

Preuve d'une altération de la substance blanche dans les lésions traumatiques du cerveau sans lésions macroscopiques

N Nakayama, A Okumura, J Shinoda, Y-T Yasokawa, K Miwa, S-I Yoshimura, T Iwama
J Neurol Neurosurgery Psychiatry 2006

CONTEXTE

Les blessures traumatiques du cerveau non-missiles (mineures) sans lésions macroscopiques détectables ont souvent pour conséquence une détérioration de la cognition qui affecte négativement la vie quotidienne.

BUT

Identifier des ressants anormaux de substance blanche chez les patients à nm TBI avec une détérioration de la cognition, en utilisant l'IRM de tenseur de diffusion (DT – MRI).

METHODES

Des images IRM de tenseur de diffusion de contrôles sains ont été comparées à celles de 23 patients à non TBI qui montraient une altération de la cognition, mais pas de lésions neuroradiologiques évidentes.

La DT – MRI a inclus une analyse anisotropique factorielle, qui incluait une analyse basée sur voxel, confirmée par une étude utilisant les techniques ROI (technique des régions dignes d'intérêt) et une tractographie IRM du corps calleux et du fornix.

RESULTATS

Une baisse d'anisotropie fractionnelle autour du *genu*, du tronc cérébral et du *splenium* du corps calleux a été mise en évidence par l'analyse basée sur voxel. Les valeurs d'anisotropie fractionnelle du *genu* (0,47), du tronc cérébral (0,48) et du *splenium* du corps calleux (0,52) et de la colonne du fornix (0,51) étaient plus basses chez les patients à nm TBI que pour les contrôles sans (0,58 – 0,61 – 0,62 et 0,61 respectivement) selon la confirmation apportée par l'étude des ROIs. On a pu voir que l'architecture de la substance blanche du corps calleux et du fornix des patients à nm TBI était plus grossière que lors des contrôles de tractographie IRM.

CONCLUSIONS

L'altération du corps calleux et du fornix chez les patients à nm TBI sans lésion macroscopiques détectables, est visible. Le DT – MRI est suffisamment sensible pour détecter des fibres neurales anormales liées au dysfonctionnement cognitif après une nmTBI..

Des séquelles dans la cognition et dans la vie professionnelle sont des complications courantes après des blessures traumatiques du cerveau nonmissiles sans lésions neuroradiologiques évidentes.

Elles peuvent prendre la forme d'altération de la mémoire, difficultés à exécuter des tâches diverses, et la perte de conscience de soi. Ces symptômes ont été attribués à des blessures diffuses au cerveau et une perte diffuse de la substance blanche ou de réseaux neuraux dans le cerveau.

Actuellement, il n'existe aucune méthode précise pour diagnostiquer et évaluer la répartition et la gravité de la blessure axonale diffuse. Etant donné que les conclusions de la tomographie *informatique* et l'IRM minimisent l'ampleur de la blessure axonale diffuse, et ne font pas beaucoup le lien avec la conséquence neuropsychique qui en résulte, ce dysfonctionnement a tendance à être cliniquement sous-diagnostiqué et sous-estimé.

Une preuve indirecte de perte de *connectivité* fonctionnelle après une nm TBI a été fournie à la fois par des études de neuroimagerie à la fois morphométriques et fonctionnelles.

L'analyse morphométrique d'une nm TBI a montré le lien entre l'atrophie du corps calleux et du fornix, et la conséquence neuropsychologique. La plupart des études de neuroimagerie menées après une nmTBI ont montré que les troubles cognitifs et les troubles du comportement sont liés avec un certain hypométabolisme ou *hypoperfusion* dans certaines régions du cortex. A ce jour, cependant, il n'y a pas eu de preuve directe IN VIVO de disconnexions structurales sans lésions macroscopiquement détectables chez des patients à nmTBI.

Le DT-MRI qui mesure l'anisotropie de diffusion IN VIVO est une méthode prometteuse pour la détection non-invasive du degré de destruction des fibres dans divers processus de maladies affectant la substance blanche.

