

38. Jobert M, Poiseau E, Jähnig P, et al. Topographical analysis of sleep spindle activity. *Neuropsychobiology* 1992; 26: 210-7.
39. Michel CM, Lehmann D, Henggeler B, Brandeis D. Localization of the sources of EEG delta, theta, alpha and beta frequency bands using the FFT dipole approximation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 82: 38-44.
40. Fernández-Bouzas A, Harmony T, Galán L, et al. Comparison of Z and multivariate statistical brain electromagnetic maps for the localization of brain lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 95: 372-80.

**CARTOGRAFÍA CEREBRAL DURANTE EL SUEÑO:
REVISIÓN CRÍTICA DE LA LITERATURA**

Resumen. Introducción. La cartografía cerebral en frecuencia aporta una valiosa información acerca de la distribución topográfica de la actividad EEG en cualquier estado de activación cerebral. La posibilidad de conjugar información espectral y topográfica convierte a esta técnica en una útil herramienta para el estudio de la actividad cerebral durante el sueño, dada la gran variedad de patrones rítmicos y eventos fásicos que durante éste tienen lugar. Desarrollo. Con este trabajo se pretendió realizar una revisión de los estudios que aplicaron esta técnica durante el sueño con el fin de destacar aquellos aspectos relevantes de cara a su utilización e interpretación de los resultados. Debido a una incorporación reciente de la cartografía cerebral en el estudio del sueño, las pautas metodológicas seguidas en los escasos estudios donde ha sido utilizada son altamente variables. Este hecho imposibilita en gran medida cualquier tarea de comparación y extracción de resultados con garantías de fiabilidad. Conclusiones. La utilización de diferentes técnicas de análisis de la actividad cerebral durante el sueño (análisis espectral, coherencia, transformada de wavelets, e incluso los potenciales evocados) junto con la representación topográfica de la misma aportaría, cuando menos, un conocimiento más profundo del comportamiento electrofisiológico, tanto normal como patológico, del 'cerebro dormido' [REV NEUROL 1999; 28: 417-23].

Palabras clave. Análisis espectral. Cartografía cerebral. Electroencefalograma cuantitativo. Humanos. Metodología. Sueño.

41. Valdés-Sosa P, Valdés-Sosa M, Carballo JA, et al. qEEG in a public health system. *Brain Topogr* 1992; 4: 259-66.
42. Santamaría J, Chiappa KH, eds. The EEG of drowsiness. New York: Demos Publications; 1987.
43. Atienza M, Cantero JL, Gómez CM. The mismatch negativity component reveals the sensory memory during REM sleep in humans. *Neurosci Lett* 1997; 237: 21-4.
44. Brualla J, Romero MF, Serrano M, et al. Auditory event-related potentials to semantic priming during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 283-90.

**CARTOGRAFIA CEREBRAL DURANTE O SONO:
REVISÃO CRÍTICA DA LITERATURA**

Resumo. Introdução. A cartografia cerebral proporciona frequentemente dados valiosos acerca da distribuição topográfica da actividade EEG em qualquer estado de activação cerebral. A possibilidade de conjugar informação espectral e topográfica converte esta técnica numa instrumento útil no estudo da actividade cerebral durante o sono. Durante este, ocorre grande variedade de padrões rítmicos e eventos fásicos. Desenvolvimento. Com este trabalho pretendeu-se realizar uma revisão dos estudos que aplicaram esta técnica durante o sono com a finalidade de destacar os aspectos relevantes na utilização e interpretação dos resultados. Debido a uma incorporação recente da cartografia cerebral no estudo do sono, os padrões metodológicos seguidos nos escassos estudos onde foi utilizada são altamente variáveis. Este facto impossibilita em grande medida qualquer tarefa de comparação e extracção de resultados com garantias fiáveis. Conclusões. A utilização de diferentes técnicas de análise da actividade cerebral durante o sono (análise espectral, coerência, transformada de wavelets, e inclusivamente os potenciais evocados) juntamente com a representação topográfica da mesma, proporcionariam, pelo menos, um conhecimento mais profundo do comportamento electrofisiológico, tanto normal como patológico, do 'cérebro adormecido' [REV NEUROL 1999; 28: 417-23].

Palavras chave. Análise espectral. Electroencefalograma quantitativo. Humanos. Metodologia. Sono.

Secuelas neuropsicológicas de los traumatismos craneoencefálicos

C. Junqué

NEUROPSYCHOLOGICAL SEQUELAE OF HEAD INJURY

Summary. Introduction and development. Traumatic brain injury (TBI) neuropsychological sequelae are consequence of the combination of focal and diffuse cerebral lesions. Foci of concussion usually involves frontal lobes. Fronto-basal lesions produces important changes in mood, personality and behavior, and dorsolateral lesions impairment of executive functions (lack of planning, flexibility and use of strategies). Left temporal concussion can produce aphasia. Hippocampal and parahippocampal atrophy are essentially responsible of memory dysfunctions. Diffuse axonal damage is related to impairment of attention, speed of mental processing and frontal lobe functions. The development of neuroimaging techniques, especially tridimensional magnetic resonance acquisition and analysis, allows accurate anatomo-functional correlates. Genetic variables can explain in part individual differences in the degree of memory impairment and the relationship of TBI with Alzheimer's disease. Conclusions. The TBI percussion model performed in rat and mouse allows the study of the interrelationship among structural damage, memory changes, genetic factors, and the effects of pharmacological treatment [REV NEUROL 1999; 28: 423-9].

Key words. Genetics. Memory. Neuroimaging. Neuropsychology. Traumatic brain injury.

INTRODUCCIÓN

Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) constituyen un importante problema de salud ya que son la causa más común de

incapacidad neurológica acompañada de una larga esperanza de vida.

Entre los supervivientes al traumatismo, un considerable nú-

Recibido: 15.10.98. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 29.10.98.
Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica. Universitat de Barcelona. España.

Correspondencia: Dra. Carme Junqué. Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica. Universitat de Barcelona. Passeig de la Vall

d'Hebron, 171. E-08035 Barcelona. E-mail: cjunque@psi.ub.es

Agradecimientos: Este trabajo ha sido subvencionado por la Generalitat de Catalunya 1997-SGR 00302 y DGICYT PM-95 0104.

