismes inhibitoris intra-corticals de llarga durada (Roick et al., 1993).

2. MÈTODES:

2.1. Subjectes:

Es van incloure disset pacients (17 homes, amb una edat mitjana de 25,8 (DE) (5,37), un rang de 20 a 41 anys, amb TCE greu, ingressats a l'Institut Guttmann. El TCE es va definir d'acord amb un sistema de classificació comú que incloïa una puntuació de la Glasgow Coma Scale (GCS) de ≤ 8 al ingrés, pèrdua de la consciència durant > 24 hores i l'amnèsia posttraumàtica $> d'1$ dia (Rao i Lyketsos, 2000). Es consideraren els següents criteris d'inclusió per als pacients amb TCE greu: (1) edat entre 18 a 50 anys, (2) capacitat per a comprendre ordres, (3) evolució mínima de 6 mesos després d'un TCE, (4) haver superat la fase d'amnèsia post traumàtica (APT), (5) la presència de la DAD en l'estudi de neuroimatge. Els criteris d'exclusió contemplaren els pacients amb contraindicacions per a Resonància Magnètica o la TMS (Wassermann, 1998), la història prèvia d'un altre trauma al cap, el diagnòstic d'epilèpsia posttraumàtica, lesions de nervis perifèrics i condició mèdica inestable (abans o després del TCE).

Els pacients es classificaren individualment d'acord a les troballes clíniques i de neuroimatge. Tots els pacients van ser sotmesos a exàmens neurològics complerts i es van registrar els resultats de l'examen del "Medical Research Council" (MRC) per al TCE. D'acord amb la pèrdua de la funció motora a l'extremitat superior corresponent, cada hemisferi es va avaluar individualment i es van formar dos grups: (1) parètic (N = 20 hemisferis), (2) no parètic (N = 14 hemisferis). Sobre la base de les troballes radiològiques en la TAC o RM, en un principi es van diferenciar quatre subgrups: (1) DAD aïllat (n = 20 hemisferis), (2) combinat (DAD + lesions focals) (N = 14 hemisferis), (3) DAD greu (DADg) (N = 22 hemisferis), (4) DAD lleu i moderat (DADllm) (N = 12 hemisferis). Les comparacions entre grups de lesió combinada i DAD aïllat no van arribar a la significació estadística per a ningun dels paràmetres estudiats i, en conseqüència, es van fusionar aquests dos grups, i els pacients van ser analitzats d'acord amb el grau de gravetat del DAD. La classificació del DAD es va fer d'acord amb criteris clínics i inclogueren tres graus: la participació de només la matèria blanca subcortical (grau I - lleu), la implicació del cos callós, a més de la substància blanca subcortical (Grau II - moderat), i (grau III-greu) quan hi ha afectació de la porció rostral del tronc d'encèfal, a més de l'afectació de les troballes de grau II (Adams et al., 1989). D'acord amb aquesta classificació, la mitja (DE) de la gravetat del DAD en la nostra població va ser de 2,41 (0,87).

Quatre pacients amb DAD greu estaven sota tractament amb àcid valproic durant el temps de realització de l'estudi. Per tal d'examinar els possibles efectes induïts pels fàrmacs en l'excitabilitat cortical, es van comparar, en els pacients amb DAD greu, els grups **valproic** (N=8 hemisferis) i **no-valproic** (N=12 hemisferis estudiats) per a tots els paràmetres de la prova, i no es va trobar cap diferència significativa entre els dos grups ($P > 0,3$). Les dades demogràfiques dels pacients es resumeixen a la Taula 1. Pel grup total, la mitja del GCS durant l'ingrés va ser de 4,8 i la mitja del temps transcorregut després del TCE va ser de 19,7 mesos. Només quatre pacients van tenir un període d'APT de menys de 12 setmanes (període d'APT mig: 124,3 dies), el que indica problemes cognitius i de comportament molt greus. Per tal de proporcionar una detallada caracterització de la població, es va realitzar

una avaluació neuropsicològica completa fent especial èmfasi en les àrees més afectades en el TCE incloent les següents probes: (1) Atenció immediata i Memòria de treball verbal (Forward-digits i Backward-digits), (2) la memòria verbal (Test Barcelona) (Peña-Casanova et al., 1997), (3) l'atenció i els dominis de la funció executiva (Trail Making Test A i B, Fluïdesa verbal, Atenció sostinguda, Stroop i Wisconsin Card Sorting) (Lezak, 1995). D'acord amb aquesta afectació, el 72% va presentar problemes d'atenció, el 88% tenien problemes de memòria en la codificació i en la recuperació, i el 90% va presentar síndrome disexecutiva caracteritzada per deficiències en la planificació, organització, raonament abstracte i resolució de problemes.