Dans les systèmes biologiques, la dissémination de l'eau est empêchée par les structures des tissus, telles que les membranes des cellules, les gaines de myéline, les microtubules intracellulaires et les protéines associées. Le mouvement parallèle aux axones et aux gaines de myéline est moins inhibé que le mouvement perpendiculaire, connu sous le nom d'anisotropie de *diffusion*. L'anisotropie fonctionnelle a été appliquée à l'évaluation des dommages diffus d'axonal post-traumatique et son utilité clinique a été décrite. Dans une étude précédente les résultats d'anisotropie fractionnelle au stade aigu. Comme référence concernant la blessure de la substance blanche étaient prometteurs, en ce sens que cela laissait prévoir des résultats chez les traumatisés crâniens, en utilisant la technique des ROIs. L'analyse IRM basée sur voxel, une méthode statistique normalisante a été développée, afin de réduire les variations inter-individuelles, et pour évaluer le cerveau dans son ensemble.

Notre recherche a porté sur les régions du cerveau qui sont couramment touchées chez les patients victimes d'une nmTBI, avec des troubles de la cognition, mais pas de lésions macroscopiques, et nous avons utilisé l'analyse d'anisotropie fractionnelle basée sur voxel, que l'on appelle l'anisotropie de diffusion.

L'arrivée du DTI a permis l'observation des fibres d'une région du cerveau à l'autre, appelée tractographie à résonance magnétique, qui reconstruit en 3 dimensions les trajectoires des tissus ? (systèmes ?) de la substance blanche. Nous avons aussi étudié si la tractographie à résonance magnétique reconnaît de manière sensible la dégénérescence du corps calleux et du fornix chez les patients à nmTBI.

METHODES

Table 1 Demographic data on patients with traumatic brain injury and healthy controls

Factor	Patients	Controls
Mean age (years)	27.43 (12.09)	28.23 (11.90)
Sex		
Male	19	19
Female	4	4
Mean duration of impaired consciousness (days)	7.2 (8.6)	—
Mean interval between injury and MRI (months)	14.16 (16.2)	—
Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised		
Full-scale Intelligence Quotient	80.4 (11.2)	104.2 (14.1)
Verbal Intelligence Quotient	84.6 (12.2)	103.6 (12.9)
Performance Intelligence Quotient	78.0 (13.5)	105.2 (15.9)
Mini-Mental State Examination	26.3 (4.5)	29.7 (0.8)
Wechsler Memory Scale—Revised		
General memory	71.7 (14.6)	106.3 (12.1)
Delayed memory	66.5 (13.2)	103.7 (9.8)
Visual memory	71.0 (14.0)	102.1 (7.5)
Attention	85.3 (16.3)	107.3 (7.2)
Paced Auditory Serial Addition Test	34.5 (10.6)	46 (6.2)

Abbreviations: DTI, diffusion tensor magnetic resonance imaging; MMSE, Mini-Mental State Examination; nmTBI, non-missile traumatic brain injury; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; ROI, region of interest; SPM, statistical parametric mapping; WAIS—R, Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised; WMS—R, Wechsler Memory Scale—Revised

QUELS PATIENTS ?

Nous avons étudié 23 patients au stade chronique après une grave nmTBI, et après être sortis du coma.

Tous avaient subi une blessure due à une grande vitesse et un très fort impact dans un accident de véhicule à moteur.

Le tableau montre les aspects cliniques et les résultats des examens neuropsychologiques pour les patients impliqués dans ce type d'accident. La population avait été sélectionnée à partir de 51 patients à nmTBI qui avaient été admis pour le programme de rééducation au centre médical CHUBU à GIFU au Japon.

Les patients avec de graves problèmes de langage ou un déficit de concentration empêchant les tests neuropsychologiques ont été exclus de l'étude. Les patients avec des handicaps physiques ou des lésions neuroradiologiques détectables de plus de 1,6 cm³, comme des contusions, des hématomes ou des nécroses visibles sur l'IRM high spatial resolution T1 – w<ighted faite au moment de l'étude ont été aussi exclus.

Dans une publication précédente, Tomainolo avait défini les patients avec des lésions de moins de 1,6 cm³ détectables neuroradiologiquement comme des patients à nmTBI sans lésions

macroscopiques détectables, c'est pourquoi nous avons adopté 1,6cm³ comme limite dans notre étude.

