



Fundació
La Marató de TV3

XVII SIMPOSIUM

Lesiones medulares y cerebrales adquiridas



MAGNETOENCEFALOGRAFÍA (MEG) E IMÁGENES POR TENSOR DE DIFUSIÓN (DTI) DE LA CONECTIVIDAD CEREBRAL FUNCIONAL Y EFECTIVA EN TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Rafal Nowak

Centro Médico Teknon, Barcelona



1. Resumen

En el presente estudio se utilizó un enfoque integrado de neuroimagen multimodal con MEG y DTI para evaluar los cambios de la conectividad funcional y efectiva en los pacientes con daño cerebral. La muestra del estudio consistió en pacientes con TCE y un grupo de sujetos sanos. Todos los pacientes fueron examinados dos veces (antes y después de la rehabilitación). Los pacientes del estudio completaron un programa de neurorrehabilitación adaptado a las necesidades de cada individuo. A los pacientes y a los controles se les realizó una evaluación neuropsicológica, con el fin de establecer su estado cognitivo en múltiples funciones cognitivas. La evaluación de los cambios de la sustancia blanca se realizó con tensor de difusión (DTI); alteraciones de la activación cortical se detectaron con magnetoencefalografía (MEG).

El análisis de la conectividad de las redes cerebrales ha mostrado: pacientes con TCE presentan alteración de la conectividad funcional en comparación con los sujetos controles; reducción significativa global de la conectividad MEG en pacientes con TCE en comparación con los sujetos controles; disminución significativa de la conectividad de larga distancia y aumento significativo de la conectividad de corta distancia como resultado de la lesión cerebral. El alcance de la desconexión funcional se asoció con la gravedad de la lesión. La reducción de la conectividad MEG se origina en las neuronas de la sustancia gris que experimentan desaferenciación debida a una lesión axonal de los tractos de fibras de la sustancia blanca subyacente, que se manifestó en las imágenes con tensor de difusión (DTI) como la reducción de la anisotropía fraccional. La reorganización neuronal, indicada por los cambios de la conectividad cerebral, debida al proceso de rehabilitación integral, correlaciona con la recuperación cognitiva (como indica la evaluación neuropsicológica).

Este estudio demuestra que las alteraciones en la conectividad funcional de TCE se asocian con cambios neurológicos específicos de la red neuronal y ayuda a la comprensión de cómo el cerebro se reorganiza en respuesta a las intervenciones de entrenamiento y rehabilitación. Este estudio longitudinal tiene varias ventajas; la más importante es que permite la investigación de la evolución dinámica de MEG, de los parámetros DTI y la correlación con el resultado neuropsicológico. Los estudios longitudinales como el nuestro permiten la investigación de los patrones de respuesta neuronal a través del tiempo y pueden proporcionar información sobre los mecanismos

de recuperación después de una lesión cerebral subyacente. Además, una cuestión importante en la obtención de imágenes funcionales es si la reorganización encontrada también es responsable de la mejora funcional de los pacientes. Los cambios observados en las pruebas psicométricas de las funciones cognitivas después de la rehabilitación se interpreta generalmente como una señal de la eficacia del proceso de rehabilitación. Nuestros resultados proporcionados por MEG y los estudios de neuroimagen DTI muestran cambios fisiológicos localizados espacialmente y confirman la mejora. Además, la neuroimagen bimodal integrada puede proporcionar una evaluación de rehabilitación pre/post sensible y objetiva de la efectividad de la intervención de TBI, útil para la evaluación de la eficacia de la intervención.

Introducción y métodos

Este proyecto tenía como objetivo evaluar los cambios en los patrones de conectividad del cerebro (funcionales y efectivos), con la MEG y DTI, como métodos para evaluar la reorganización neuronal debida al proceso de rehabilitación después de un traumatismo craneoencefálico grave.