Taula 1. Resum de dades demogràfiques

Pacient	Temps des de TCE (mesos)	APT període (dies)	GCS	DRS	Localització de la lesió focal	DAD tipus	MRC (D/I)	M
1	12	149	4	3	N	III	5/4	E
2	42	102	8	4	B (frontobasal)	I	5/5	N
3	14	165	6	8	B (frontotemporal)	III	4/3	S
4	23	215	4	4	N	III	2/5	D, E
5	6	120	6	4	N	III	3/4	D, E
6	17	197	5	9	N	III	4/3	N
7	7	94	3	2	U (temporal)	III	4/5	D
8	6	28	6	1	U (frontobasal)	I	5/5	N
9	84	118	4	3	N	III	5/5	N
10	7	10	7	4	U (temporal)	I	5/4	N
11	16	175	6	7	U (frontal)	II	3/4	N
12	22	183	4	5	U (talmic)	II	4/5	N
13	10	62	4	1	U (frontal)	I	5/5	D
14	11	70	3	7	U (frontoparietal)	III	3+/3	A
15	18	122	6	1	U (frontobasal)	III	5/4	A
16	74	135	3	4	U (parietal)	III	5/1	N
17	32	123	3	11	N	III	4/3-	D, E
18	39	174	4	9	N	III	1/5	D

Abreviatius: TCE: traumatisme cranioencefàlic, APT: amnèsia post-traumàtica, GCS: glasgow coma scale, DRS: disability rating scale N: Cap, B: bilateral, U: unilateral, DAD: dany axonal difús, MRC: medical research council score, R: dreta, L: Esquerra, M: fàrmacs, E: antiepilèptics, S: antispàstics, D: antidepressius, A: ansiolítics

El grup control estava format per 11 subjectes homes d'edat mitja (DE): 37,9 (11,1), rang: 23-58 anys, amb examen neurològic normal i sense antecedents d'una malaltia neurològica o traumatisme al cap. L'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica i el Comitè de Docència i Recerca de l'Institut Guttmann. Es va obtenir el consentiment informat per Escrit de tots els participants i/o dels seus representants (en els casos de dificultats comunicatives o deteriorament cognitiu) abans de ser inclosos en l'estudi.

2.2. Registres d'EMG i estimulació magnètica transcranial:

L'EMG es va registrar a partir del múscul primer interossi dorsal (PID) utilitzant parells d'elèctrodes estàndard Ag / AgCl. Els pacients van ser instruïts per mantenir les seves mans relaxades, i es va controlar l'activitat EMG basal en el múscul per confirmar la relaxació muscular completa. El registre EMG es va continuar durant 500 ms després de cada estímul de TMS. Les senyals EMG van ser amplificades utilitzant un sistema d'electromiografia convencional (Dantec Neuromatic 2000M, Dinamarca) amb un pas de banda de > 2 Hz i < 10 kHz. Posteriorment, els senyals van ser digitalitzades utilitzant el sistema CED 1401 (Cambridge Electronic Design Ltd, Cambridge, Anglaterra) i emmagatzemats en un PC utilitzant Spike2 per a l'anàlisi diferit.

La TMS es va administrar a través d'un estimulador magnètic transcranial "Magstim Super Rapid" i amb una bobina en forma de 8, comercialment disponibles, (Magstim Company, Dyfed, Regne Unit). Els potencials evocats motors (MEP) no van poder ser evocats en un dels hemisferis de dos pacients amb parèsia, fins i tot a la màxima intensitat de sortida de la màquina, de manera que el nombre total dels hemisferis estudiats va ser de trenta-dos. En un altre pacient, el mesurament SP no va poder ser provat causa de la incapacitat del pacient per mantenir constant contracció.

Llindar motor en repòs (RMT):

El llindar motor en repòs (RMT) es va determinar per al múscul primer interossi dorsal (PID) i es defineix com la intensitat mínima de TMS (expressada en percentatge de la màxima intensitat de sortida de l'estimulador) capaç de provocar 5 MEPs d'almenys 50 μ V d'amplitud en 10 estímuls consecutius (Rossini et al., 1999). La bobina es va posicionar tangencialment en el lateral de la convexitat cranial, orientada a 45° graus cap a la línia mitja anterior-posterior, amb el mànec apuntant cap enrere. El centre de la bobina es posicionava sobre la posició que va produir el major MEP en el PID, i es va mantenir aquesta posició durant tot l'experiment, amb la referència del seu contorn dibuixada sobre un barret de lycra, amb un retolador permanent. L'estimulació es va realitzar en repòs durant tot l'estudi.

Característiques dels MEP:

Per avaluar les característiques dels MEP es varen analitzar els següents paràmetres: (1) Àrea sota la corba del MEP, (2) Variabilitat del MEP i (3) Corbes d'estímul-resposta. Per estudiar l'àrea sota la corba es varen recollir els MEP per cinc estímuls individuals consecutius lliurats amb un interval entre estímuls (ISI) de 10 segons, amb una intensitat d'estimulació equivalent al 120% del RMT, i es va estimar la mitja de l'àrea sota la corba dels 5 MEP, en cada hemisferi. La variabilitat del MEP es va estimar mitjançant el coeficient de variació calculat amb al següent fórmula ($CV = SD / \text{mitja}$). Per a aquesta avaluació es varen aplicar, de manera consecutiva, un total de 60 polsos (ISI= 2 s) a una intensitat del 110% del RMT. En última instància, les corbes d'estímul-resposta es van avaluar individualment per a cada hemisferi. S'aplicaren estímuls individuals de TMS en al 80%, 100%, 120% i 140% del RMT, enregistrant cinc respostes per a cada una de les intensitats d'estimulació. Es van

mesurar les àrees sota les corbes de MEP i es va calcular la mitja per caracteritzar el valor de cada intensitat d'estímul.