Les tests neuropsychologiques ont été faits dans la limite de 2 semaines avant d'obtenir les images IRM. Pour une évaluation de l'ensemble de leurs performances intellectuelles, et leur concentration, nous leur avons fait passer les tests WAIS-R, MMSF, WSM-R, PASAT. Tous les tests étaient en japonais. Les témoins de comparaison étaient 23 participants en bonne santé, appariés selon le sexe et l'âge. Ni les patients, ni les témoins de comparaison n'avaient d'antécédents de troubles neurologiques ou psychiatriques. Tous les participants avaient auparavant donné leur consentement écrit attestant qu'ils étaient informés. Le comité de recherche et la Fondation de l'Hôpital du Mémorial de KIZAMA avai approuvé le protocole.

LE PROTOCLE IRM, ANISOTROPIE FRACTIONNELLE, ETUDE CONFIRMATIVE PAR LA METHODE DES ROIS

non traduits

RESULTATS

852

Nakayama, Okumura, Shinoda, et al

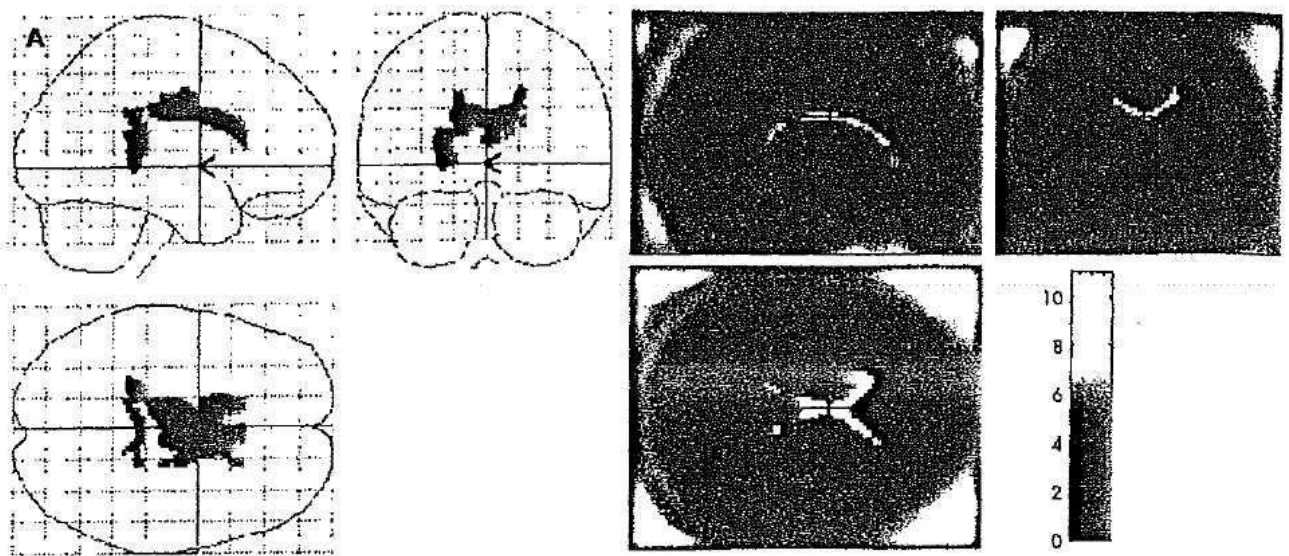


Figure 1 (A) Voxel-based analysis of fractional anisotropy data with the fractional anisotropy template for all participants. Statistical parametric map in the three orthogonal maximum-intensity projections show voxels with lower fractional anisotropy values in patients with traumatic brain injury than in controls. Peak coordinates are $(x, y, z \text{ (mm)}) = (-14, 14, 26), (2, 5, 24), (12, 8, 28)$ (corpus callosum, $k=746$; $Z \text{ score} = 5.98, 5.73, 5.55$; uncorrected $p < 0.001$), $(10, -34, 22), (-2, -32, 22), (-14, -38, 30)$ (corpus callosum, $k=94$; $Z \text{ score} = 5.16, 5.15, 5.14$; uncorrected $p < 0.001$). (B) Voxels with a marked decrease in fractional anisotropy values in patients with traumatic brain injury compared with controls. A considerable decrease in fractional anisotropy values was found in the group with traumatic brain injury. The results of voxel-based analysis are rendered on orthogonal slices of the fractional anisotropy map.