© 1999, REVISTA DE NEUROLOGÍA

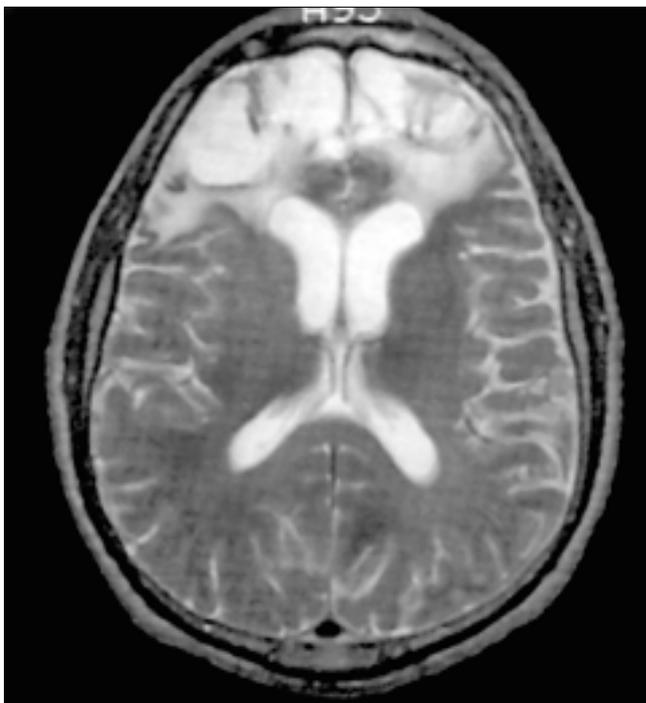


Figura 1. Contusión bifrontal orbital. Estas lesiones se asocian a conductas delictivas y adictivas. Producen el síndrome de pseudopsicopatía.

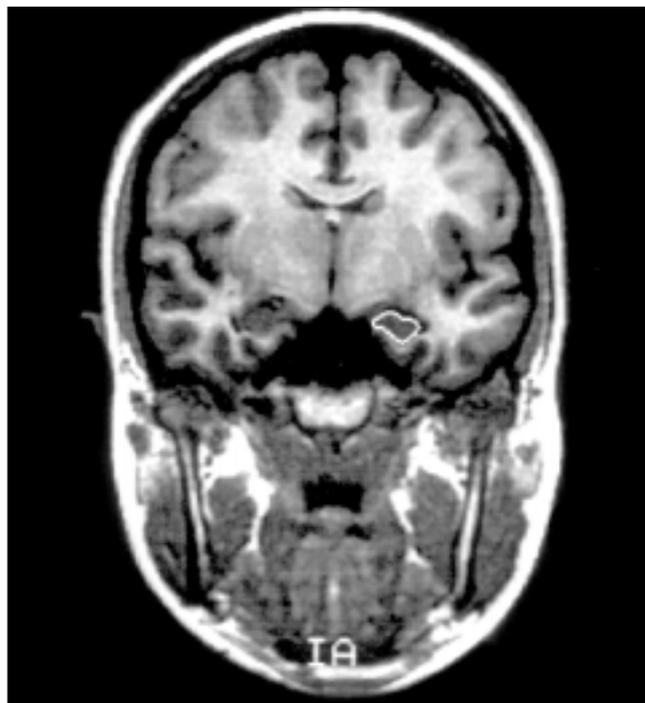


Figura 2. Imagen de resonancia magnética potenciada en T₁. Corte coronal en el que se puede observar y medir el hipocampo mediante sistemas de análisis semiautomático. El hipocampo es la estructura cerebral más directamente relacionada con la capacidad de memorizar nueva información.

mero de ellos queda con importantes secuelas que impiden el retorno a las actividades anteriores o imposibilitan el avance académico, profesional y social. Las repercusiones son distintas según la etapa del desarrollo. En niños, el rendimiento escolar es insuficiente a pesar de poseer niveles intelectuales normales o incluso superiores. Los adolescentes, además de fracasar en su rendimiento académico, lo hacen en la vida social (amistades, relaciones intersexuales, etc.) y profesional (permanencia en empleos). Los adultos tienen dificultades de reinserción laboral y son frecuentemente despedidos de sus trabajos tras el intento de reinserción. Los problemas matrimoniales y de convivencia familiar son muy frecuentes [1,2]. Finalmente, también se ha documentado el riesgo de deterioro acelerado en la vejez a causa de antecedentes de TCE [3].

La calidad de vida de los pacientes que sobreviven al TCE es altamente dependiente del grado de afectación neuropsicológica. Las secuelas intelectuales de los TCE incapacitan la reintegración social y ocupacional en mayor grado que las de tipo físico [2]. Después de un traumatismo grave o moderado todos los pacientes presentan alteraciones cognitivas en la memoria, la coordinación motora fina y el lenguaje. Aunque se observa una notable mejoría al año de evolución, los déficit de memoria acostumbran a persistir [4]. Dos años después del traumatismo, el 84% de los pacientes que sufrieron TCE grave explican déficit residuales en su funcionamiento cognitivo. Las cinco quejas más frecuentes son problemas de memoria, irritabilidad, lentitud, falta de concentración y fatiga [5]. A los seis años, el 70% de una serie de 100 pacientes con TCE grave presentaban trastornos neuropsicológicos; entre ellos el más frecuente era el de la memoria en un 56,5%, seguido del enlentecimiento en el procesamiento de la información [6].

La evaluación neuropsicológica permite detectar los déficit en la atención, la memoria, la velocidad, las funciones ejecutivas y

la personalidad, que, en muchos casos, son la causa de los fracasos académicos, profesionales, socioculturales y sociofamiliares referidos [2].

EFFECTOS FOCALES DE LOS TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS

Los efectos neuropsicológicos focales de los TCE (afasias, apraxias, agnosias, alexias, acalculias y amnesias, síndrome frontal, etc.) son esencialmente consecuencia de la presencia de contusiones y laceraciones debidas al efecto del impacto inmediato, a hemorragias intraparenquimatosas extensas o a infartos en zonas limítrofe como consecuencia de situaciones de hipoxia. Dependiendo de la etiología del TCE se dan de forma más frecuente en una u otra localización.