La muestra del estudio consistió en pacientes con TCE (25 sujetos) y un grupo de controles sanos (25 sujetos). Todos los pacientes de la muestra fueron examinados dos veces: antes y después de la rehabilitación (denominados PreR y PostR). Los sujetos controles fueron examinados una vez. Todos los pacientes del estudio completaron un programa de neurorrehabilitación adaptado a las necesidades de cada individuo. A los pacientes y a los controles se les realizó una evaluación neuropsicológica, con el fin de establecer su estado cognitivo en varias funciones cognitivas (atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas y las capacidades visuoespaciales), así como su funcionamiento en la vida diaria. Cambios en la sustancia blanca ha sido evaluados con tensor de difusión (DTI), alteración de la activación cortical fue evaluada con la MEG. Para el análisis de la densidad bipolar MEG se aplicó el método de la distribución de las fuentes de las ondas lentas neuromagnéticas (DD). Se ha aplicado índice ponderado de la fase (WPLI) (Vinck *et al*, 2011) en las bandas delta y alfa como medidas funcionales de la conectividad. Análisis DTI: Pre/Post análisis de los datos y la comparación de DTI en los grupos se realizaron utilizando la herramienta FSL (versión 4.1.8) (Smith *et al.*, 2004).

2. Resultados

Este estudio transversal y longitudinal de neuroimagen multimodal con magnetoencefalografía y DTI presenta las evidencias de cambios en el cerebro después de una lesión y recuperación en los pacientes que han sufrido una lesión cerebral traumática. Hemos encontrado diferencias, tanto transversales como longitudinales, en la activación cortical de la materia gris medida con la magnetoencefalografía y las lesiones en la sustancia blanca medidas con tensor de difusión entre los pacientes y los controles. El estudio transversal de MEG y DTI ha sido particularmente sensible y muestra grandes áreas de diferencia entre pacientes y controles. En el presente estudio, estamos demostrando que el cerebro en pacientes con TCE genera una señal magnética de ondas lentas patológica que se puede medir y localizar con la MEG. Los pacientes con PreR exhibieron la actividad MEG significativamente más lenta en la mayoría de las zonas de ambos hemisferios respecto al grupo control; esta diferencia fue especialmente pronunciada en las regiones frontal y parietal bilateral (figura 1). En cuanto a la conectividad funcional, pacientes PreR MEG exhibieron una disminución significativa en la conectividad interhemisférica en la banda alfa y el aumento significativo de la conectividad intrahemisférica en la banda delta en comparación con sujetos normales.

- Los resultados DTI mostraron una disminución de la FA y el aumento de MD en varias fibras principales. Todos los pacientes mostraron ondas lentas anormales en MEG y anomalías de la materia blanca en DTI; curiosamente, áreas de la materia gris que generan ondas lentas de cambios MEG DD estaban en la localización remota en las zonas de los cambios en la materia blanca. Además, hubo una correlación negativa entre la MEG DD y FA en pacientes PreR, y la correlación positiva entre DD y MD en pacientes PreR.
- En cuanto a los dominios de las funciones cognitivas medidas por batería neuropsicológica, los pacientes con TCE tenían menores puntuaciones en comparación con los sujetos controles (figura 2).
- Todas las regiones con anomalías MEG DD están comprendidas dentro de áreas adyacentes con diferencias de FA y MD significativos (figura 3).