La figure 1 montre l'analyse basée sur voxel de nos données d'anisotropie fractionnelle à l'aide de la mesure de référence d'anisotropie fractionnelle de tous les participants (témoins de comparaison et patients).

Un tracé paramétrique de statistiques (SPM) dans les 3 projections orthogonales d'intensité maximum ont révélé des voxels avec des valeurs d'anisotropie fractionnelle inférieures chez les patients avec nm TBI, par rapport aux témoins de comparaison. Une nette baisse des valeurs

d'anisotropie fractionnelle a été observée dans le corps calleux, dans le groupe avec nmTBI. Dans les autres zones, on n'a noté ni augmentation, ni diminution. Nous avons étudié le lien entre les résultats concernant la cognition et la valeur d'anisotropie fractionnelle chez les patients à nmTBI.

La figure 2 (non traduit.

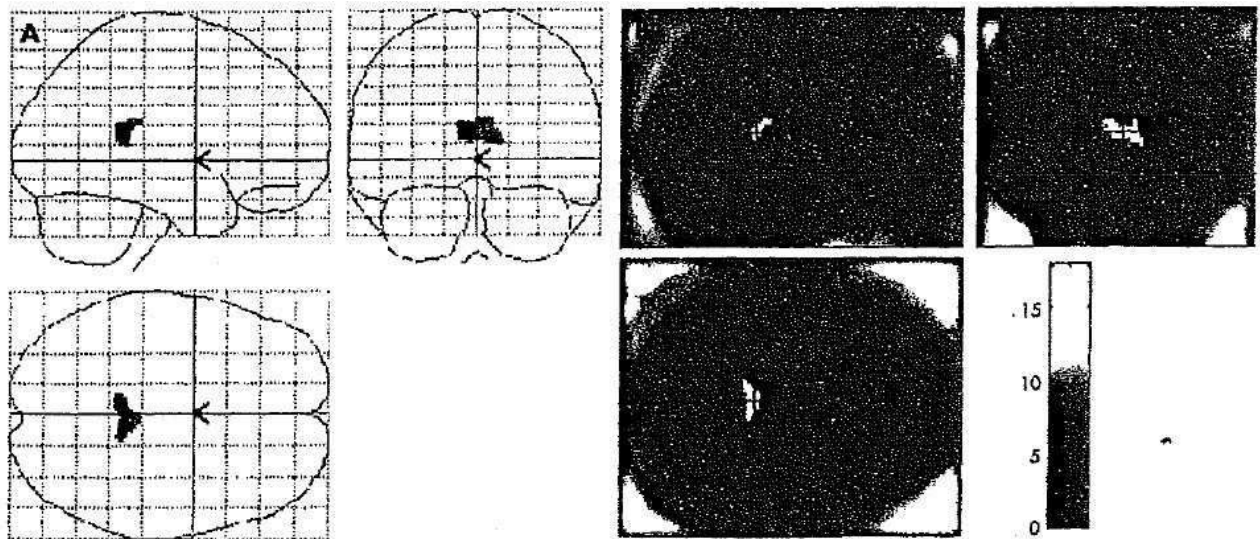


Figure 2 [A] Results of voxel-based analysis for covariate effects of Mini-Mental State Examination (MMSE). Statistical parametric map in the three orthogonal maximum-intensity projections, showing voxels with the positive correlation effects of MMSE. Peak coordinates are $(x, y, z \text{ (mm)}) = (-2, -38, 16), (10, -40, 12), (5, -34, 20)$ (splenium of the corpus callosum, $k = 137$; $Z \text{ score} = 6.01, 5.88, 5.78$; uncorrected $p < 0.001$). [B] Voxels with a marked correlation between cognitive scores (MMSE) and fractional anisotropy. A considerable correlation was found in the splenium of the corpus callosum. The results of voxel-based analysis are rendered on orthogonal slices of the fractional anisotropy map.