Las contusiones más frecuentes se observan en ambos polos frontales y temporales [7] y se producen por los efectos de choque de la cabeza contra el cráneo (mecanismo de aceleración). La focalidad neuropsicológica más frecuente en estos casos consiste en cambios conductuales y de personalidad como consecuencia de la lesión bifrontal (Fig. 1), puesto que los polos de los lóbulos temporales constituyen corteza paralímbica que no está implicada en las funciones cognitivas complejas. En lesiones extensas basales mediales se puede producir un cuadro denominado 'pseudopsicopatía' en cuanto que parcialmente asemeja el trastorno psiquiátrico primario denominado psicopatía o trastorno antisocial. La sintomatología observable se parece parcialmente a la descrita ya en 1848 en el caso de Phineas Gage [8]. Básicamente consiste en desinhibición, falta de control emocional, risa fácil, inadecuación social, obsesiones, falta de responsabilidad, distractibilidad, infantilismo, hiperactividad e hiperreactividad.

En niños, el TCE frontal produce marcados déficit conductua-



Figura 3. Dilatación ventricular. La superficie de los cuerpos de los ventrículos laterales es una buena medida de atrofia axonal difusa y correlaciona con el deterioro neuropsicológico.

les a corto y largo plazo tales como impulsividad, auto y hetero-agresividad, conductas delictivas y adictivas, así como incapacidad para el aprendizaje normal de las destrezas psicosociales necesarias para la adaptación [9-11]. Grattan y Eslinger [12], tras la revisión de la literatura de las lesiones frontales durante la infancia, concluyen que algunas de las alteraciones neuropsicológicas no aparecen inmediatamente después del TCE, sino muchos años después, en el período de la vida en el que las demandas ambientales hacen emerger la función deficiente. Por ejemplo, aparecen déficit tardíos en la conducta maternal o en las habilidades para conservar un empleo.

Las lesiones con impacto lateral en la corteza frontal o lateral (motocicletas, bicicletas, atropellos, etc.) acostumbran a producir déficit neuropsicológicos más reversibles, en especial si no existe una lesión contralateral por contragolpe. Por ejemplo, la incidencia de afasia tras TCE en adultos es baja (alrededor del 10% de los casos) [13] y tiene un relativo buen pronóstico. La anomia es probablemente el déficit lingüístico más frecuente [14].

La afasia traumática debe diferenciarse de la disartria, que está presente a menudo en TCE graves con daño axonal difuso y largo período de coma. El trastorno en este caso no es del lenguaje sino del habla y es secundario a un déficit motor más generalizado.

La amnesia postraumática es muy frecuente en los TCE graves y moderados, así como los déficit permanentes de memoria. La afectación de la memoria está en relación con el daño cerebral de las estructuras límbicas (hipocampo, circunvolución parahipocámpica y fórnix) [15] producido por distintos mecanismos tales como las hemorragias, los efectos isquémicos relacionados con la hipoxia y los efectos de muerte neuronal por excitotoxicidad [16-19]. En la figura 2 se puede observar el sistema de análisis cuantificado del hipocampo.

El rendimiento en memoria de los pacientes con TCE se en-

cuentra mucho más alterado que las funciones intelectivas generales y afecta en especial a la memorización a largo plazo o consolidación de la información [20,21]. Se pueden diferenciar tres grandes déficit en memoria: 1. Déficit en la capacidad de procesamiento de la información; 2. Déficit en la capacidad de almacenar información en la memoria a largo plazo, y 3. Déficit en la capacidad de recuperar información almacenada. La afectación de estas capacidades de forma diferencial puede corresponderse a la combinación de lesiones en la neocorteza, el hipocampo, los ganglios basales o la sustancia blanca.

EFFECTOS DIFUSOS DE LOS TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS

En el denominado daño cerebral difuso o lesión axonal difusa, las lesiones axonales en la sustancia blanca se acompañan habitualmente de microhemorragias atribuibles a rupturas de pequeños vasos. En el 80% de los pacientes existen, además, lesiones hipóxicas en el hipocampo; en el 79%, lesiones hipóxicas en los ganglios basales y en el 46% de los casos, en la corteza cerebral. Es decir, en el TCE grave difuso coexisten lesiones focales con lesiones difusas en la mayoría de los casos [22].

Las lesiones axonales difusas van acompañadas siempre de inconsciencia en el momento del impacto y, a menudo, se siguen de larga duración del coma [22]. En estos casos, la duración del coma es mejor indicador de la gravedad del TCE que la puntuación mínima obtenida en la escala de coma de Glasgow (ECG) en el momento del ingreso.

Una vez dañado, el axón puede retraerse y degenerar hacia el cuerpo celular produciendo la muerte neuronal (degeneración retrógrada), o degenerar en dirección distal al cuerpo celular (anterógrada). En este último caso se puede desaferentizar la neurona postsináptica, provocando cambios metabólicos y produciendo también muerte neuronal. Todo ello conduce a la atrofia cerebral difusa que en neuroimagen se manifestará por dilatación de los surcos cerebrales y dilatación ventricular [23].

Las fuerzas rotacionales que pueden estirar y romper los axones producen también muerte celular. En estos casos se observan microhemorragias debidas a la ruptura de los capilares que se sitúan esencialmente en los límites de la sustancia blanca y gris de las regiones frontales y temporales [24].

Por otro lado, las lesiones axonales difusas que resultan de los efectos de los mecanismos de aceleración-desaceleración se han asociado a disfunciones neuropsicológicas. Las lesiones en la sustancia blanca interfieren el funcionamiento normal del sistema reticular activador ascendente-lóbulo frontal. Ello comporta la afectación de un conjunto de funciones relacionadas con el lóbulo frontal tales como la atención y la motivación [7].

En la línea de estudios patogénicos del laboratorio de Ommaya, Gennarelli et al [17,25] utilizaron un modelo de aceleración sobre la cabeza de 45 monos sin impacto, manipulando la velocidad y tres direcciones de la aceleración: sagital, lateral y oblicua. Así, estudiaron los efectos de las variables aceleración y rotación del impacto en los TCE sobre la duración del coma y los hallazgos neuropatológicos. Este modelo permite producir coma prolongado y posibilita, además, reproducir en monos el espectro de la inconsciencia traumática descrita en humanos. De este modo, mediante la manipulación de la magnitud, duración y dirección de la aceleración, el coma varía en profundidad y duración. El grado 3 es idéntico al daño cerebral difuso. En él se hallan lesiones axonales tales como la retracción axonal, y hemorragias en el

tronco y cuerpo calloso. Días después aparecen agrupaciones de microglía y meses más tarde la sustancia blanca se reduce y se manifiesta la degeneración de fibras largas. También se observan lesiones en el hipocampo que son independientes de los mecanismos hipóxicos.