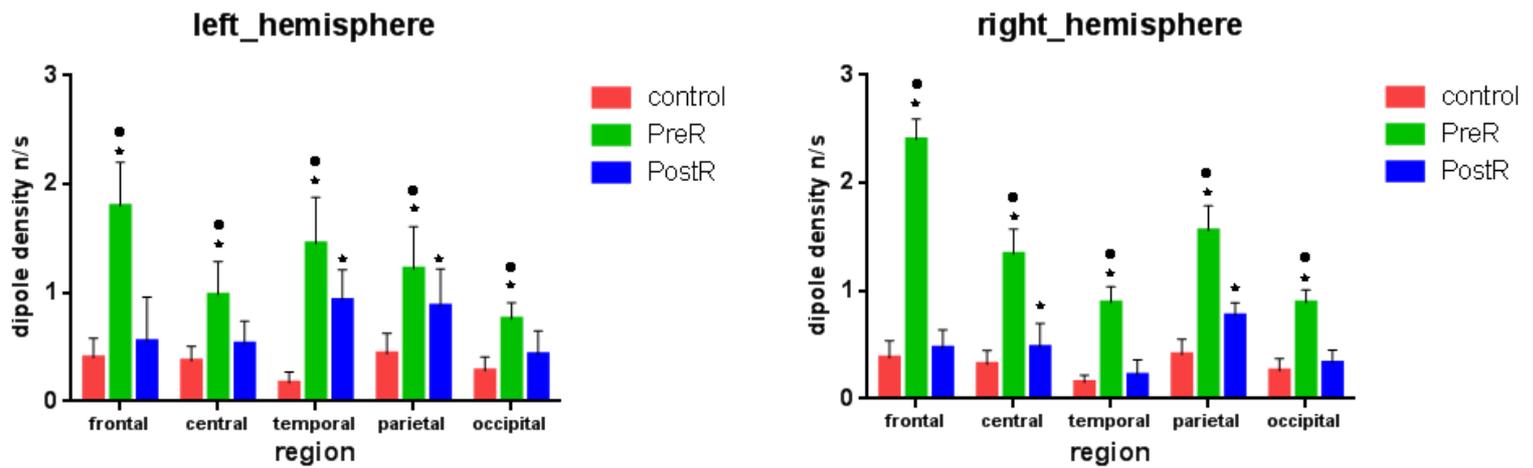


Figura 1. Distribución de DD en la banda de frecuencia delta, trazada por separado para PreR, PostR y grupo control (10 regiones de la estimación de la densidad de dipolos en el hemisferio izquierdo y derecho). El asterisco indica diferencias significativas con el grupo control y el punto indica diferencias estadísticas en tiempo PreR-PostR.

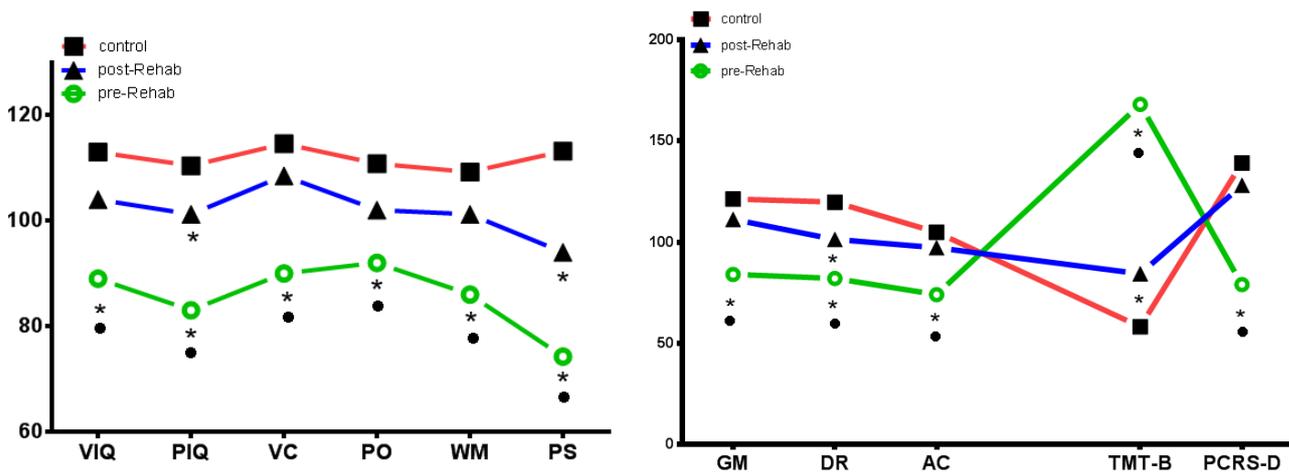


Figura 2. (A) Los resultados generales de WAIS III para PreR, PostR y grupo control. (B) Algunos índices de WMS-R y las puntuaciones neuropsicológicas para PreR, PostR y grupo control. VIQ-verbal IQ, VC-índice de comprensión verbal, PO-índice de organización perceptiva, WM-índice de memoria de trabajo, PS-índice de velocidad de procesamiento; GM-índice de la memoria general, DR-índice de recuerdo diferido, AC-atención, TMT-B-Trail Making Test B, PCRS-D-escala de puntuación de la vida diaria. El asterisco indica diferencias significativas con el grupo control y el punto indica diferencias estadísticas en tiempo PreR-PostR.