Període de silenci:

El període de silenci es va definir com la pausa induïda per un estímul d'EMT, sobre l'activitat electromiogràfica fruit d'una contracció voluntària, fins a la represa de l'activitat basal. Es van aplicar deu estímuls individuals consecutius (ISI 10 s) sobre l'escorça motora contra-lateral durant la contracció isomètrica constant del PID, amb el 10% de la força màxima del múscul. La TMS es va realitzar al 110% de la intensitat del RMT.

2.3. Anàlisi de dades:

Es van mesurar els registres d'EMG i van ser analitzats de manera diferida per dos investigadors cegats en relació a les condicions d'estimulació i a l'estat i condició dels subjectes, en un PC, utilitzant el programari Spike-2. L'anàlisi estadística es va dur a terme per un expert en estadística utilitzant els paquets estadístics per a Ciències Socials (SPSS 15.0) (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). A causa del nombre reduït de la mostra, es van utilitzar proves no paramètriques per a la inferència estadística, amb la finalitat de ser més conservadors i disminuir factors de confusió de valors atípics. Inicialment, es van realitzar una sèrie de proves ANOVA no paramètriques (prova de Kruskal-Wallis) per comparar els grups. Posteriorment, per a les comparacions significatives, es van dur a terme les proves de la U de Mann-Whitney per a cada parell de grups. El valor de P va ser ajustat fent servir el mètode de Bonferroni i la significació estadística es va establir en $p < 0,05$.

3. RESULTATS:

En general, l'EMT es va tolerar bé amb només efectes secundaris lleus, com mal de cap lleu i transitori en un pacient, i mal de coll en un altre. El grau de severitat del DAD es va correlacionar de manera estadísticament significativa amb el pronòstic clínic de la funció motora, d'acord a les puntuacions de l'Escala MRC ($P < 0,05$).

TAULA 2. Paràmetres d'excitabilitat cortical agrupats d'acord amb els resultats clínics i el grau de severitat per DAD

	Control	Pacient	Parètic	No-parètic	DAD greu	DAD lleu moderat
MT (%)	57.83(1.4)	66.63(2.1)*	69.95(3)*	62.69(2.6)	71.39(2.5)*	57.5(2.1)
MEP area (mV.ms)	15.48(2.2)	10.36(1.7)*	9.2(2.3)*	11.51(2.5)	8.1(1.8)*	14.1(3.1)
MEP variabilitat	0.49(0.05)	0.35(0.08)*	0.19(0.04)*	0.51(0.15)	0.34(0.11)*	0.39(0.1)
Corba Estímul resposta (mV.ms)						
80%	7.16(1.5)	3.90(0.5)*	3.38(0.5)*	4.46(0.8)	2.75(0.3)*	5.94(1.0)
100%	10.18(1.9)	6.29(1.0)*	6.19(1.7)*	6.40(0.9)	4.70(0.9)*	9.18(2.2)
120%	15.48(2.2)	10.34(1.7)*	9.20(2.3)*	11.50(2.5)	8.10(1.8)*	14.1(3.1)
140%	32.02(2.9)	27.04(4.5)	24.55(6.7)	29.32(6.4)	23.4(6.9)	30.3(6.1)
Període Silenci (s)	0.1009 (0.0066)	0.1042 (0.0084)	0.1037 (0.0085)	0.1049 (0.0149)	0.1015 (0.008)	0.110 (0.018)

3.1 llindars motors en repòs (RTM):

Els MTs van ser significativament majors en el grup de pacients ($p < 0,01$) que en el de controls sans, i va mostrar canvis més pronunciats en l'hemisferi parètic ($P < 0,001$) i en el grup DADgreu ($P < 0,0001$). Quan es va comparar d'acord amb la severitat del DAD, la mitja dels MTs per al grup DADgreu va ser significativament més gran que la del grup DADmoderat-lleu ($P < 0,01$). Les altres comparacions entre els MTs dels altres grups de no varen mostrar significació estadística ($P > 0,05$) (Figura 1).

3.2 Àrea MEP:

L'àrea mitja sota la corba dels MEP va ser significativament menor en el grup de pacients en comparació amb els controls ($P < 0,05$). Quan es varen analitzar els subgrups, els grups de DADgreu ($P < 0,005$) i el grup parètic ($P < 0,05$) varen mostrar diferències significatives en comparació amb els controls. Les comparacions entre grups van ser significatives entre els grups DADgreu i DADmoderat-lleu ($P < 0,05$), mentre que els altres grups no van mostrar diferències significatives ($P > 0,05$).