Los mecanismos de aceleración *grosso modo* producen únicamente leves contusiones frontales o temporales y pequeñas hemorragias en los espacios subaracnoideos o subdurales. Sin embargo, las principales alteraciones son microscópicas. Las lesiones axonales difusas constituyen el hallazgo más frecuente. En el grado 1 los hallazgos se limitan a los cambios en la sustancia blanca parasagital; en el grado 2, además de lo anterior, se observan degeneraciones en el cuerpo calloso, y en el grado 3 los cambios en la sustancia blanca son más graves además de observarse lesiones en el pedúnculo cerebelar superior. El grado 3 se relaciona con lesiones producidas por la aceleración lateral. Siempre que se producen lesiones macroscópicas en los pedúnculos o en el cuerpo calloso, existe además daño axonal difuso en la sustancia blanca [17].

Las lesiones difusas neuropsicológicamente producen alteraciones de la atención y la velocidad evaluadas objetivamente mediante tareas de tiempo de reacción, que poseen un valor predictivo sobre la capacidad de conducción de vehículos [26]. El entecimiento puede derivar de la pérdida de sustancia blanca, de la pérdida neuronal difusa o de lesiones focales en los ganglios basales. Mediante estudios de tiempo de reacción, Van Zomeren et al [27,28] encontraron que no sólo éste sino también el tiempo de decisión se halla entecido en los pacientes con TCE.

Los déficit de atención y concentración se encuentran entre los síntomas más comunes tras TCE graves, aunque están también presentes en los TCE leves. Los pacientes se quejan de distractibilidad y de dificultades para atender a más de un elemento a la vez. Se han descrito trastornos en distintas esferas de la atención: atención selectiva o focalizada, atención dividida y atención sostenida [29].

PARÁMETROS DE NEUROIMAGEN DE UTILIDAD EN NEUROPSICOLOGÍA

Los estudios de neuroimagen son esenciales para evaluar los efectos de los TCE ya que aportan datos relevantes estructurales y funcionales. El conocimiento de los elementos celulares de la enfermedad permite, además, extrapolaciones sobre los observados en neuroimagen [23].

La dilatación ventricular es una secuela común en el TCE grave fácilmente evidenciable, resulta clínicamente visible entre el 40 y el 80% de los casos [30]. La dilatación ventricular marcada puede apreciarse bien dentro de los primeros días tras el TCE, o bien de forma más tardía, y ello tener distinta significación clínica. Así, en el caso de las hemorragias intraventriculares o subaracnoideas se puede apreciar de forma muy precoz ya que ésta puede deberse a una obstrucción compensada del LCR. La dilatación ventricular más tardía en los traumatismos difusos probablemente deriva de la lesión axonal difusa, de ahí su frecuente correlación con la duración del coma. También contribuyen a la dilatación ventricular las lesiones hipóxico-isquémicas. La dilatación ventricular en los casos de dilatación tardía correlaciona más con el estado neuropsicológico de los pacientes que los casos de dilatación precoz [31]. Los datos de dilatación a los 15 días pueden poseer ya un valor predictivo de atrofia cortical difusa, pues no difieren de los obtenidos transcurridos 16 meses [32].

La cuantificación de la dilatación ventricular, llevada a cabo

mediante métodos de análisis semiautomáticos, permite además el estudio de sus correlaciones con las variables clínicas (Fig. 3). Levin et al [33,34] hallan correlación con la duración del coma y el estado clínico del paciente, y también con el rendimiento en memoria. La dilatación ventricular y la presencia de hemorragias en la sustancia blanca son parámetros de la tomografía computarizada (TC) que correlacionan con la presencia de secuelas neuropsicológicas, en especial con el rendimiento en memoria [35,36]. La razón volumen ventricular/cerebro y el grado de atrofia cortical correlacionan negativamente con el rendimiento en la memoria y las funciones visuoespaciales [37].

Dado que en los TCE difusos graves se produce una pérdida de sustancia blanca, las imágenes de resonancia magnética (RM) son idóneas para la visualización de las lesiones cerebrales no detectables mediante TC. Las RM detectaron lesiones cerebrales en el 88% de los pacientes en una muestra de 94 sujetos con TCE de distinta gravedad [21].

Las RM potenciadas en T₂ son superiores a la TC en el diagnóstico de contusiones no hemorrágicas [38]. La atrofia del cuerpo calloso también puede fácilmente evidenciarse mediante RM. En un estudio de 32 pacientes con TCE moderado o grave se hallaron reducciones del cuerpo calloso en relación con sujetos controles, y los índices de atrofia del cuerpo calloso correlacionan significativamente con la cronicidad del TCE y el grado de dilatación ventricular. Las determinaciones de la atrofia del cuerpo calloso mediante RM pueden reflejar la gravedad de las lesiones axonales difusas [34].

Las imágenes de RM permiten cuantificaciones de una gran variedad de estructuras neuroanatómicas y de lesiones cerebrales focales mediante la utilización de reconstrucciones de imágenes bidimensionales y tridimensionales. Las reconstrucciones tridimensionales en pacientes con TCE revelan cambios estructurales en la corteza frontal y temporal, así como una dilatación ventricular y atrofia hipocámpica. Esta tecnología permite determinaciones precisas de la extensión y gravedad de los cambios neuroanatómicos y relacionarlos con los cambios cognitivos y conductuales [39].

Los estudios volumétricos de RM indicativos de atrofia difusa (dilatación ventricular, en especial del III ventrículo) realizados en períodos subagudos (más de 70 días tras el TCE) pueden predecir el resultado neuropsicológico final [40].

Las investigaciones de los correlatos RM y exploración neuropsicológica han permitido relacionar el daño de estructuras concretas con los cambios específicos detectados en determinadas áreas cognitivas. La alteración del tiempo de reacción se relaciona con los cambios en la sustancia blanca y las dificultades de transferencia visual con la degeneración del cuerpo calloso [33]. La atrofia hipocámpica correlaciona con las alteraciones de memoria verbal [41].

Existen también resultados de correlación neuropsicología-neuroimagen negativos. Primus et al [42] midieron el estriado de 46 pacientes con TCE como posible índice del patrón del deterioro neuropsicológico subcortical, pero no hallaron diferencias respecto al grupo control ni correlación con las pruebas neuropsicológicas sugestivas de deterioro 'fronto-subcortical'.