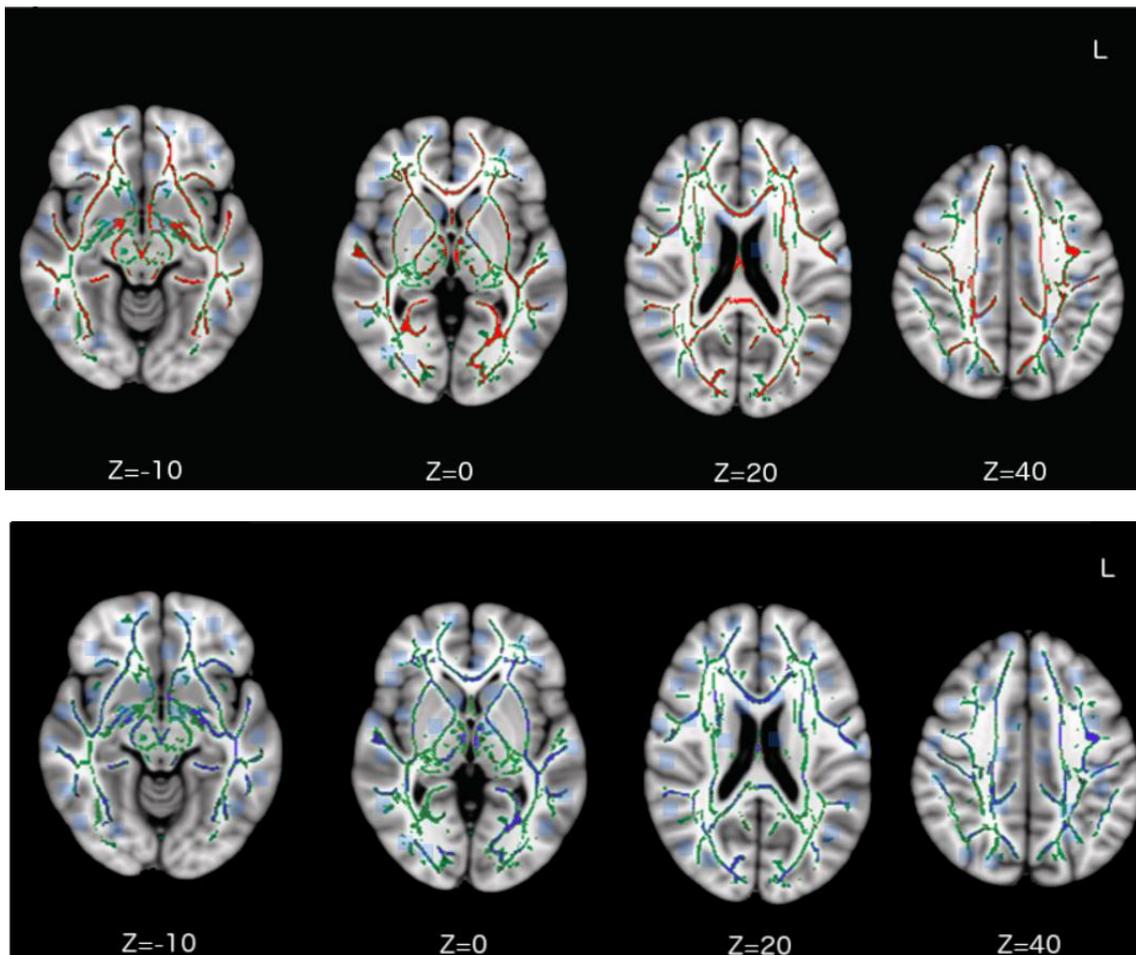


Figura 3. Datos vinculados DTI y MEG en una comparación transversal. TBSS anisotropía fraccional (A) y la DM (B) con MEG DD generadores de ondas lentas superpuestas en un cerebro estándar MNI 152T1. Las regiones de menor FA se muestran en rojo, las regiones de mayor MD se muestran en azul. Vóxeles violeta representan los generadores MEG de ondas delta (convención radiológica; $p < 0,05$ corregido para comparaciones múltiples).

Este trabajo, es el primer enfoque longitudinal multimodal de imágenes con MEG y DTI en pacientes con TCE.