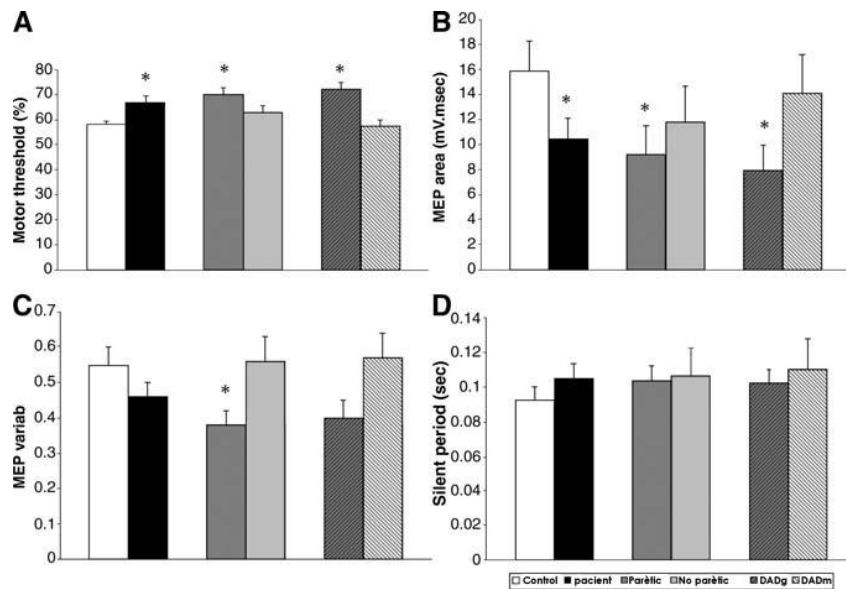


Figura 1. Mitja (A) llindar motor en repòs. Valors presentats en percentatges de la potència màxima estimador. (B) Àrea sota la corba dels MEPs. (C) Variabilitat dels MEPs expressada com a coeficient de variació. (D) Durada del període per a tots els grups (* $P < 0,05$).

3.3. Variabilitat dels MEPs:

La variabilitat dels MEPs no va mostrar diferències estadísticament significatives entre el grup de tots els pacients i els subjectes controls ($p > 0,05$) (Figura 2). En la comparació entre els subgrups, l'únic grup que va mostrar menys variabilitat va ser el grup parètic ($P < 0,05$), i la variabilitat va ser significativament diferent que el grup no parètic ($P < 0,05$). La resta de comparacions entre grups no van mostrar diferències significatives ($P > 0,05$).

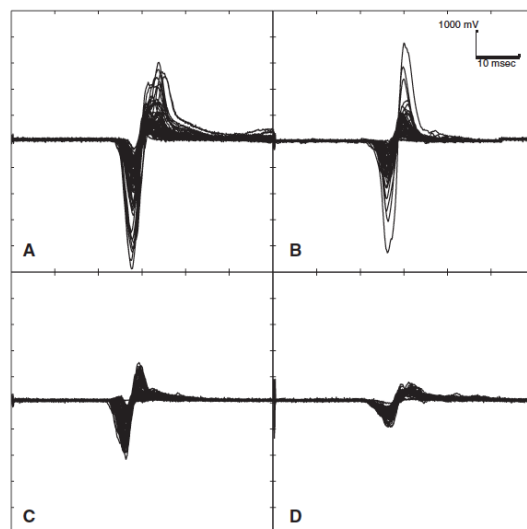


Figura 2. Els MEPs superposats demostren diferents patrons de variabilitat en les respostes motores: (A) control, (B) DAD lleu sense parèsia, (C) DAD greu sense parèsia, i (D) DAD greu amb parèsia.

3.4. Corbes d'estímul-resposta:

Les corbes de reclutament varen seguir el patró esperat en tots els grups, presentant una ampliació gradual de les àrees del MEP amb l'augment de la intensitat dels estímuls. L'amplitud de les corbes va ser clarament major en el grup de controls en comparació amb el grup de pacients (Figura 3). Les comparacions van mostrar diferències estadísticament significatives entre el grup de DADgreu i els controls ($p < 0,005$), i entre els grups de DADgreu i DADmoderat-lleu ($P < 0,005$) per al 80%, 100% i 120% de les intensitats respecte al RMT. Per a la resta de pacients i per al grup de pacients parètics, les diferències només van ser significatives per al 120% d'intensitat respecte al RMT ($P < 0,05$), mentre que les altres comparacions no van assolir significació. A una intensitat de 140% sobre el RMT les comparacions no van ser significatives per ningun dels grups. No obstant això, és important tenir en compte que el nombre d'hemisferis estimulats a una intensitat del 140% respecte del RMT era molt menor en el grup de pacients que en el de controls ($N_{controls} = 38$, $N_{pacients} = 23$). Aquesta diferència es va produir per que els pacients, en tenir un RMT més alt que els controls, requerien una intensitat d'estimulació per al 140% que excedia, en molts casos, la màxima intensitat d'estimulació disponible en els equips utilitzats.