Los estudios mediante SPECT y PET completan la información estructural evidenciada a través de RM. Estos estudios son capaces de detectar mayores anomalías especialmente en los TCE leves; además, el contraste entre el metabolismo cerebral anterior y posterior correlaciona de forma más consistente con las alteraciones neuropsicológicas que la clásica razón ventricular obtenida mediante TC o RM [43,44].

FACTORES INFLUYENTES EN EL CURSO DE LOS TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS

Entre los factores que pueden influir en las secuelas neuropsicológicas del TCE mencionaremos la edad, la presencia de deterioro previo y los factores genéticos.

Respecto a la edad, la creencia común del buen pronóstico de los niños con lesiones cerebrales está totalmente infundada [45]. Siguiendo la clasificación de la ECG, determinada entre los 5 y los 7 años tras TCE en niños con antecedentes de dicha patología grave, se halló que el 18% tenía una grave incapacidad, en un 55% ésta era moderada y sólo un 27% fueron definidos con el criterio de buen resultado. El 70% de estos niños requirieron educación especial [46]. La escala ECG resulta insuficiente para detectar secuelas de los TCE, con lo que probablemente este 27% de buen resultado es falso, ya que una exploración neuropsicológica fina podría evidenciar déficit sutiles incapacitantes.

A pesar de que los niños obtienen mejor pronóstico respecto a los adultos en cuanto a supervivencia [47], éste resulta mucho peor en cuanto a las secuelas neuropsicológicas. Así, aunque las lesiones focales en niños se compensan mejor que en adolescentes o adultos, el daño difuso se tolera peor [48].

La edad avanzada supone un mayor riesgo de muerte tras TCE, en especial en pacientes con demencia. Ello es atribuible a la mayor susceptibilidad a sufrir hematomas subdurales [49]. Por otro lado, se ha sugerido que los antecedentes de TCE constituyen un factor de riesgo para la aparición de demencia. De hecho, se conoce desde hace varias décadas que el politraumatismo o microtraumatismo repetido puede comportar demencia; este hecho se ha demostrado en la denominada demencia pugilística o encefalopatía progresiva de los boxeadores [50]. Los depósitos de la proteína beta amiloide (beta A), que desempeñan una función en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, se encuentran en la demencia pugilística y el 30% de los pacientes fallecidos tras TCE. La presencia del alelo 4 de la apolipoproteína E (Apo E) es un fuerte factor de riesgo para padecer la enfermedad de Alzheimer, y existe la evidencia de que la Apo E está directamente implicada en los depósitos de beta A [51]. Jordan et al [52] evaluaron la relación entre Apo E y las lesiones traumáticas en púgiles. Los boxeadores con un alelo epsilon 4 presentaban, de forma significativa, mayores puntuaciones de afectación neurológica medida con una escala de lesión cerebral crónica. Todos los boxeadores con afectación neurológica grave tenían al menos un alelo epsilon 4. Además, se ha demostrado que la frecuencia del alelo epsilon 4 de Apo E en TCE con depósitos de beta A es muy elevada (0,52) y similar a la de la enfermedad de Alzheimer (EA) [51]. El alelo 4 de Apo E y el TCE actúan de forma sinérgica en pacientes con EA. Los efectos biológicos del TCE incrementan el riesgo de sufrir dicha enfermedad en portadores del alelo 4 de Apo E [53].

El ratón deficiente para la apolipoproteína E y el paradigma experimental de TCE se han utilizado para examinar el papel de la apolipoproteína E en la susceptibilidad a sufrir daño cerebral y en la capacidad de reparación. Una muestra de ratones deficientes para la Apo E fue examinada de sus funciones neurológicas (déficit motores) y neuropsicológicas (capacidad de aprendizaje espacial); además, se estudiaron los cambios histológicos del hipocampo. La ejecución en el laberinto de agua de Morris fue más deficiente en el ratón deficiente para Apo E en comparación con los controles lesionados de forma similar. El examen histopatológico mostró también una mayor pérdida celular del hipocampo en el ratón deficiente de Apo E. Ello indica que esta apolipoproteína desempeñaría un papel protector para la presencia de lesiones cerebrales [54].

APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS A LOS DÉFICIT NEUROPSICOLÓGICOS TRAS TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

La rehabilitación neuropsicológica en los TCE en las décadas 70-80 se focalizó esencialmente en los trastornos del lenguaje y del habla; posteriormente, se fueron introduciendo terapias más dirigidas hacia la mejoría de la atención, las funciones perceptivas, la velocidad y la memoria. En este sentido, el uso de microordenadores ha sido un elemento útil para la estimulación de las funciones cognitivas [55].

Por otro lado, la terapia farmacológica se sustenta cada vez más en el estudio experimental en modelos animales del TCE. Los modelos experimentales en animales han experimentado un notable avance en la última década. Los modelos de tipo biológico permiten estudiar los cambios morfológicos, vasculares, metabólicos y moleculares [56]. Estas investigaciones han contribuido al incremento del conocimiento científico fisiopatológico y, a la vez, han aportado bases para la investigación farmacológica.

Debido a las limitaciones propias de la filogenia, en neuropsicología el modelo animal en ratas y ratones está limitado. El escaso desarrollo estructural de regiones corticales y su especialización funcional hacen impracticable el modelo para alteraciones neuropsicológicas postraumáticas, como pueden ser las del lenguaje o funciones ejecutivas. Por el contrario, la experimentación en estos mamíferos constituye un excelente modelo para el estudio de las alteraciones de la memoria y sus sustratos neuroanatómicos y neuroquímicos.

Tanto la desafrentización como la excesiva neuroexcitación son mecanismos que contribuyen a la morbilidad a largo plazo del TCE, especialmente en el ámbito de la memoria [57]. Según esto, se plantean diversas aproximaciones farmacológicas dirigidas a evitar el daño cerebral por excitotoxicidad, a incrementar el tono cerebral o a compensar los déficit en neurotransmisión.