En una evaluación longitudinal, pacientes con TCE han mostrado una tendencia general de mejora respecto al número de generadores de ondas lentas en comparación con PreR en todas las áreas del cerebro, alcanzando los valores de grupo control en casi todas las regiones. Por el contrario, hemos observado la reducción general de FA en la evaluación PreR-PostR en todas las áreas, con excepción de esplenio del cuerpo calloso y el fórnix, donde el análisis TBSS de la medida FA DTI mostró una reducción significativa de FA. Medidas DTI MD en las comparaciones longitudinales no mostraron cambios significativos MD, pero con clara tendencia a aumentar. Hemos encontrado

interesante el fenómeno, aunque el cerebro TBI parece experimentar varios cambios desventajosos en el tiempo de la sustancia blanca (sin cambio, o disminución de FA, aumentos de MD), la activación cortical de la materia gris medida con MEG y las funciones neuropsicológicas mejoran durante el mismo periodo de tiempo (figura 4). En especial después de la rehabilitación hemos observado una tendencia general hacia la mejora cognitiva. Todos los resultados (menos 4) estaban cerca de las puntuaciones obtenidas para el grupo control (con correlación negativa entre las puntuaciones de TMT-B, WM, PIQ y MEG DD). Por otra parte, los pacientes con TCE han exhibido un aumento significativo de la conectividad MEG de larga distancia en la banda alfa y la disminución significativa de la conectividad MEG de corta distancia (banda delta) en comparación con la medición PreR, con tendencia general hacia la mejora (se encontró la correlación positiva entre la conectividad de banda alfa y los cambios del índice de WM, y correlación negativa entre la conectividad delta y VC, PO, CIV y PCRS-D). Hemos obtenido la correlación negativa entre las puntuaciones PIQ y cambios en MEG DD en áreas: frontal izquierda, frontal derecha, regiones temporales izquierda y derecha. También ha sido significativa la correlación negativa entre los cambios del índice de WM y cambios DD en áreas: izquierda temporal y parietal, temporal y parietal derecha. Por otra parte, se encontró una correlación negativa entre los cambios del índice de TMT-B y cambios en DD en las áreas frontal izquierda y frontal derecha. Los índices de WM y el índice de GM correlacionan positivamente con la reducción de la FA en fórnix. Los cambios en la FA de PreR a Postr en fórnix correlacionan con cambios en DD en regiones frontal derecha y cambios temporales DD. Curiosamente, en la comparación MEG DTI las áreas de materia gris con mayor DD estaban localizadas en regiones posteriores del hemisferio izquierdo y derecho en proximidad de las regiones con la reducción DTI FA.

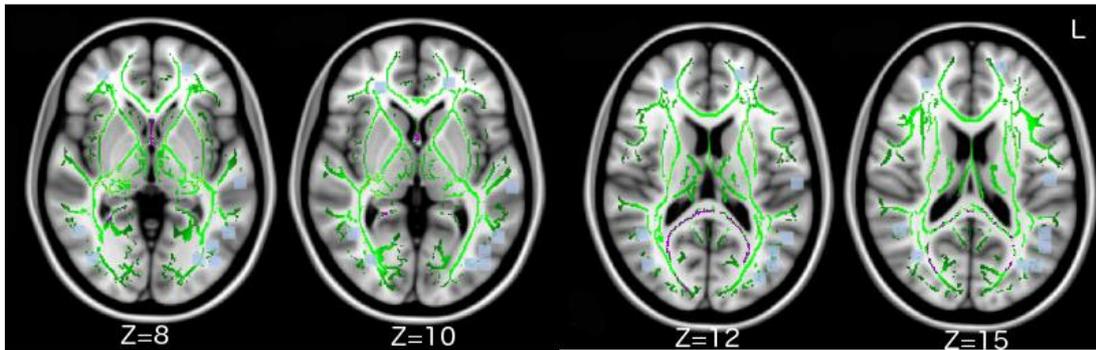


Figura 4. Conjunto de los datos MEG y FA DTI en la comparación longitudinal (PostR-PreR). Anisotropía fraccional TBSS con los generadores de ondas lentas MEG DD sobrepuestas en un cerebro normal MNI 152T1. Regiones de la reducción de la FA se muestran en púrpura, vóxels violeta representa los generadores MEG de las ondas delta (convención radiológica; $p < 0,05$ corregido para comparaciones múltiples).