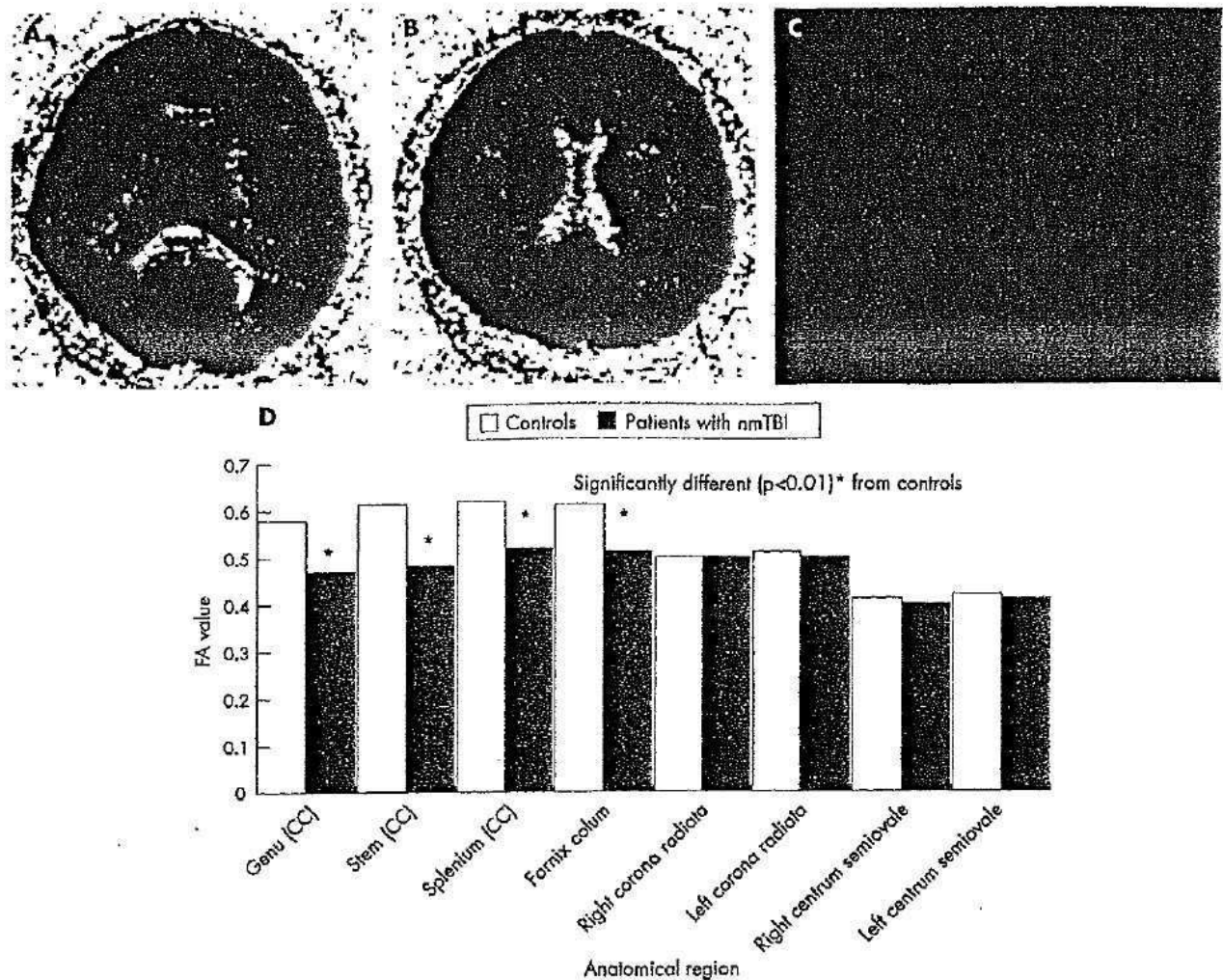


Figure 3 [A-C] Axial and coronal fractional anisotropy (FA) maps. Several circular regions of interest with a diameter of 2 mm are placed in the corpus callosum (CC; the genu, stem and splenium), column of the fornix, corona radiata and centrum semiovale. [D] FA values in the CC, fornix, corona radiata and centrum semiovale of patients with traumatic brain injury. nmTBI, non-missile traumatic brain injury.