En 1992, Hamm et al [58] aplicaron el modelo de TCE experimental en ratas para investigar los efectos sobre el aprendizaje, y hallaron que las ratas con TCE padecían dificultades de aprendizaje espacial en el laberinto de agua de Morris. Posteriormente, el mismo grupo demostró la selectividad de la pérdida de memoria en ratas, añadiendo al test de Morris dos tareas de aprendizaje que no dependen de la integridad del hipocampo: evitación pasiva y una versión del laberinto de Morris en la que el inicio de la navegación es constante, en lugar del clásico aleatorio. Efectivamente, demostraron que sólo se afectaba el aprendizaje espacial del laberinto clásico. La pérdida de capacidad de aprendizaje espacial se relacionó con la pérdida neuronal en el hipocampo [59]. En 1993, Lowenstein et al demostraron también la vulnerabilidad del hipocampo, mediante la implicación de la ruptura de la barrera hemoencefálica que conduce a efectos neurotóxicos [23].

En 1995, Smith et al [19] demostraron que el modelo de impacto cortical controlado utilizado para producir lesiones en ratas era también útil en ratones, lo cual permitía trabajar con estos animales genéticamente alterados. Con este modelo, el impacto producido sobre la corteza parasagital izquierda (parietotemporal) produce una lesión en la corteza adyacente al lugar del impacto y una pérdida celular en los sectores CA2 y CA3 del hipocampo (bilateral, pero de predominio ipsilateral).

Los diversos niveles de implicación del sistema colinérgico en la pérdida de memoria tras TCE han merecido una especial atención en los últimos años. Las lesiones experimentales en ratas producen una pérdida bilateral de neuronas colinérgicas en el núcleo septal medial, en la banda diagonal de Broca y en los núcleos basales de Meynert. Los impactos unilaterales producen

una afectación bilateral, aunque la pérdida es mayor en el mismo lado lesional [60]. La administración de escopolamina (antagonista colinérgico) en ratas sometidas a TCE experimental empeora su capacidad de aprendizaje en momentos evolutivos tras el TCE en los que ya habían recuperado su normal rendimiento. Este efecto se observa tanto en traumatismos leves como graves y demuestra que los TCE incrementan la vulnerabilidad de las funciones mnésicas dependientes del sistema colinérgico [61].

Las alteraciones en la memoria espacial son en parte debidas a déficit en la neurotransmisión colinérgica, y los tratamientos que potencian la liberación ACh en la fase crónica tras el TCE pueden atenuar los déficit neuroconductuales colinérgico-dependientes, como el aprendizaje y la memoria [62].

En esta línea de estudios, se ha demostrado que la activación farmacológica del sistema colinérgico muscarínico puede mejorar el déficit cognitivo tras TCE en ratas. Se observa una mejoría de la memoria tras el tratamiento con un antagonista en los receptores muscarínicos M2 [63]. El tratamiento durante 15 días con LU 25-109-T, agonista muscarínico M1 que también actúa como un antagonista a nivel de los autorreceptores presinápticos M2 incrementando la liberación de ACh, mejora el aprendizaje en el laberinto de Morris [64].

En la línea de la neurotoxicidad, la sobreactivación de los receptores NMDA puede ser uno de los factores que más contribuye a las secuelas pos-TCE; los antagonistas NMDA reducen las alteraciones de memoria en ratas [65]. Recientemente, se han probado los efectos de tres nuevos antagonistas NMDA en el modelo experimental en ratas y, en efecto, se han demostrado efectos positivos en el déficit de aprendizaje del laberinto de Morris. Fisiopatológicamente, se observa una reducción del edema tanto en el lugar del impacto lesional como en el hipocampo y el tálamo [66].