Teniendo en cuenta los cambios longitudinales en DD MEG de las ondas lentas, la conectividad MEG y las pruebas cognitivas, sin cambios significativos generales simultáneos en la sustancia blanca de FA y MD, se sugiere que la recuperación de las funciones cerebrales facilitada por las técnicas de rehabilitación esta relacionada con la reorganización de las redes funcionales.

3. Relevancia y posibles implicaciones clínicas de los resultados finales obtenidos

Este estudio longitudinal tiene varias ventajas:

- Permite la investigación de la evolución de la dinámica de MEG y de los parámetros del DTI; y la correlación con los resultados neuropsicológicos en la evaluación previa y posterior a la rehabilitación.
- Los estudios longitudinales como el nuestro permiten la investigación de los patrones de respuesta neural a través del tiempo y pueden proporcionar información sobre los mecanismos de recuperación después de una lesión cerebral subyacente.
- Además, una cuestión importante en la imagen funcional es si la reorganización encontrada también es responsable de la mejora funcional de los pacientes. Los

cambios observados en la pruebas psicométricas de las funciones cognitivas después de la rehabilitación se interpreta generalmente como una señal de la eficacia del proceso de rehabilitación. Nuestros resultados proporcionados por MEG y los estudios de neuroimagen DTI muestran cambios neurofisiológicos localizados espacialmente y confirman la mejora con la rehabilitación (particularmente con MEG). Por otra parte, la neuroimagen multimodal integrada puede proporcionar una información sensible y objetiva en la evaluación previa y posterior a la rehabilitación sobre la eficacia de la intervención en los pacientes con TCE.

4. Publicaciones y comunicaciones derivadas de esta investigación

Rafal Nowak

Magnetoencephalography and TBI.

4th Annual Meeting of the Catalan Neurophysiology Society (Barcelona, 10.04.2012).

Rafal Nowak

Magnetoencephalography

III Congreso de la Sociedad Española de Neurocirugía Funcional y Esteotáctica. 14-15 de noviembre, 2013, Barcelona

Rafal Nowak, Sandra Giménez;

Magnetoencephalography brain connectivity patterns in traumatic brain injury.

Clinical Neurophysiology; abstracts of the 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) of the IFCN, March 20–23, 2014, Berlin, Germany and 58th Annual Meeting of the German Society for Clinical Neurophysiology and Functional Imaging (DGKN).

Rafal Nowak, Sandra Giménez

Brain connectivity patterns in traumatic brain injury - preliminary MEG results.

9th FENS Forum of Neuroscience. 5-9 julio 2014, Milán. Italia.

R.Nowak, S.Gimenez, A. Leist, A. Santana, A. Mora, G. Graetz.
MEG and DTI evidences of brain changes after traumatic brain injury and recovery.
International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography. 23-26
junio 2015, Hèlsinki, Finlandia.

R.Nowak, S.Gimenez, A. Leist, A. Santana, A. Mora, G. Graetz.
*Magnetoencephalography (MEG) and Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging
(DTI) of functional and effective brain connectivity in Traumatic Brain Injury (TBI).*
The 15th European Congress on Clinical Neurophysiology, Brno, República Checa.

Carolina Migliorelli, Joan Alonso, Sergio Romero, Miguel Mananas, Rafal Nowak and
Antonio Russi,
*Automatic BSS-based filtering of metallic interference in MEG recordings: definition and
validation using simulated signals.*
Journal of Neural Engineering (factor de impacto: 3.3). 05/2015; 12:046001. d
oi: 10.1088/1741-2560/12/4/046001

R.Nowak, S.Gimenez, A. Leist, A. Santana, A. Mora, G. Graetz
*Diffusion tensor imaging and magnetoencephalography study in traumatic brain injury
patients.*
Neurology (en revisión 2016);

R.Nowak, A. Santana, A. Leist, S. Gimenez, A. Mora, G. Graetz
Neuroimaging with MEG and DTI during recovery from TBI.
Journal of Neurotrauma (en revisión 2016);