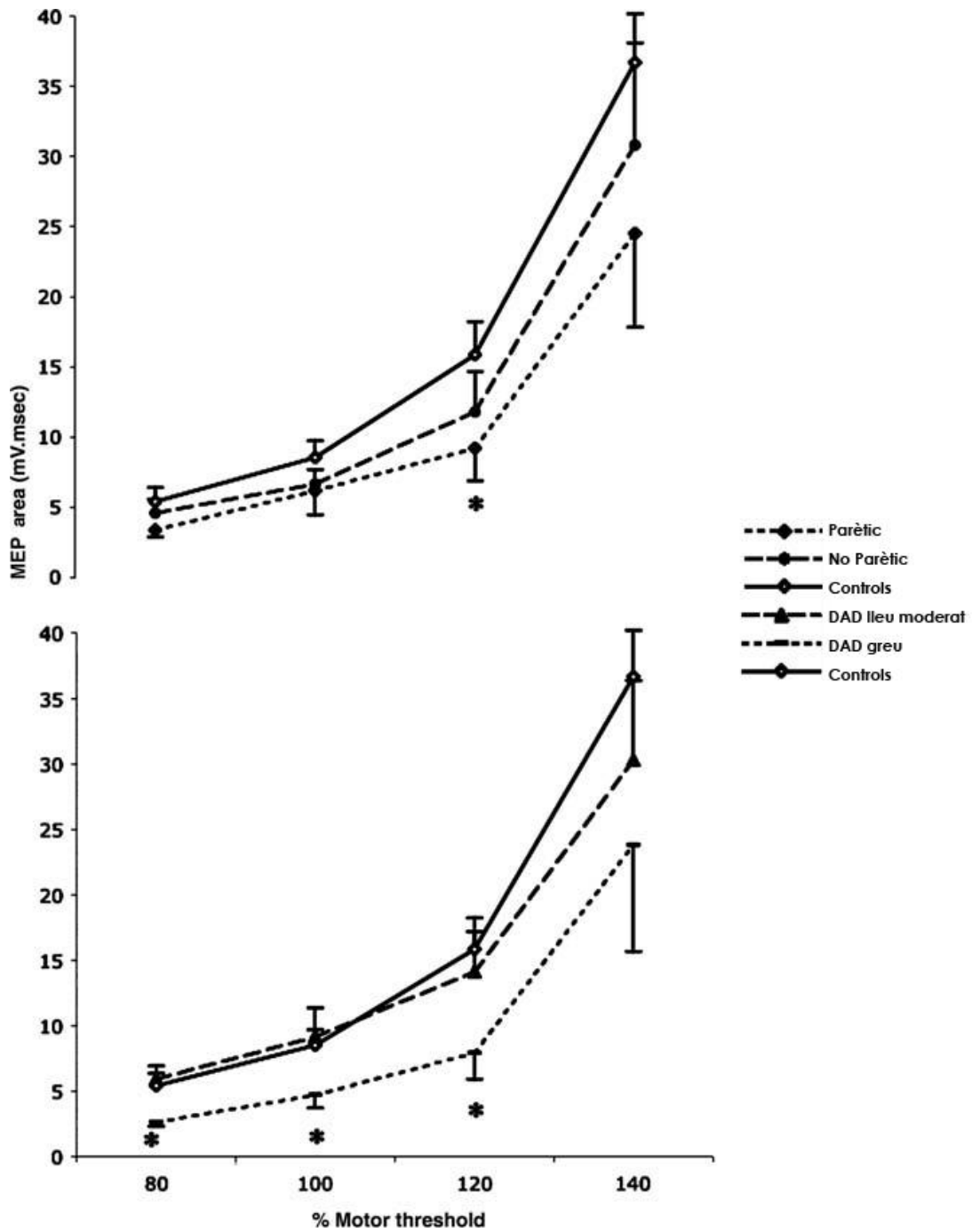


Figura 3. Corbes estímul-resposta per als subgrups de pacients segons el grau de parèsia (a dalt), i d'acord amb la gravetat del DAD (a continuació), en comparació amb el grup de control. La mitja de l'àrea sota la corba dels MEPs s'expressen com un percentatge de la RMT (* $p < 0,05$).

3.5. Període de silenci:

Les duracions dels SP eren una mica més llarg en els pacients en comparació amb els controls sans, tanmateix les comparacions entre grups no van resultar significatives ($p > 0,7$).

4.- DISCUSSIÓ:

En el present estudi, trobem diverses mesures de excitabilitat corticoespinal que mostren diferències significatives entre els pacients amb TCE greu i els controls, mentre que la durada del SP, que reflecteix principalment la inhibició cortical, no va mostrar diferències significatives. Aquests resultats suggereixen que el DAD a conseqüència dels TCE greus afecta, diferencialment, mecanismes inhibitoris i excitatoris en l'escorça motora. A més, els nostres resultats proporcionen evidència que les alteracions en l'excitabilitat corticoespinal mostren una relació significativa amb les alteracions motores clínicament identificables en pacients amb DAD crònic.