Plusieurs ROIs sphériques d'1 diamètre de 2mm ont été placés dans le corps calleux, la colonne du Fornix, le *corona radiata* bilatéralement et le *centrum semioval* bilatéralement sur des cartes d'anisotropie fractionnelle individuelles (fig 3A-C). Les moyennes d'anisotropie fractionnelle de plusieurs ROIs sphériques ont été utilisées. L'examen des différences selon les groupes d'après l'étude des ROIs, a confirmé les différences nettes d'anisotropie fractionnelle déjà notées dans basée sur voxel. Nous avons trouvé des différences considérables entre le groupe à nmTBI et les témoins de comparaison en ce qui concerne les valeurs d'anisotropie fractionnelle du *genu* ($P = 0,0008$) le tronc cérébral ($0,006$) et le *splénium* du corps calleux ($P = 0,009$) et le colonne de fornix ($P=0,009$; fig 3D) Les valeurs moyennes fournies par le ROI placé dans le corps corticospinal n'ont pas révélé de différence entre les deux groupes.

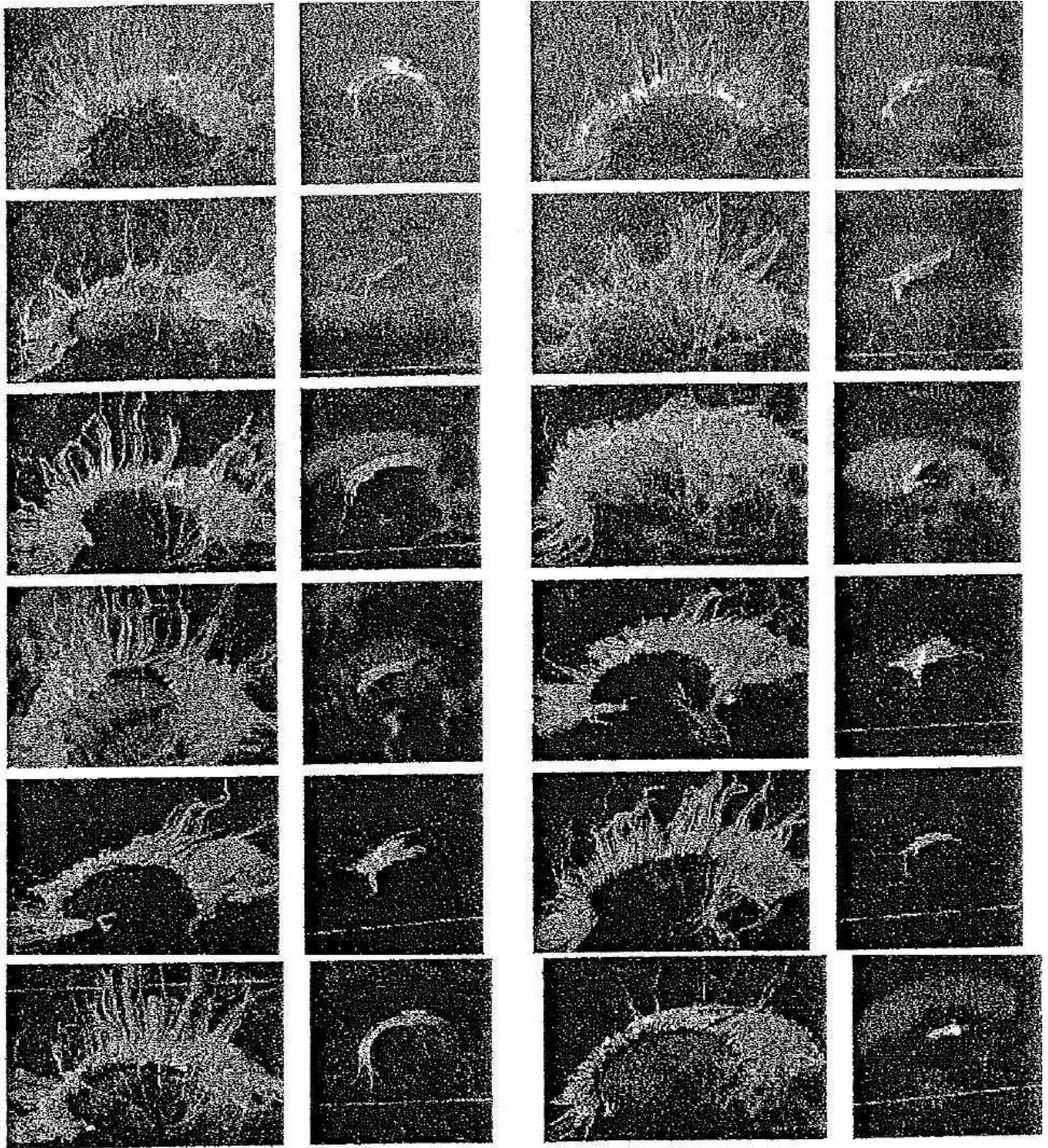


Figure 4 Lateral view for the tractography of the corpus callosum (left column) and fornix (right column) in a control (left upper) and in 11 patients with traumatic brain injury. The tractographs are overlaid on T2-weighted MRI.
 sur une série axiale pour la tractographie du corps calleux (colonnes de gauche) et fornix (colonnes de droite) d'un contrôle sain (à gauche en haut) et de 11 patients traumatisés crâniens.

La figure 4 compare la tractographie à résonance magnétique individuelle du corps calleux et du fornix chez quelques cas à nmTBI et des témoins de comparaison. Chez les cas) nmTBI, les *traces (faisceaux)* au travers du *genu* et du *splénium* du corps calleux étaient différentes de celles des témoins de comparaison, les fibres de connexion n'atteignant pas le cortex. Le volume et les fibres de connexion du *splénium* chez les patients à nmTBI étaient relativement non altérés.. Par rapport aux témoins de comparaison, les *traces (faisceaux)* à travers la colonne de fornix bien que la tractographie du corps mamillaire à la colonne de fornix ait été relativement non altéré.

DISCUSSION