En un futuro, serían de gran interés las investigaciones básicas siguiendo estos modelos animales que permitiesen desvelar los efectos de la estimulación ambiental precoz a nivel celular. Por un lado, se podría postular que el aumento de la estimulación ambiental produciría efectos beneficiosos debido a un posible aumento del metabolismo neuronal que contribuyese a establecer nueva conectividad y evitar así degeneración postsináptica. En sentido inverso, se podría pensar que la estimulación ambiental podría potenciar la excitotoxicidad. El modelo en ratas y ratones proporciona un enorme potencial científico para descifrar incógnitas de este tipo y dar la razón al tipo de aproximaciones terapéuticas adecuadas en cada momento evolutivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Junqué C, Bruna O, Mataró M. Traumatismos craneoencefálicos. Un enfoque desde la neuropsicología y la logopedia. Barcelona: Masson; 1998.
- Lezak MD. Neuropsychological assessment. Oxford: Oxford University Press; 1995.
- Corkin S, Rosen J, Sullivan EV, Clegg RA. Penetrating head injury adulthood exacerbates cognitive decline in later years. *J Neurosci* 1989; 9: 3876-83.
- Tabaddor K, Mattis S, Zazula T. Cognitive sequelae and recovery course after moderate and severe head injury. *Neurosurgery* 1984; 14: 701-8.
- Van Zomeren AH, van den Burg W. Residual complaints of patients two years after severe head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 21-8.
- Levin H, Grafman J, Eisenberg H, eds. Neurobehavioral recovery from head injury. New York: Oxford University Press; 1987.
- Stuss DT, Gow A. Frontal dysfunction after traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1992; 5: 272-82.
- Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 1994; 264: 1102-5.
- Price BH, Daffner KR, Stowe RM, Mesulam MM. The compartmental learning disabilities of early frontal lobe damage. *Brain* 1990; 113: 1383-93.
- Mateer A, Williams D. Effects of frontal lobe injury in childhood. *Dev Neuropsychol* 1991; 7: 359-76.
- Eslinger PJ, Grattan LM, Damasio H, Damasio AR. Developmental consequences of childhood frontal lobe damage. *Arch Neurol* 1992; 49: 764-9.
- Grattan LM, Eslinger PJ. Frontal lobe damage in children and adults: a comparative review. *Dev Neuropsychol* 1991; 7: 283-326.
- Gil M, Cohen M, Korn C, Groswasser Z. Vocational outcome of aphasic patients following severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 1996; 10: 39-45.
- Kerr C. Dysnomia following traumatic brain injury: an information-processing approach to assessment. *Brain Inj* 1995; 9: 777-96.
- Gale SD, Burr RB, Bigler ED, Blatter DTI. Fornix degeneration and memory in traumatic brain injury. *Brain Res Bull* 1993; 32: 345-9.
- Adams JH, Mitchell DE, Graham DI, Doyle D. Diffuse brain damage of immediate impact type. Its relationship to 'primary brain stem damage' in head injury. *Brain* 1977; 100: 489-502.
- 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.
- Smith DH, Okiyama K, Thomas MJ, McIntosh TK. Effects of the excitatory amino acid receptor antagonists kynurenate and indole-2-carboxylic acid on behavioral and neurochemical outcome following experimental brain injury. *J Neurosci* 1993; 13: 5383-92.
- Smith DH, Soares HD, Pierce JS, Perlman KG, Saatman KE, Meaney DF, et al. A model of parasagittal controlled cortical impact in the mouse: cognitive and histopathologic effects. *J Neurotrauma* 1995; 12: 169-78.
- Levin HS, Eisenberg HM, Wigg NR, Kobayashi K. Memory and intellectual ability after head injury in children and adolescents. *Neurosurgery* 1982; 11: 668-73.
- Levin HS, Williams D, Crofford MJ, High WM Jr, Eisenberg HM, Amparo EG, et al. Relationship of depth of brain lesions to consciousness and outcome after closed head injury. *J Neurosurg* 1988; 69: 861-6.
- Mitchell DE, Adams JH. Primary focal impact damage to the brain stem in blunt head injuries-does it exist? *Lancet* 1973; 2: 215-8.
- Bigler ED. Brain imaging and behavioral outcome in traumatic brain injury. *J Learn Dis* 1996; 29: 515-30.
- Kurth SM, Bigler ED, Blatter DD. Neuropsychological outcome and quantitative image analysis of acute haemorrhage in traumatic brain injury. *Brain Inj* 1994; 8: 489-500.
- Ommaya AK, Gennarelli TA. Cerebral concussion and traumatic unconsciousness-correlation of experimental and clinical observations of blunt head injuries. *Brain* 1974; 97: 633-54.
- Stokx LC, Gaillard WK. Task and driving performance of patients with a severe concussion of the brain. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986; 8: 421-36.
- Van Zomeren AH, Deelman BG. Long term recovery of visual reaction timer after closed head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 452-7.
- Van Zomeren AH. Reaction time and attention after closed head injury. *Lisse: Swets & Zeitlinger BV*; 1981.
- Cicerone KD. Attention deficits and dual task demands after mild traumatic brain injury. *Brain Inj* 1996; 10: 79-89.
- Levin HS, Meyers CA, Grossman RG, et al. Ventricular enlargement after closed head injury. *Arch Neurol* 1981; 38: 623-9.
- Meyers CA, Levin HS, Eisenberg HM. Early versus late ventricular enlargement following closed head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 1092-7.
- Bigler ED, Kurth S, Blatter D, Abildskov T. Day-of-injury CT as an index to pre-injury brain morphology: degree of post-injury degenerative changes identified by CT and MR neuroimaging. *Brain Inj* 1993; 7: 125-34.
- Levin HS, Handel SF, Goldman AM, Eisenberg HM, Guinto FC. Magnetic resonance imaging after diffuse nonmissile head injury. *Arch Neurol* 1985; 42: 963-8.
- Levin HS, Williams DH, Valastro M, Eisenberg HM, Crofford MJ, Handel S. Corpus callosal atrophy following closed head injury: detection with magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 1990; 73: 77-81.
- Bowen JM, Clark E, Bigler ED, Gardner M, Nilsson D, Gooch J, et al. Childhood traumatic brain injury: neuropsychological status at the time of hospital discharge. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 17-25.
- Anderson CV, Bigler ED. Ventricular dilation, cortical atrophy, and neuropsychological outcome following traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 42-8.