Els resultats del present treball suggereixen també que la capacitat d'activació de la via corticoespinal es veu afectada, principalment, per la gravetat del DAD, sense relació aparent amb la presència de lesions focals. De fet, en contrast amb l'escenari típic en l'accident cerebrovascular, la lesió de les vies sensoriomotors en el DAD es conseqüència, generalment, de la projecció bilateral de la lesió axonal (Katz et al., 2004). Després d'una lesió cerebral, els espais sinàptics perduts a conseqüència de la lesió difusa de les vies motores, són ocupats per brots sinàptics de les terminals adjacents intactes, que sol permetre una reorganització sinàptica apropiada i en general una bona recuperació (Povlishock i Katz, 2005; Steward, 1989). No obstant això, després d'un traumatisme greu, les lesions tendeixen a ser més compactes i profundes, afectant no sols a les fibres motores, sinó també les xarxes neuronals amb les que es relacionen (Blumbergs i col., 1989). En aquests casos, la lesió és més greu i el resultat clínic és, naturalment, pitjor. Aquest estudi també ha demostrat una relació significativa entre el DAD i la severitat de l'alteració de la funció motora, d'acord amb els antecedents descrits. Les nostres troballes neurofisiològiques, d'acord amb aquestes premisses, demostren que no existeixen canvis d'excitabilitat cortical significatius en pacients amb DAD moderat-lleu, i proporciona una prova objectiva que permetria pronosticar una bona recuperació. Per contra, els paràmetres estudiats en els MEPs revelaren anomalies significatives en el grup de pacients amb DAD greu. Aquestes troballes suggereixen que la gravetat del DAD juga un paper clau en les alteracions de l'excitabilitat cortical així com el pronòstic rehabilitador sobre la funció motora.

Aquest estudi representa la primera avaluació detallada de distints fenòmens excitatoris i inhibitoris en un grup de pacients tots ells amb DAD a conseqüència d'un TCE greu. Els canvis neurofisiològics detectats en els paràmetres dels MEPs són, probablement, el resultat de la descàrrega repetitiva i desincronitzada de múltiples voltes descendents o d'una sumació temporal menys eficaç dels potencials excitatoris post-sinàptics, ja que aquests components semblen particularment sensibles a les lesions axonals o corticals (Chistyakov et al., 2001). D'altra banda, la integritat de les fibres corticoespinals és un factor clarament

determinant per a les característiques dels MEPs induïts per TMS. Les mesures dels MEPs en pacients que han recuperat la funció motora no mostraren alteracions significatives en comparació amb els controls. Aquests resultats podrien indicar que la integritat de les fibres corticoespinals està conservada en pacients sense dèficits motors crònics i l'heterogeneïtat seria atribuïble als axons recuperats (Jang et al., 2005). Davant aquestes troballes, es podria especular que el TCE agut condueix a la interrupció dels mecanismes de l'excitabilitat cortical, mentre que la recuperació dels dèficits motors s'associa amb la normalització, el que porta a la restauració de l'excitabilitat cortical motora i les projeccions corticoespinals. Per tant, és possible que l'avaluació amb TMS immediatament després d'una lesió cerebral traumàtica permetria predir quins pacients recuperarien, i quins no, la funció motora.

Si bé s'ha proposat que el SP reflecteix una interrupció de la via d'activació cortical per l'activació de descàrregues descendent inhibitories o mecanismes inhibitoris corticals GABAèrgics i dopaminèrgics (Hallett, 1995), en cara no es coneix de manera exacta la seva fisiologia. La Tiagabina, un inhibidor de la recaptació cel·lular de GABA que activa tant els receptors de GABA_A com els de GABA_B, augmenta la durada del SP (Werhahn et al., 1999) mentre que l'efecte d'un agonista relativament selectiu de GABA_B ha donat lloc a resultats contradictoris (Siebner et al., 1998; McDonnell et al., 2006). En qualsevol cas, els estudis de neurofisiologia bàsica assenyalen que els receptors GABA s'influencien mútuament i els potencials post-sinàptics GABA_B es veuen compromesos per l'activació concomitant dels receptors GABA_A (Lopantsev i Schwartzkroin, 1999). S'ha postulat una vulnerabilitat preferencial dels sistemes receptors GABAèrgics després d'un TCE (De Beaumont et al., 2007), qui va informar que recentment d'un augment significatiu de la durada del SP després de commocions cerebrals repetides. En un estudi en el la fase aguda de TCE lleu o moderat (Chistyakov et al., 2001), s'ha observat un augment de la durada del SP quan es mesura al 130% del RMT però no a intensitats més baixes, en contrast amb les troballes en els MEPs. Els autors van arribar a la conclusió que els mecanismes que afecten els components d'excitació i inhibició es probable que impliquin alteracions en mecanismes dissociats i suggerien que per induir canvis en els SP era necessari que es produís una lesió cerebral més greu. En el present estudi es confirmem, en bona part, aquesta hipòtesi, i ampliem les troballes de Chistyakov i els seus col·laboradors en 2001 (Chistyakov et al., 2001) suggerint que els processos d'excitació i inhibició en l'escorça motora es poden veure afectats de manera diferent en el TCE greu crònic.