Nos résultats suggèrent que l'IRM à tenseur de diffusion a été en mesure de montrer objectivement les anomalies chez les patients à nmTBI avec altération de la cognition, mais sans lésions détectables macroscopiquement. A notre connaissance ceci est un premier rapport montrant la perturbation de la substance blanche, du corps calleux et du fornix pour évaluer un nmTBI sans lésions détectables macroscopiquement, en utilisant l'IRM à tenseur de diffusion. L'analyse d'anisotropie fractionnelle basée sur voxel, et l'étude tractographique avaient montré la (la) vulnérabilité du corps calleux et du fornix chez les patients à nmTBI. La matière blanche parasagittale subcorticale, les capsules internes, le *cerebellar folia dorsal*, jusqu'au dentate nuclei et au tronc cérébral, sont exposés aux dommages diffus d'axonal (DAI), mais pas le corps calleux ni le fornix. Notre étude a montré la vulnérabilité spécifique du corps calleux et du fornix, parce que nos patients à nmTBI avaient une altération de la cognition, mais pas de problèmes physiques. On pense que le corps calleux et le fornix sont les structures qui sont au cœur du réseau neural concernant la cognition et la mémoire. Des changements dans la substance blanche antérieure, incluant le corps calleux, étaient largement attribués au déclin de la cognition lié à l'âge. Le fornix est le principal point de passage de la substance blanche limbique reliant l'hippocampe au corps mamillaires. Le circuit limbique de l'interaction hippocampe – fornix – corps mamillaire a focalisé une recherche approfondie sur la fonction mémorielle. Des dommages sur n'importe laquelle de ces structures limbiques conduisent à des altérations diverses de la mémoire.

L'évaluation de l'anisotropie fractionnelle par la technique ROIs a ses limites en particulier dans le cas de très petits ROIs d'un diamètre de 2 mm. Les techniques ROI dépendent soit d'une estimation subjective, soit sur une taille, une forme, ou un placement des ROIs relativement arbitraires. En conséquence, certaines zones du cerveau peuvent ne pas être explorées. L'analyse SPM (trace paramétrique statistique) est une méthode d'analyse alternative, voxel par voxel, qui peut éviter la subjectivité. Dans cette étude, une nette diminution des valeurs d'anisotropie fractionnelle dans la colonne de fornix, n'était pas évidente avec le SPM. Il se peut que le SPM n'ait pas réussi à cause de la petite taille du fornix, rendant les différences plus difficiles à détecter.