37. Cullum CM, Bigler ED. Ventricle size, cortical atrophy and the relationship with neuropsychological status in closed head injury: a quantitative analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986; 8: 437-52.
38. Yokota H, Kurokawa A, Otsuka T, Kobayashi S, Nakazawa S. Significance of magnetic resonance imaging in acute head injury. *J Trauma* 1991; 31: 351-7.
39. Hopkins RO, Abildskov TJ, Bigler ED, Weaver LK. Three dimensional image reconstruction of neuroanatomical structures: methods for isolation of the cortex, ventricular system, hippocampus, and fornix. *Neuropsychol Rev* 1997; 7: 87-104.
40. Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, Johnson SC, Anderson CV, Burnett BM, et al. MR-based brain and cerebrospinal fluid measurement after traumatic brain injury: correlation with neuropsychological outcome. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1-10.
41. Bigler ED, Blatter DD, Anderson CV, Johnson SC, Gale SD, Hopkins RO, et al. Hippocampal volume in normal aging and traumatic brain injury. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 11-23.
42. Primus EA, Bigler ED, Anderson CV, Johnson SC, Mueller RM, Blatter D. Corpus striatum and traumatic brain injury. *Brain Inj* 1997; 11: 577-86.
43. Bigler ED. *Neuroimaging: clinical applications*. New York: Plenum Press; 1995.
44. Ichise M, Chung DG, Wang P, Wortzman G, Gray BG, Franks W. Technetium-99m-HMPAO SPECT, CT and MRI in the evaluation of patients with chronic traumatic brain injury: a correlation with neuropsychological performance. *J Nucl Med* 1994; 35: 217-26.
45. Parker RS. Neurobehavioral outcome of children's mild traumatic brain injury. *Semin Neurol* 1994; 14: 67-73.
46. Massagli TL, Michaud LJ, Rivara FP. Association between injury indices and outcome after severe traumatic brain injury in children. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 125-32.
47. Bricolo A, Turazzi S, Feriotti G. Prolonged posttraumatic unconsciousness. *J Neurosurg* 1980; 52: 625-34.
48. Taylor HG, Alden J. Age-related differences in outcomes following childhood brain insults: an introduction and overview. *J Int Neuropsychol Soc* 1997; 3: 555-67.
49. Goldstein FC, Levin HS. Epidemiology of traumatic brain injury: incidence, clinical characteristics, and risk factors. In Bigler ED, ed. *Traumatic brain injury*. Austin: Pro; 1990.
50. Johnson J. Organic psychosyndromes due to boxing. *Br J Psychiatry* 1969; 115: 45-53.
51. Nicoll JA, Roberts GW, Graham DI. Amyloid beta-protein, APOE genotype and head injury. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 777: 271-5.
52. Jordan BD, Relkin NR, Ravdin LD, Jacobs AR, Bennett A, Gandy S. Apolipoprotein E epsilon 4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *JAMA* 1997; 278: 136-40.
53. Mayeux R, Ottman R, Maestre G, Ngai C, Tang MX, Ginsberg H, et al. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon 4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 555-7.
54. Chen Y, Lomnitski L, Michaelson DM, Shohami E. Motor and cognitive deficits in apolipoprotein E-deficient mice after closed head injury. *Neuroscience* 1997; 80: 1255-62.
55. Chen SH, Thomas JD, Glueckauf RL, Bracy OL. The effectiveness of computer-assisted cognitive rehabilitation for persons with traumatic brain injury. *Brain Inj* 1997; 11: 197-209.
56. Lafuente JV, Zarranz JJ. Biopatología de los traumatismos craneoencefálicos: modelos experimentales. *Rev Neurol* 1998; 26: 224-32.
57. Phillips LL, Lyeth BG, Hamm RJ, Povlishock JT. Combined fluid percussion brain injury and entorhinal cortical lesion: a model for assessing the interaction between neuroexcitation and deafferentation. *J Neurotrauma* 1994; 11: 641-56.
58. Hamm RJ, Dixon CE, Gbadebo DM, Singha AK, Jenkins LW, Lyeth BG, et al. Cognitive deficits following traumatic brain injury produced by controlled cortical impact. *J Neurotrauma* 1992; 9: 11-20.
59. Hicks RR, Smith DH, Lowenstein DH, Saint-Marie R, McIntosh TK. Mild experimental brain injury in the rat induces cognitive deficits associated with regional neuronal loss in the hippocampus. *J Neurotrauma* 1993; 10: 405-14.
60. Schmidt RH, Grady MS. Regional patterns of blood-brain barrier breakdown following central and lateral fluid percussion injury in rodents. *J Neurotrauma* 1993; 10: 415-30.
61. Dixon CE, Hamm RJ, Taft WC, Hayes RL. Increased anticholinergic sensitivity following closed skull impact and controlled cortical impact traumatic brain injury in the rat. *J Neurotrauma* 1994; 11: 275-87.
62. Dixon CE, Marion DW. Effects of CDP-choline treatment on neurobehavioral deficits after TBI and on hippocampal and neocortical acetylcholine release. *J Neurotrauma* 1997; 14: 161-9.
63. Pike BP, Hamm RJ. Post-injury administration of BIBN 99, a selective muscarinic M2 receptor antagonist, improves cognitive performance following traumatic brain injury in rats. *Brain Res* 1995; 17: 37-43.
64. Pike BR, Hamm RJ. Chronic administration of a partial muscarinic M1 receptor agonist attenuates decreases in forebrain choline acetyltransferase immunoreactivity following experimental brain trauma. *Exp Neurol* 1997; 147: 55-65.
65. Temple MD, Hamm RJ. Chronic, post-injury administration of D-cycloserine, and NMDA partial agonist, enhances cognitive performance following experimental brain injury. *Brain Res* 1996; 25: 246-51.
66. Okiyama K, Smith DH, White WF, Richter K, McIntosh TK. Effects of the novel NMDA antagonists CP-98,113, CP-101,581 and CP-101,606 on cognitive function and regional cerebral edema following experimental brain injury in the rat. *J Neurotrauma* 1997; 14: 211-22.

SECUELAS NEUROPSICOLÓGICAS DE LOS TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS

Resumen. Introducción y desarrollo. *Las secuelas neuropsicológicas de los traumatismos craneoencefálicos (TCE) son consecuencia del conjunto de lesiones cerebrales focales y difusas. Los focos de contusión afectan preferentemente los lóbulos frontales. Las lesiones frontobasales producen importantes cambios de personalidad, humor y trastornos conductuales. Las lesiones dorsolaterales, trastornos en las funciones ejecutivas (ausencia de planificación, flexibilidad mental y uso de estrategias adecuadas). Las contusiones temporales izquierdas pueden ocasionar afasia. La atrofia hipocámpica o parahipocámpica es la principal responsable de los trastornos de memoria. Las lesiones axonales difusas se relacionan con la afectación de la atención, la velocidad de procesamiento cognitivo y de las funciones frontales. El desarrollo de las técnicas de neuroimagen, en especial la adquisición y análisis tridimensional, ha facilitado enormemente el estudio de los correlatos anatomofuncionales. Los estudios genéticos explican parte de las diferencias individuales en el grado de afectación de la memoria y de la relación entre el TCE y la enfermedad de Alzheimer.* Conclusiones. *El modelo de percusión en el TCE practicado en ratas y ratones permite el estudio de la relación entre alteraciones estructurales, cambios en memoria, factores genéticos y efectos del tratamiento farmacológico [REV NEUROL 1999; 28: 423-9].*

Palabras clave. Genética. Memoria. Neuroimagen. Neuropsicología. Traumatismo craneoencefálico.

SEQUELAS NEUROPSICOLÓGICAS DOS TRAUMATISMOS CRÂNIO-ENCEFÁLICOS

Resumo. Introdução e desenvolvimento. *As sequelas neuropsicológicas dos traumatismos crânio-encefálicos (TCE) são consequência do conjunto de lesões cerebrais focais e difusas. Os focos de contusão afetam sobretudo os lobos frontais. As lesões fronto-basais produzem mudanças importantes da personalidade, humor e perturbações do comportamento. As lesões dorso-laterais, perturbações nas funções executivas (ausência de planificação, flexibilidade mental e utilização de estratégias adequadas). As contusões temporais esquerdas podem ocasionar afasia. A atrofia do hipocampo ou parahipocampo é a principal responsável das alterações de memória. As lesões axonais difusas relacionam-se com o envolvimento da atenção, a velocidade de processamento cognitivo e das funções frontais. O desenvolvimento das técnicas de neuroimagem, especialmente a aquisição e análise tridimensional, facilitou enormemente o estudo das correlações anátomo-funcionais. Os estudos genéticos explicam parte das diferenças individuais no grau de envolvimento da memória e da relação entre o TCE e a doença de Alzheimer.* Conclusões. *O modelo de percussão no TCE praticado em ratos permite o estudo da relação entre alterações estruturais, alterações da memória, fatores genéticos e efeitos do tratamento farmacológico [REV NEUROL 1999; 28: 423-9].*

Palavras chave. Genética. Memória. Neuroimagem. Neuropsicologia. Traumatismo crânio-encefálico.