Hi ha diverses limitacions a aquest estudi que mereixen consideració. Alguns dels nostres pacients estaven sota tractament neurofarmacològic, que podrien afectar l'excitabilitat cortical. No obstant això, les mesures de l'excitabilitat cortical d'aquests pacients no van revelar diferències significatives en comparació amb aquells que no rebien aquests medicaments. Per tant, encara que aquest estudi no va ser dissenyat per buscar els canvis induïts pels fàrmacs, creiem que els canvis reportats en l'excitabilitat cortical motora és poc probable que representin els efectes relacionats amb aquest tipus de fàrmacs en la nostra població de pacients. En alguns estudis, s'ha observat que la força de la contracció afecta la durada del SP (Catano et al., 1997), per tant, l'ús d'un mesurador de força digital per a una monitorització contínua hauria estat ideal per optimitzar el control d'aquest factor. Un

estudi posterior va suggerir que la durada del SP evocada per un estímul d'intensitat $\geq 130\%$ del RMT són més fiables (Damron, et al., 2008), i Chistyakov et al. (2001) van reportar duracions prolongades del SP pacients amb TCE lleu o moderat només amb una intensitat d'estimulació de 130% del RMT. Per tant, seria interessant disposar de dades sobre el SP evocat amb diferents intensitats d'estimulació. També seria interessant poder correlacionar les dades neurofisiològiques descrites amb estudis de tractografia per estudiar l'anatomia dels tractes de substància blanca mitjançant imatges de tensor de difusió, el que podria proporcionar valuosa informació addicional en l'estimació de la magnitud real de la DAD (Xu et al 2007; Sugiyama et al 2007; Yasokawa et al, 2007.).

En conclusió, el nostre treball demostra que els mecanismes relacionats amb els components d'excitació i inhibició de la via corticospinal responsable del motor semblen estar afectats, de forma independent, després d'un TCE greu. Si bé no es van detectar canvis en la durada del SP, les alteracions en els paràmetres neurofisiològics MEPs han demostrat una relació significativa entre la gravetat del DAD y la funció motora. Des d'un punt de vista clínic, aquest estudi recolza que la neurofisiologia pot proporcionar informació valuosa, amb valor diagnòstic, complementari a l'examen clínic, en el TCE greu. Suggerim que en la recuperació de TCE greu, la recuperació motora i funcional podrien estar vinculades a la normalització dels mecanismes intracorticals i corticospinal. Els estudis longitudinals en pacients amb TBI seran de gran valor per avaluar aquesta hipòtesi addicional que, si es confirma, podria oferir marcadors indirectes de pronòstic i suggerir noves estratègies terapèutiques.

5.- BIBLIOGRAFIA

1. Abbruzzese G, Trompetto C (2002). Clinical and research methods for evaluating cortical excitability. *J Clin Neurophysiol* 19, 307-321.
2. Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G (1982). Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann Neurol* 12, 557-563.
3. Adams, JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, Mclellan DR (1989). Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology* 15, 49-59.
4. Blumbergs PC, Jones NR, North JB (1989). Diffuse axonal injury in head trauma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52, 838-841.
5. Butcher I, McHugh GS, Lu J, Steyerberg EW, Hernández AV, Mushkudiani N, Maas AI, Marmarou A, Murray GD (2007). Prognostic value of cause of injury in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 24, 281-286.
6. Catano A, Houa M, Noël P (1997). Magnetic transcranial stimulation: clinical interest of the silent period in acute and chronic stages of stroke. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105, 290-296.
7. Chistyakov AV, Soustiel JF, Hafner H, Elron M, Feinsod M (1998). Altered excitability of the motor cortex after minor head injury revealed by transcranial magnetic stimulation. *Acta Neurochir* 140, 467-472.
8. Chistyakov AV, Hafner H, Soustiel JF, Trubnik M, Levy G, Feinsod M (1999). Dissociation of somatosensory and motor evoked potentials in non-comatose patients after head injury. *Clin Neurophysiol* 110, 1080-1089.
9. Chistyakov AV, Soustiel JF, Hafner H, Trubnik M, Levy G, Feinsod M (2001). Excitatory and inhibitory corticospinal responses to transcranial magnetic stimulation in patients with minor to moderate head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70, 580-587.
10. Damron LA, Dearth DJ, Hoffman RL, Clark BC (2008). Quantification of the corticospinal silent period evoked via transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods* 173, 121-128.