« Its locationmaking differences harder to detect (non traduit)

Parce que celui-ci était relativement facile à détecter sur les images d'anisotropie fractionnelle, les valeurs manuelles de ROI, en particulier dans la petite taille, peuvent être plus exactes et en conséquence ont plus de valeur statistique.

Dans cette étude, une nette corrélation a été trouvée dans le *splénium* du corps calleux entre le test MMSE (minimal state examination) et la valeur d'anisotropie fractionnelle. Cependant, on n'a pas pu détecter de signes de corrélation significatifs de WMS – R et PASAT. Bien que le seuil fixé à une valeur de $P < 0,05$ en niveau de voxel, et dans la limite de 60 voxels, puisse être la cause de ces résultats, c'est seulement dans le MMSE qu'une corrélation positive a été mise en évidence, peut-être à cause des différentes caractéristiques entre MMSE et les autres. MMSE est le reflet de la fonction cognitive générale, alors que les autres sont le reflet d'une fonction cognitive spécifique.

Bien que la majorité des patients avec des dommages diffus du cerveau et une altération de la cognition ne présentent pas de lésions apparentes dans la neuroimagerie, l'imagerie neurale, traditionnelle, des études quantitatives par IRM sur le cerveau, menées au moins 6 semaines après la blessure, ont montré qu'une blessure traumatique du cerveau, moyennement grave ou grave a pour conséquence une diminution du volume de l'hippocampe, du fornix et du corps calleux.

Ces études mettent l'accent sur la vulnérabilité du corps calleux et du fornix chez les patients à nmTBI, et le lien entre l'atrophie et le dysfonctionnement cognitif. Les résultats de ces études morphométriques et nos recherches sur les anomalies du corps calleux et du fornix sont compatibles. Les anomalies de la substance blanche chez les patients à nmTBI peuvent être

détectées plus tôt avec l'IRM de tenseur de diffusion qu'avec les études morphométriques car le DT-MRI peut présupposer la structure de la substance blanche, alors que la morphométrie peut détecter des changements secondaires, l'atrophie, subséquents par rapport aux dommages premiers. L'état altéré de la substance blanche dû à la blessure traumatique sévère au cerveau, peut, cependant jouer sur les mesures d'anisotropie par DT-MRI. Les tissus oedémateux peuvent perdre une partie de leur anisotropie, mais conserver suffisamment d'organisation directionnelle pour rester identifiables par DT-MRI directionnel. Les tissus de la substance blanche peuvent être détruits ou perturbés à un tel point que l'organisation directionnelle et conséquemment l'anisotropie diffuse disparaissent totalement. Dans notre étude, la tractographie à résonance magnétique du corps calleux et du fornix ont révélé des anomalies dans les faisceaux/traces de certains patients à nmTBI. La tractographie à résonance magnétique représentait et mettait en évidence le réseau neural, et cela peut être utile pour évaluer les patients à nmTBI. La définition de la tractographie à résonance magnétique en tant que méthode clinique n'a cependant pas été établie. Les limites techniques de la tractographie à résonance magnétique ne doivent pas être sous-estimées. Nous menons actuellement des études dans notre hôpital pour trouver le moment/réglage optimal du DT-MRI pour identifier de manière exacte (précise) la présence d'anomalie dans la substance blanche après une nmTBI.

Dans cette étude, tous les participants ont été soumis au DT-MRI avec le système IRM 1,5T. Bien qu'une comparaison directe de 3,0 T et 1,5 T en ce qui concerne la tractographie à résonance magnétique n'ait pas fait l'objet d'une publication, l'IRM 3,0 T a un rapport signal/bruit plus élevé que 1,5 T.

« The 3,0T system..... artefact in DIT » non traduit

Il est nécessaire d'examiner plus avant la comparaison clinique entre l'imagerie 3,0T et l'imagerie 1,5 T concernant la tractographie à résonance magnétique.

Nous appliquerons le fruit de nos recherches à chaque patient traumatisé crânien au stade grave ou moins grave, pour obtenir des références objectives de diagnostic, évaluation, estimation et traitement fiables des altérations de la cognition.

traduction Francisque BUCHON

le texte complet en anglais est disponible dans la bibliographie en langue anglaise de cassetete22.com