11. De Beaumont L, Lassonde M, Leclerc S, Théoret H (2007). Long-term and cumulative effects of sports concussion on motor cortex inhibition. *Neurosurgery* 61, 329-336.
12. Fujiki M, Hikawa T, Abe T, Ishii K, Kobayashi H (2006). Reduced short latency afferent inhibition in diffuse axonal injury patients with memory impairment. *Neurosci Lett* 405, 226-230.
13. Gennarelli TA, Thibault LE, Graham DI. Diffuse axonal injury (1998): An important form of traumatic brain damage. *Neuroscientist* 4, 202-215.
14. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation (1995). Negative effects. *Adv Neurol* 67;107-113.
15. Jang SH, Cho SH, Kim YH, You SH, Kim SH, Kim O, Yang DS, Son (2005). Motor recovery mechanism of diffuse axonal injury: a combined study of transcranial magnetic stimulation and functional MRI. *Restor Neurol Neurosci* 23, 51-56.
16. Katz DI, White DK, Alexander MP, Klein RB (2004). Recovery of ambulation after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 85, 865-869.
17. Kiers L, Clouston P, Chiappa KH, Cros D (1995). Assessment of cortical motor output: compound muscle action potential versus twitch force recording. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97, 131-139.
18. Kiers L, Cros D, Chiappa KH, Fang J (1993). Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89, 415-423.
19. Kobayashi M, Pascual-Leone A (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2, 145-156.
20. Lezak MD (1995). *Neuropsychological assessment*. 3rd ed. Oxford University Press: NY.
21. Lopantsev V, Schwartzkroin PA (1999). GABAA-Dependent chloride influx modulates GABAB-mediated IPSPs in hippocampal pyramidal cells. *J Neurophysiol* 82, 1218-1223.
22. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R (2008). Moderate and severe traumatic brain injury in adults *Lancet Neurol* 7, 728- 741.
23. McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U (2006). The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 173, 86-93.
24. Mills VM, Nesbeda T, Katz DI, Alexander MP (1992). Outcomes for traumatically brain-injured patients following post-acute rehabilitation programmes. *Brain Inj* 6, 219-228.
25. Moosavi SH, Ellaway PH, Catley M, Stokes MJ, Haque N (1999). Corticospinal function in severe brain injury assessed using magnetic stimulation of the motor cortex in man. *J Neurol Sci* 164:179-186.
26. Murray CJL, Lopez AD (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349, 1498-1504.
27. Peña-Casanova J, Guardia J, Bertran-Serra I, Manero RM, Jarne A (1997). Shortened version of the Barcelona test (I): subtests and normal profiles. *Neurologia* 12:99-111.
28. Povlishock JT, Katz DI (2005). Update of neuropathology and neurological recovery after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 20, 76-94.
29. Rao V, Lyketsos C (2000). Neuropsychiatric sequelae of traumatic brain injury. *Psychosomatics* 41, 95-103.
30. Reid AE, Chiappa KH, Cros D (2002). Motor threshold, facilitation and the silent period in cortical magnetic stimulation. In: *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wasserman EM and Puri BK (eds). Oxford University Press Inc: NY, pps. 97-111.
31. Roick H, Giesen HJ von, Benecke R (1993). On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial motor cortex stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res* 94, 489-498.
32. Rossini PM, Berardelli A, Deuschl G, Hallett M, Maertens de Noordhout AM, Paulus W, Pauri F (1999). Applications of magnetic cortical stimulation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52, 171-185.
33. Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B (1998). Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 21, 1209-1212.
34. Steriade M, Gloor P, Llinás RR, Lopes de Silva FH, Mesulam MM (1990). Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 76, 481-508.
35. Steward O (1989). Reorganization of neural connections following CNS trauma. Principles and experimental paradigms. *J Neurotrauma* 6, 99-152.
36. Sorenson S, Kraus J (1991). Occurrence, severity, and outcomes of brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 6, 1-10.

37. Sugiyama K, Kondo T, Higano S, Endo M, Watanabe H, Shindo K, Izumi S (2007). Diffusion tensor imaging fiber tractography for evaluating diffuse axonal injury. *Brain Inj* 21, 413-419.
38. Wassermann EM (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 1996. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 108, 1-16.
39. Weber RJ (1997). Nerve conduction studies. In: Johnson EW, Pease WS, editors. *Practical Electromyography*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; p.131- 195.
40. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J (1999). Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 517: 591-597.
41. Willemsen-van Son AH, Ribbers GM, Verhagen AP, Stam HJ (2007). Prognostic factors of long-term functioning and productivity after traumatic brain injury: a systematic review of prospective cohort studies. *Clin Rehabil* 21, 1024-1037.
42. Xu J, Rasmussen IA, Lagopoulos J, Håberg A (2007). Diffuse axonal injury in severe traumatic brain injury visualized using high-resolution diffusion tensor imaging. *J Neurotrauma*. 24, 753-765.
43. Yasokawa YT, Shinoda J, Okumura A, Nakayama N, Miwa K, Iwama T (2007). Correlation between diffusion-tensor magnetic resonance imaging and motor-evoked potential in chronic severe diffuse axonal injury. *J Neurotrauma* 24, 163-173.